

# Zelula mikrokapsularatu bioaktiboak sendagaien askapen egonkorrerako

*Argia Acarregui, Ane Garate, Ainhoa Murua,  
Gorka Orive, Rosa M.<sup>a</sup> Hernández, Jose Luis Pedráz*

NanoBioCel taldea, Farmazi Teknologia Laborategia (UPV-EHU),  
Farmazia fakultatea, Vitoria-Gasteiz  
CIBER-BBN, Bioingeniaritza, Biomaterial eta Nanomedikuntza  
Ikerkuntza Biomedikorako Zentroen Sarea, Vitoria-Gasteiz

**Laburpena:** Zelula bioaktiboen mikrokapsularatzea delako teknologia hainbat terapiatan erabiltzen da. Sistema honen bidez, era seguru batean ezartzen dira terapia-produktu bartzuk askatzen dituzten zelulak; horrela, epe luzerako ehun eta organo-transplanteetan erabiltzen diren farmako immunosupresoreen eragin desiragaitzak ekiditen dira. Gainera, mikrokapsularatutako zelulen bidez, ahalbidetzen da jatorri desberdinetako terapia-produktuak era egonkorrean jariatzea. Artikulu honetan, zelulen mikrokapsularatzea zertan datzan ikusteaz gain, mikrokapsulen eskakizunak azalduko ditugu, eta era berean, gaur egun teknologia honen hobekuntzarako garatzen ari diren aukerak eta zenbait terapia aplikazio.

**Hitz gakoak:** zelula-mikrokapsularatze teknologia, terapia-produktuen modu egonkorreko askapena, alginatoa, mikrokapsulak, zelula amak, terapia aplikazioak.

**Abstract:** Cell microencapsulation technology has been employed in a wide range of therapeutic applications. The purpose of this system is the transplantation of encapsulated cells that secrete different therapeutic products in a biosafe manner, avoiding the side effects related with the long-term therapies of immunosuppressant drugs in organ and/or tissue transplantation. Moreover, these microcapsules enable the local and controlled delivery of therapeutic molecules. In this article, the concept of cell microencapsulation as well as the essential requirements of the technology, the challenges and the future directions under investigation and some of the therapeutic applications will be highlighted.

## 1. SARRERA

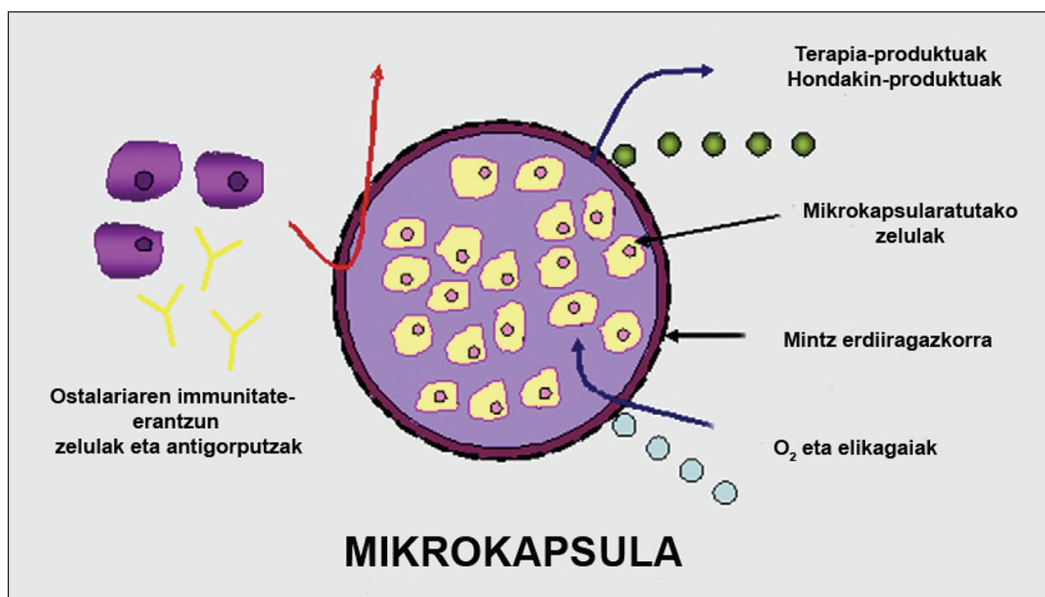
Errefusa izaten da ehun eta organoen transplanteetan sortzen den eragozpenik larriena. Izan ere, autoimmunitate-gaixotasunetatik kanpo, immunitate-sistemak bere organismoko molekula antigenikoak ezagutzen ditu gehienetan, baina antigenotzat hartzen ditu beste edozein jatorrizko molekulak (mikrobio patogenoak, zelula arrotzak), eta antigorputz eta T linfozitoen aktibazioa eragiten du. Hori dela-eta, zientzia arloan aspalditik aztertu

da zelulak transplantatzerako unean ostalariaren immunitate-erantzunetik babesteko aukera. Bisceglie zientzialaria izan zen ideia hau garatzen aintzindaria. Zientzialari honek, frogatu zuen sagu jatorriko tumore-zelulak polimerozko mintzetan inguratu, txerrien sabelaldeko barrunbean transplantatu eta zelula horien biziraupena gertatzen dela [1]. Honela sortu zen zelula-mikrokapsularatze teknologia. Gaur egun, teknologia hau epe luzerako ehun eta organoen transplanteekin batera gertatzen diren errefusa edo farmako immunosupresoreen erabilera bezalako arazoei aurre egiteko sistema bezala proposatzen da eta era berean, hainbat jatorrizko terapia-produktuak modu egonkorrean askatzeko sistema bezala.

Artikulu honek ikuspegi orokor bat eskaini nahi du zelula-mikrokapsularatze teknologiaren inguruan. Horrela, aipagai hartuko dira teknologiaren oinarriak, biosistema egokia izateko bete behar dituen eskakizunak, mikrokapsulen ekoizpenerako erabiltzen diren biomaterialak eta teknikak eta beste antzeko estrategia batzuen aurrean dituen abantailak. Azkenik, aztertuko da sistema honen segurtasuna eta biobateragarritasuna hobetzeko gaur egungo joera zein den, terapia aplikazio batzuk eta etorkizunera begira hobetu beharreko erronkak.

## 2. ZELULA-MIKROKAPSULARATZE TEKNOLOGIA

Zelulak mikrokapsularatzean, material biologikoa biobateragarriak diren esfera polimerikoetan biltzen da eta lortutako esfera hauek mintz erdiiragazkor batekin estaltzen dira. Mintz erdiiragazkor honek, zelulek bizitzeko behar dituzten elikagaien eta oxigenoaren difusioa ahalbidetzen du eta era berean, zelulek jariatzen dituzten hondakin eta terapia-produktuen kanporatzea ere bermatzen du. Gainera, mikrokapsulek ostalariaren immunitate-erantzuneko zeluletatik eta antigorputzetatik babesten dituzte barnean dauzkaten zelulak (1. irudia). Babes horri esker, mikrokapsularatzeak, lor dezake farmako immunosupresoreen epe luzeko erabilera murriztea edo ezabatzea; horrela, farmako horiek sor ditzaketen eragin desiragaitzak saihesten dira. Biopolimerozko mikrokapsula hauetan, bil daitezke zenbait zelula mota, hainbat terapia-produktu jariatzen dituztenak: insulina, faktore neurotrofikoak edo faktore angiogenikoak, gaixotasun jakin batzuen aurka onuragarriak. Zelulek berezko produktu horiek jariatzeko gaitasuna dute, edo bestela *ex vivo* modifikatzen dira genetikoki (transfekzio baten bidez). Biosistema hauetan kapsularatutako zelulek, tratatu nahi den gaixotasunari erantzun egokia emateko behar den terapia-produktua ekoizten dute, ostalariaren immunitate-erantzunetik babestuta uzteaz gain. Ildo honetan, azken urteotan mikrokapsularatutako zeluletan oinarrituriko tratamendu alternatiboak garatu dira, diabetesa, minbizia, bihotz-gaixotasunak eta nerbio-sistema zentralako (NSZ) Alzheimer, Parkinson, edota Huntington bezalako gaixotasunak tratatzeko [2].



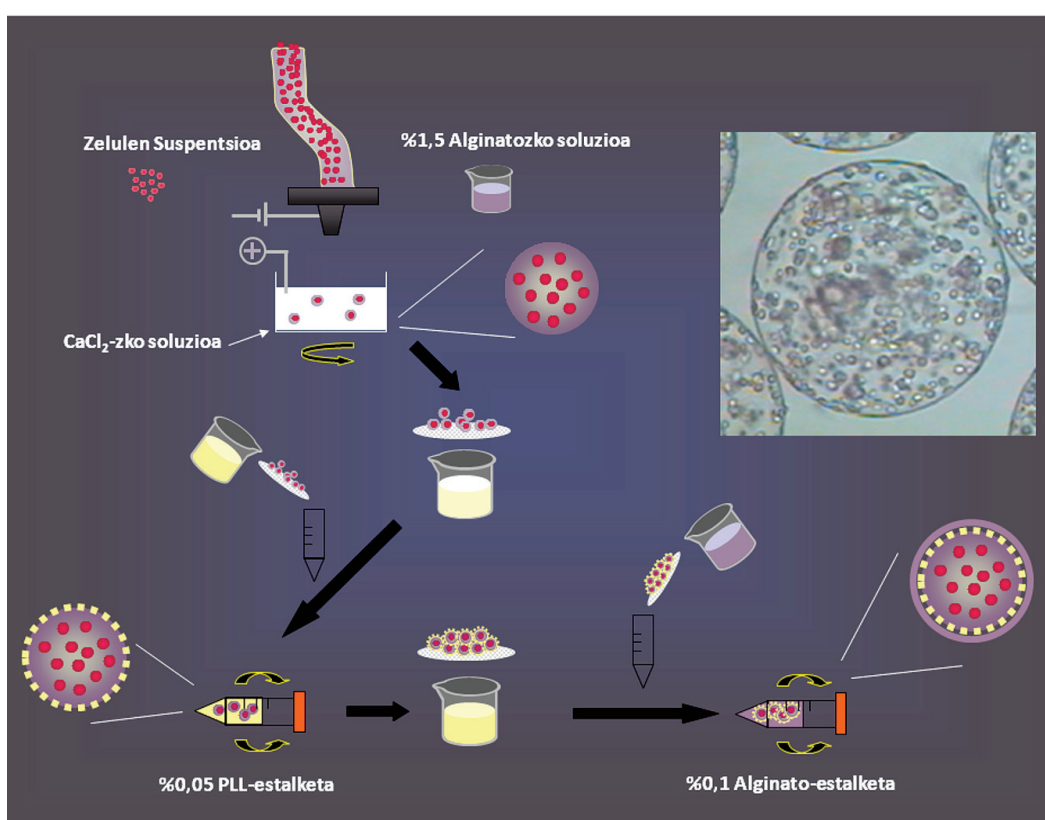
**1. irudia.** Mikrokapsularatutako zelulen irudia. Mintz erdiiragazkorrek ahalbidetzen du elikagai, oxigeno eta terapia-produktuen bi norantzako barriadura eta mikrokapsularatutako zelulak immunitate-erantzunetik babestea.

Zelula-mikrokapsularatze teknologian hainbat eskakizun eduki behar dira kontuan. Haien artean, aipa daitezke mintzaren iragazkortasuna, kanpo indarren eta manipulazioaren aurrean mikrokapsulek duten egonkortasun mekanikoa, ezaugarri morfologikoak (tamaina, gainazalaren leuntasuna) eta mikrokapsulak egiteko erabiltzen diren materialen biobateragarritasuna. Eskakizun hauek guztiak kontrolatuz, zelulen bideragarritasuna eta terapia-produktuen askapena ziurtatzen da, mikrokapsulen apurketa eta degradazioa ekidinez eta kapsularatutako zelulek denbora luzez (hilabeteak edo urteak) lan egitea bermatuz [3, 4].

Mikrokapsulak hainbat material eta teknika erabiliz ekoitz daitezke. Nahiz eta kolagenoa, azido hialuronikoa eta gelatina erabili diren, alginatoa da seguraski, zelulen mikrokapsularatze prozesuan gehien ikertu den polimeroa. Alginatoa alga jatorriko polisakarido naturala da eta zelulen kapsularatze prozesuan duen arrakasta bere egituraren eta mikrokapsulak sortzeko behar dituen gelifikazio baldintza arinetan oinarritzen da. Gainera, alginatoaren egitura kimikoak aukera ematen du talde funtzional berriak itsasteko, eta horrela lortzen dira ezaugarri hobetuak dituzten alginato funtzionalizatuak.

Honela, azken urteotan egin diren frogak alginato eta zelulen arteko elkarrekintza hobetzera bideratu dira. Hain zuzen ere, zelulaz kanpoko matritzeen osagaia den arginina-glizina-aspartato (RGD) peptido sekuentzia alginatoari atxikiz, kapsularatutako zelulak alginatoarekin lotzea erraztu

eta zelulen biziiraupena eta funtzionaltasuna hobetu da [5]. Mikrokapsulak egiteko teknikari dagokionez, Lim eta Sun ikertzaile estatu batuarrek garatutakoa da gaur egun gehien erabiltzen dena [6]. Teknika hau alginatoaren eta polikatioi baten arteko konplexazio polielektrolitikoan oinarritzen da. Alginate-soluzioa eta zelulak elkartu ondoren, nahasketa hau kaltzioz osatutako soluzio batean tantakatu eta ioi-elkartrukaketa prozesu baten bidez mikrokapsulak lortzen dira. Azkenik, kapsulak estaltzen dira, eta horrela, egonkortasun handiko eta biobateragarria den mintz erdiragazkorra lortzen da (2. irudia).



2. irudia. Zelulen-mikrokapsulatze prozesuaren eskema.

Farmakoak modu egonkorrean askatzeko beste sistema batzuen aldean, zelula-mikrokapsulatze teknologiak hainbat abantaila ditu. Alde batetik, sistema hauekin biosegurtasuna hobetzen da, horrela ekidin baitaiteke farmakoaren bat-bateko askapena eta honen ondorioz sortzen den toxizitatea ere. Bestetik, askatzen diren farmakoen bioaktibitatea bermatzen da, zelulek terapia-produktuak *de novo* sortu eta jariatzen dituztelako. Azkenik, azpimarratu beharra dago, biosistema hauen administrazioa kirurgia txikien bidez edo zuzenean injekzio bidez egiten dela eta administrazio bakarra

nahikoa izaten dela denbora luzean farmakoaren askapen zehatza lortzeko; horrela gaixoaren bizi-kalitatea hobetzen da.

### **3. GAUR EGUNGO JOERA: ZELULA AMEN ERABILERA TEKNOLOGIAREN HOBEKUNTZARAKO**

Kapsularatutako zelulek (mioblastoak, fibroblastoak) aurkezten duten immunogenizitate altua da zelula-mikrokapsularatze teknologiak eremu klinikora heltzeko izan dezakeen eragozpenetako bat. Izan ere, zelula bioaktibo hauek denborarekin inflamazio gisako erreakzio bat sortu ohi dute mikrokapsulen inguruan, eta horrela kapsula barneko zelulen hipoxia eragiten dute eta ondorioz zelula hauen heriotza. Eragozpen hau gainditzeko helburuarekin, azken urte hauetan zelula amen mikrokapsularatzea sustatu da [7].

Zelula amen artean, aurki daitezke enbrioi-zelula amak, zelula ama hematopietikoak, zelula ama neuralak edota mesenkimako zelula amak (MSC). Terapia aplikazioaren arabera aurrez aipatutako zelula ama mota desberdinak erabiltzen diren arren, mesenkimako zelula amak dira guztietan aipagarrienak. Zelula ama guztiek bezala hipoinmunogenizitatea erakustez gain, zelula hauek gai dira prozesu desberdinentzat onuragarriak diren zitokina eta hainbat hazkuntza faktore (IL-8, bFGF, VEGF) jariatzeko [8]. Mesenkimako zelula amek badute beste abantaila bat, era erraz batean isolatu ahal direlako, adibidez ehun adipotsutik abiatuz, enbrioi-zelula amek erakuts dezaketen arazo etikoak ekidin daitezkeela.

Bestalde, aipatzekoa da zelula amak beste zelula-lerroak bezala eragozpen berezirik gabe transfekta daitezkeela, hazkuntza faktore jakin bat edota terapia aplikazio baterako interesgarria den produktu terapeutikoa jariatzeko helburuarekin. Horretaz gain, zelula amek aukera dute hazkuntza-medio batzuen bidez erraz diferentziatuak izateko; horrela, transfekzio beharrik gabe, terapia-produktu jakin bat lortzen da [9]. Beraz, zelula amen erabilerarekin mikrokapsulen biobateragarritasuna hobetu da, zelula-mikrokapsularatze teknologia eremu klinikora gerturatuz.

### **4. TERAPIA APLIKAZIOAK**

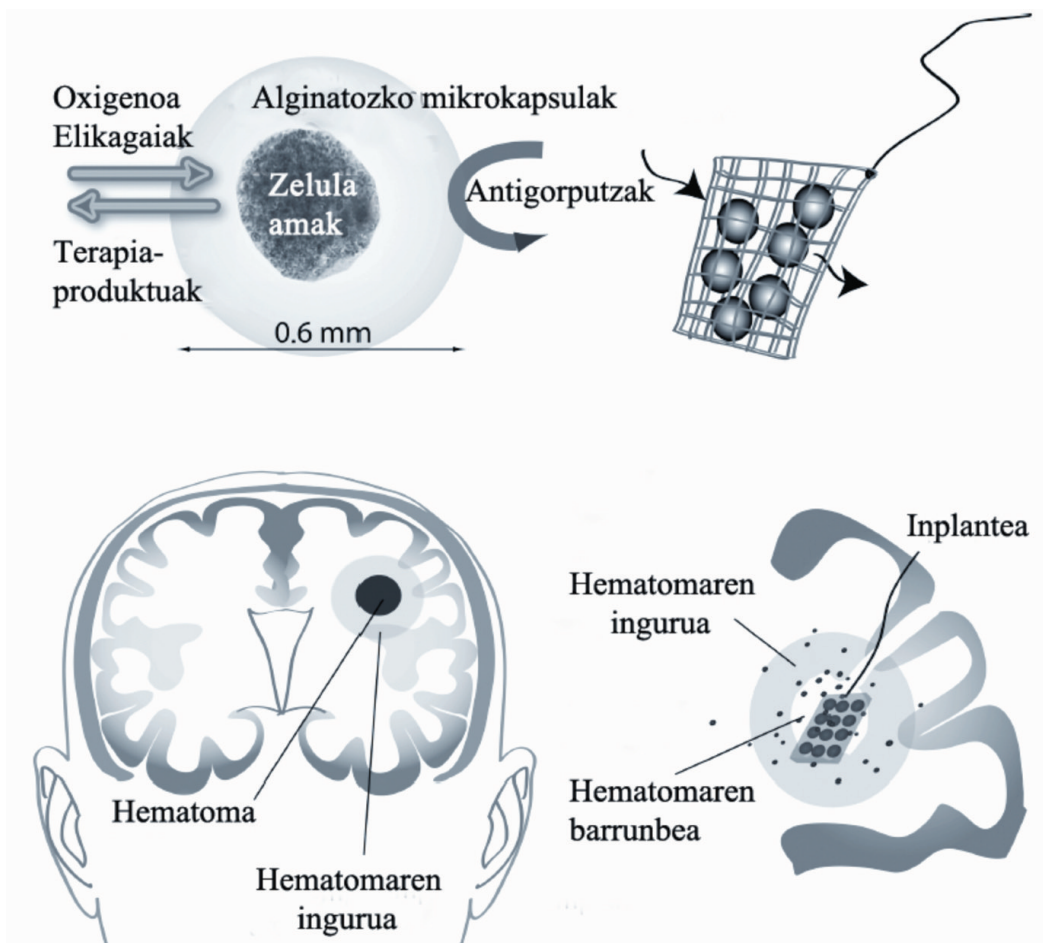
Zelulak-mikrokapsularatzea teknika baliagarria da osasunarentzat onuragarriak diren produktuak jariatzeko. Azpimarratu beharra dago, teknologia honetan zelula mota, jariatzen dituzten produktuak edo mikrokapsulen tamaina bezalako eskakizun batzuk aldatzeak aukera eskaintzen duela patologia desberdinetan erabili ahal izateko.

Diabetes gaixotasunean, intsulina jariatzen duten zelulen mikrokapsularatzearen bidez, gaixoaren intsulina-beharrak asetu nahi dira. Diabetesa

duten animalia ereduak erabili izan dira mikrokapsula hauen funtzionaltasuna aztertzeko [10]; laborategi-saio hauetan, batez ere Langerhansen irlak mikrokapsularatu dira. Azken urteotan, ordea, hainbat ikertzaile taldek frogatu dute, enbrioi-zelula amak edota mesenkimako zelula amak gai direla intsulina jaria dezaketen zelula intsulina-ekoizleetara diferentziatu eta mikrokapsularatu ostean, sagu diabetikoetan glukosa mailak normalizatzeko [11]. Era berean, gizaki gaixoetan ere laborategiko saioak egin dira. Ildo honetan, Living Cell Technologies Ltd enpresak saio kliniko batzuk egin ditu Diabecell<sup>®</sup> izeneko sistema erabiliz. Sistema honek mikrokapsuletan barneratuak ditu txerri jatorriko Langerhans irlak, eta gaixoen gluzeimia mailaren kontrola hobetzen du [12].

NSZ-ko gaixotasunek (Alzheimerrak, Parkinsonak eta Huntington gaixotasunak) garun eta bizkarrezur-muineko zelulen endekapena eta heriotza eragiten dute; horren ondorioz gaixo hauek, paira ditzakete mugimendu eta koordinazio arazoak, portaeraren aldaketak eta dementsia. Neuronen endekapena eta gaixotasun hauen bilakaera eteten, edo gutxienez moteltzen laguntzeko, zelula mota jakin batzuk edo faktore neurotrofiko eta angiogenikoak jariatzen dituzten zelulak mikrokapsularatu dira: hurrenez hurren, plexu koroideoko epitelio-zelulak, eta zelula ama neuralak batetik eta bestetik GDNF, VEGF, CNTF jariatzen dituzten zelulak [13]. Esate baterako, plexu koroideoko zelulez osatutako alginatozko mikrokapsulak Huntington gaixotasuna duten arratoi ereduaren garunean administratu izan dira. Esperimentu honen emaitzek agerian utzi dute mikrokapsularatutako zelulek jariatzen dituzten faktore neurotrofiko desberdinek nukleo ildaskatuko neuronen endekapena saihesten dutela [14]. Antzeko beste froga batzuetan, CNTF faktore neurotrofikoa jariatzen duten zelulak mikrokapsularatu eta Alzheimer gaixotasunaren sagu modeloetan transplantatu dira. Kasu honetan, ikusi da CNTF faktoreak neuronen endekapena saihesteaz gain animalien kognizio-asaldurak ere arintzen dituela [15]. Burmuin barruko hemorragia duten gaixoetan gauzatutakoa izan da arlo honetan egindako entsegu kliniko interesgarri bat. Bertan, ikusi dute GLP-1 jariatzeko gai diren mesenkimako zelula ama kapsularatuak burmuinean inplantatuz garun edema gutxitzeko gai direla (3. irudia) [16].

Gaur egun, miokardio-infartua bezalako kardiopatia iskemikoak dira heriotza eragile nagusia gure inguruan. Erabiltzen diren ohiko tratamenduek ez dute lortzen bihotz gaixoa guztiz sendatzea, eta horren ondorioz azken urteetan zelula ametan oinarritutako terapia alternatiboen aukerak aztertu dira. Animalietan zelula amak erabiliz egindako hainbat laborategi saioetan, lortutako angiogenesiari eta miogenesiari esker, infartu azalerraren murrizketa eta bihotz-funtzioaren hobekuntza ikusi dira. Dena den, esperimentu hauek terapia honen arazo bat ere erakutsi dute, hain zuzen ere bihotz-taupada etengabeen ondorioz administratzen diren zelula horien atxikipena oso baxua baita (% 0,1-15). Beraz, uste da zelula ama horien



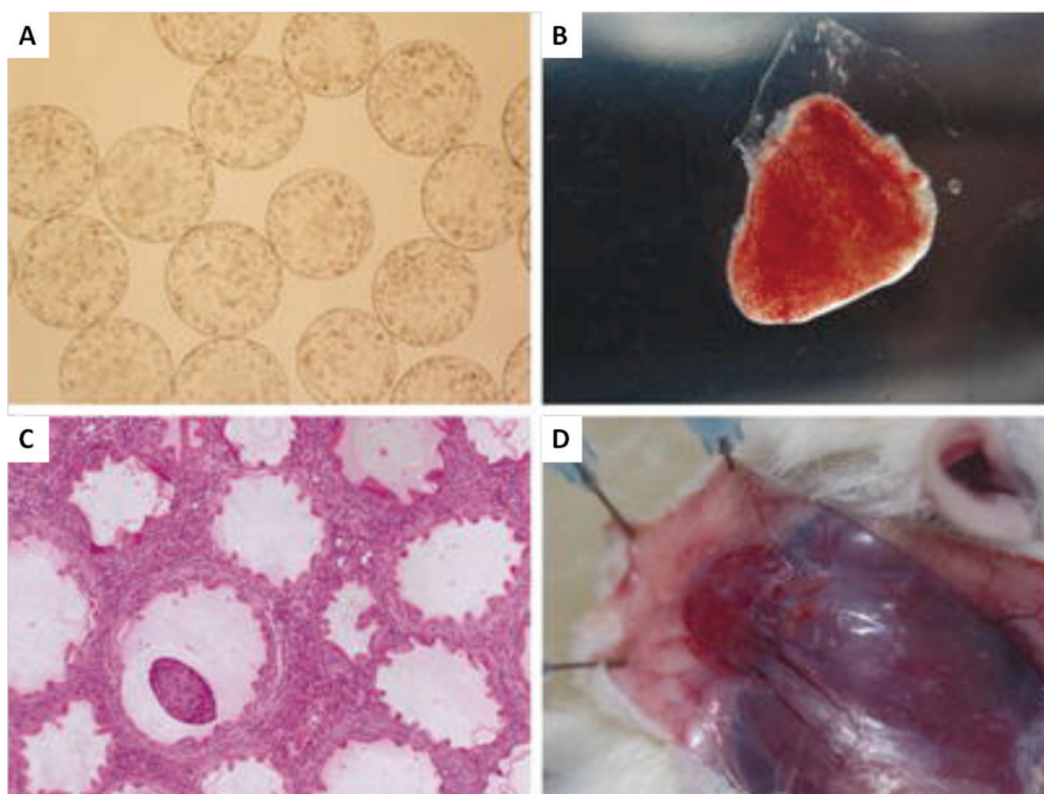
**3. irudia.** GLP-1 askatzen duten mesenkima-zelula amak mikrokapsularatuta. Mikrokapsulak polipropilenoazko poltsetan inplantatzen dira, kendutako hematomaren barrunbean.

mikrokapsularatzean egon daitekeela arazo honen konponbidea. Mikrokapsulak odol hodiak baino handiagoak direnez, bihotzaren uzkurketak ez dira gai izango bihotzetik mikrokapsulak kanporatzeko; horrela mikrokapsula barnean dauden zelulak bihotzean mantentzen dira eta jariatzen dituzten produktuek sostengua emango dute bihotzaren birsorkuntza eta funtzioaren hobekuntzan [17].

Minbiziaren alorrean, aipatzekoa da immunitatea eragiten duten antigorputzak (anti-CD137 eta anti-OX40 mAb) jariatzeko gai diren hibridoma-zelulen mikrokapsularatzea. Mikrokapsula barneko zelulek etengabe jariatzen dituzten antigorputzen bidez, minbizi zelulen hazkuntza eten edo geldiaraztea da helburu nagusia eta beraien funtzionaltasuna aztertzeko tumoreak dituzten saguak erabili izan dira [18]. Terapia aplikazio hau dela-eta, ezinbestekoa da mesenkimako zelula amak aipatzea, zelula hauek

tumoreen aurkako efektuak dituztela ikusi baita. Lan-talde batzuek, mesenkimako zelulen propietate hau sustatu nahi izan dute, gene-aldaerazpenen bidez tumore-inhibitzaileak jariatuz (PEX). Entsegu batean, lortu dute PEX jariatzeko gai diren mesenkimako zelula amak mikrokapsularatu eta saguetan txertatuz tumorearen hazkuntza ekiditea, eta gutxipen nabarmen bat ikusi dute tumorearen bolumentean eta pisuan [19].

Gure ikerketa-taldea, batez ere, alginato-poli-L-lisina-alginatoz (APA) osatutako kapsulen ekoizpenean ari da. Mota honetako mikrokapsulak erabiliz, NSZ-ko gaixotasunak, minbizia, eta anemia bezalako gaixotasunen tratamendurako aukera berriak bilatu nahian gabilta. Eritropoietina (Epo), hainbat gaixotasun kronikorekin (giltzurrun-gutxiegitasunarekin, minbiziarekin eta HIESArekin) lotutako anemiaren tratamendurako erabiltzen da. Epo jariatzen duten zelulak APA mikrokapsuletan bilduz eta mikrokapsula dosi bakarra emanez hematokrito maila altu eta konstanteak lortu ditugu (4. irudia) [20]. Mikrokapsula hauen erabilerak, ahalbidetuko luke anemia kronikoa duten gaixoek jaso beharreko Epo errekonbinanteen tratamenduaren posologia aldatzea, farmakoaren dosifikazio-maiztasuna murriztuz.



**4. irudia.** (A) Epo jariatzen duten zelula mikrokapsularatuen irudia. (B, D) Saguetatik berreskuratutako mikrokapsula. (C) Mikrokapsulen azterketa histologikoa (Hematoxilina/Eosina tindaketa).



## 5. ONDORIOAK: ETORKIZUNERAKO IKUSPEGIA ETA ERRONKAK

Nahiz eta azken urteotan zelula-mikrokapsularatze teknologian aurre-  
rapauso handiak egin diren, oraindik badaude biosegurtasun eta biobatera-  
garritasuna lortzeko hobetu beharreko hainbat erronka. Aurrez aipatu be-  
zala, kapsulen inguruan sortzen den fibrosia, zelulek jasaten duten hipoxia  
eta administrazio osteko inflamazioa dira teknologia hau eremu klinikora  
heltzea saihesten duten arazoetako batzuk. Arazo hauei aurre egiteko hain-  
bat estrategia berri frogatzen ari dira: zelula amen erabileraz gain, besteak  
beste fibrosia ekiditeko mikrokapsulen gainazalaren aldaketak, zelulen oxi-  
geno-beharren hornitzea eta inflamazioaren murrizketa. Biologia, genetika  
edo teknologia farmazeutikoa bezalako zientzia alor batzuetan eginiko au-  
rrerapenak farmakoak modu egonkorrean askatzeko teknologia honen ho-  
bekuntza handiak eragin ditu eta eragingo ditu, beti ere urratsez urrats kli-  
nika eremura heltzeko helburua dugula.

### ESKERRAK

Ainhua Muruak urte hauetan eskainitako laguntza guztia eta lan talde  
honetan egindako ekarpena goraipatzea gustatuko litzaiguke. Guretzat  
ohore bat izan da bere ondoan lan egiteko aukera izatea, ikerkuntza uler-  
tzeko eta sustatzeko izan duen aparteko ahalmena benetan miresgarria izan  
baita. Gure oroimenean egongo zara beti. Eskerrik asko

### BIBLIOGRAFIA

- [1] BISCEGLIE V. 1933. «Über die antineoplastische immunität; heterologe einplanzung von tumoren in hühner-embryonen». *Ztschr Krebsforsch* **40**, 45-58.
- [2] HERNANDEZ R.M., ORIVE G., MURUA A. eta PEDRAZ J.L. 2010. «Microcapsules and microcarriers for in situ cell delivery». *Advanced Drug Delivery Reviews* **62**, 711-730.
- [3] NAFEA E.H., POOLE-WARREN A.M. eta MARTENS P.J. 2011. «Immunisolating semi-permeable membranes for cell encapsulation: Focus on hydrogels». *Journal of Controlled Release* **154**, 110-122.
- [4] DE VOS P., BUCKO M., GEMEINER P., NAVRATIL M., SVITEL J., FAAS M., STRAND B.L., SKJAK-BRAEK G., MORCH Y.A., VIKAR-TOVSKA A. 2009. «Multiscale requirements for bioencapsulation in medicine and biotechnology». *Biomaterials* **30**, 2559-2570.
- [5] LEE K.Y. eta MOONEY D.J. 2012. «Alginate: Properties and biomedical applications». *Progress in Polymer Science* **37**, 106-126.

- [6] LIM F. eta SUN A.M. 1980. «Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas». *Science* **210**, 908-910.
- [7] AUGELLO A., KURTH T.B. eta DE BARI C. 2010. «Mesenchymal stem cells: A perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches». *European Cells & Materials* **20**, 121-133.
- [8] HSIAO S.T., ASGARI A., LOKMIC Z., SINCLAIR R., DUSTING G.J., LIM S.Y. eta DILLEY R.J. 2012. «Comparative analysis of paracrine factor expression in human adult mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose, and dermal tissue». *Stem Cells and Development*. doi: 10.1089/scd.2011.0674
- [9] PAUL A., NAYAN M., KHAN A.A., SHUM-TIM D. eta PRAKASH S. 2012. «Angiopoietin-1-expressing adipose stem cells genetically modified with baculovirus nanocomplex: Investigation in rat heart with acute infarction». *International Journal of Nanomedicine* **7**, 663-682.
- [10] VAITHILINGAM V. eta TUCH B.E. 2011. «Islet transplantation and encapsulation: An update on recent developments». *The Review of Diabetic Studies* **8**, 51-67.
- [11] TUCH B.E., HUGHES T.C. eta EVANS M.D. 2011. «Encapsulated pancreatic progenitors derived from human embryonic stem cells as a therapy for insulin-dependent diabetes». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* **27**, 928-932.
- [12] ELLIOTT R.B., ESCOBAR L., TAN P.L., MUZINA M., ZWAIN S. eta BUCHANAN C. 2007. «Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation». *Xenotransplantation* **14**, 157-161.
- [13] ZANIN M.P., PETTINGILL L.N., HARVEY A.R., EMERICH D.F., THANOS C.G. eta SHEPHERD R.K. 2012. «The development of encapsulated cell technologies as therapies for neurological and sensory diseases». *Journal of Controlled Release* doi:10.1016/j.jconrel.2012.01.021
- [14] BORLONGAN C.V., THANOS C.G., SKINNER S.J., GEANEY M. eta EMERICH D.F. 2008. «Transplants of encapsulated rat choroid plexus cells exert neuroprotection in a rodent model of huntington's disease». *Cell Transplantation* **16**, 987-992.
- [15] GARCIA P., YOUSSEF I., UTVIK J.K., FLORENT-BECHARD S., BARTHELEMY V., MALAPLATE-ARMAND C., KRIEM B., STENGER C., KOZIEL V., OLIVIER J.L. 2010. «Ciliary neurotrophic factor cell-based delivery prevents synaptic impairment and improves memory in mouse models of alzheimer's disease». *The Journal of Neuroscience* **30**, 7516-7527.
- [16] HEILE A. eta BRINKER T. 2011. «Clinical translation of stem cell therapy in traumatic brain injury: The potential of encapsulated mesenchymal cell biodelivery of glucagon-like peptide-1». *Dialogues in Clinical Neuroscience* **13**, 279-286.
- [17] PAUL A., GE Y., PRAKASH S. eta SHUM-TIM D. 2009. «Microencapsulated stem cells for tissue repairing: Implications in cell-based myocardial therapy». *Regenerative Medicine* **4**, 733-745.

- [18] DUBROT J., PORTERO A., ORIVE G., HERNANDEZ R.M., PALAZON A., ROUZAUT A., PEREZ-GRACIA J.L., HERVAS-STUBBS S., PEDRAZ J.L. eta MELERO I. 2010. «Delivery of immunostimulatory monoclonal antibodies by encapsulated hybridoma cells». *Cancer Immunology, Immunotherapy* **59**, 1621-1631.
- [19] GOREN A., DAHAN N., GOREN E., BARUCH L. eta MACHLUF M. 2010. «Encapsulated human mesenchymal stem cells: A unique hypoimmunogenic platform for long-term cellular therapy». *The FASEB Journal* **24**, 22-31.
- [20] MURUA A., ORIVE G., HERNANDEZ R.M. eta PEDRAZ J.L. 2009. «Xenogeneic transplantation of erythropoietin-secreting cells immobilized in microcapsules using transient immunosuppression». *Journal of Controlled Release* **137**, 174-178.