

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CAR-T cells para el corazón: Avances y perspectivas terapéuticas en fibrosis cardíaca.

GUTIÉRREZ CASILLAS PAOLA LIZETH¹
LÓPEZ AGUIRRE PAOLA JIMENA¹
MORENO OLIVARES VALERIA¹
NUÑO DELGADO MARÍA FERNANDA¹
SÁNCHEZ ENRIQUEZ ANDREA ELIZABETH¹

RESUMEN

La fibrosis cardíaca es una enfermedad crónica caracterizada por el depósito anormal de la matriz extracelular, lo que provoca rigidez miocárdica y deterioro de la función cardíaca. En la actualidad, no existen terapias específicas capaces de revertir esta patología. Las inmunoterapias celulares, como las células CAR-T y CAR-M, han transformado el tratamiento del cáncer y ahora se están estudiando para enfermedades no oncológicas. En modelos animales, las células CAR-T dirigidas a fibroblastos activados han mostrado resultados prometedores al reducir la progresión de la fibrosis y mejorar la función cardíaca. En México, instituciones académicas han desarrollado con éxito células CAR-T para cánceres hematológicos, destacando el potencial de adaptar esta tecnología para enfermedades crónicas como la fibrosis cardíaca. En este artículo se revisan los mecanismos de las terapias basadas en CAR, sus aplicaciones actuales y la factibilidad de su implementación en el contexto sanitario mexicano.

PALABRAS CLAVE: CAR-M inmunoterapia; CAR-T; Fibroblastos activados; Fibrosis cardíaca; México.

ABSTRACT

Cardiac fibrosis is a chronic condition characterized by the abnormal deposition of the extracellular matrix, leading to myocardial stiffness and impaired heart function. Currently, there are no specific therapies capable of reversing this pathology. Cellular immunotherapies, such as CAR-T and CAR-M cells, have transformed cancer treatment and are now being explored for non-oncological diseases. In animal models, CAR-T cells targeting activated fibroblasts have shown promising results by reducing fibrosis progression and improving cardiac function. In Mexico, academic institutions have successfully developed CAR-T cells for hematologic cancers, highlighting the potential to adapt this technology for chronic diseases like cardiac fibrosis. This article reviews the mechanisms of CAR- based therapies, their current applications and the feasibility of their implementation in the Mexican healthcare context.

KEY WORDS: CAR-M immunotherapy; CAR-T; Activated fibroblasts; Cardiac fibrosis; Mexico.

¹Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

CORRESPONDENCIA:
Paola Jiménez López Aguirre,
Av. Gral Ramón Corona
Nº 2514, Col. Nuevo México,
45201, Zapopan, Jalisco,
3310408105,
A01644883@tec.mx

INTRODUCCIÓN

En años recientes, la terapia con células T modificadas con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) ha revolucionado el campo de la inmunoterapia, ya que ofrece una estrategia personalizada para el tratamiento de diversas enfermedades, principalmente cánceres hematológicos. La base de esta innovadora terapia es la modificación genética de los linfocitos T del paciente para dotarlos de la capacidad de reconocer y eliminar células tumorales con especificidad, superando la evasión tumoral.

La terapia con CART-T ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de linfomas y leucemias, no obstante, su aplicación no se limita exclusivamente a la oncología. Recientes investigaciones han comenzado a explorar el potencial de esta terapia en fibrosis, un proceso patológico que puede afectar a múltiples órganos vitales como el corazón, los pulmones y el hígado. En particular, la fibrosis cardíaca, caracterizada por el depósito de matriz extracelular excesivo en el miocardio, representa un desafío clínico sin tratamientos específicos aprobados. En este contexto, el desarrollo de terapias basadas en CAR-T y CAR-M (macrófagos modificados) podría representar una nueva vía para combatir esta condición, ya que podría dirigirse contra los fibroblastos patogénicos y restaurar la funcionalidad del tejido.

OBJETIVO

Las enfermedades cardíacas continúan siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En México, las enfermedades del corazón representan la primera causa de muerte, presentando 97 mil 187 casos en la primera mitad del año 2023 de acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía⁽¹⁾. Un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades del corazón es la fibrosis

cardíaca la cuál es una condición crónica que afecta y deteriora progresivamente la función del corazón debido a la acumulación de matriz extracelular y la activación de miofibroblastos.

Actualmente, no existen tratamientos específicos que reviertan la patología lo cuál representa una limitación clínica importante. Ante esta necesidad surge la importancia del desarrollo de nuevas tecnologías que puedan ser implementadas para tratar patologías como la fibrosis cardíaca. Este artículo se enfoca en exponer la inmunoterapia con células CAR-T dirigidas específicamente a fibroblastos activados, una estrategia prometedora la cuál ha mostrado beneficios en modelos animales.

¿QUÉ SON LOS CAR-T CELLS?

La terapia con células T modificadas con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) es una forma avanzada de inmunoterapia que aprovecha los linfocitos T del propio paciente, reprogramándolos genéticamente para reconocer y eliminar células cancerosas de manera específica⁽²⁾. En los últimos años, esta estrategia ha emergido como un tratamiento altamente eficaz para neoplasias hematológicas de células B, logrando tasas de remisión significativas en pacientes con linfomas⁽³⁾.

Los receptores de antígeno quimérico (CAR) están diseñados para mejorar la capacidad de reconocimiento inmunológico al integrar diferentes dominios estructurales. Estos incluyen un dominio de unión extracelular, responsable de reconocer el antígeno tumoral; una región bisagra que proporciona flexibilidad; un dominio transmembrana que ancla el receptor en la membrana celular; y uno o más dominios de señalización intracelular, encargados de activar la respuesta inmunitaria y promover la proliferación de las células T modificadas^(3,4).

Una vez diseñado el CAR con la especificidad deseada, su condición genética es introducida en linfocitos T autólogos mediante vectores virales, como retrovirus tipo gamma o lentivirus, o bien por sistemas de transposones⁽⁴⁾.

Esta combinación de elementos permite a las células CAR-T identificar y atacar células malignas de manera independiente a la presentación de antígenos por el complejo mayor de histocompatibilidad, lo que representa una ventaja clave frente a mecanismos de evasión tumoral⁽³⁾.

El tratamiento con células CAR-T representa una forma altamente personalizada de inmunoterapia, ya que se basa en el uso de linfocitos T autólogos modificados genéticamente. El proceso comienza con la obtención de las células T a partir de sangre periférica del paciente, generalmente mediante leucoféresis, tal como se muestra en la Figura 1. Estas células son activadas *in vitro* para favorecer su transducción con el gen que codifica el CAR, facilitando así su expresión en la superficie celular. Posteriormente, las células modificadas son expandidas en cultivo para alcanzar una cantidad terapéutica y se formulan en proporciones específicas de linfocitos CD4 y CD8^(4,5).

Una vez infundidas, las células CAR-T conservan mecanismos de activación y diferenciación similares a los linfocitos T convencionales. Si el reconocimiento del antígeno tumoral es exitoso y se reciben las señales coestimuladoras necesarias, las células T activadas se diferencian en células efectoras y de memoria⁽⁵⁾.

El desarrollo de la terapia con CAR-T continúa avanzando a un ritmo acelerado, con mejoras significativas en todas las etapas del proceso, desde la optimización de la afinidad del fragmento variable de cadena única hasta la eficiencia de la manufactura celular. Por otro lado, se están explorando otras poblaciones celulares como vehículos para receptores CAR. Las células asesinas naturales (NK, *Natural Killer*) son linfocitos citotóxicos esenciales del sistema inmune innato, y su modificación genética con receptores CAR ha abierto una vía nueva terapéutica^(4,6).

La ingeniería de células NK con CAR permite que estas células reconozcan y eliminen células tumorales de forma más específica y eficaz. Entre sus principales ventajas se encuentra su bajo riesgo de inducir enfermedad injerto contra huésped y una menor toxicidad sistémica en comparación con las células CAR-T, lo que mejora su perfil de seguridad. Además, las células NK representan una opción viable para terapias celulares alogénicas, lo que facilita la posibilidad de desarrollar productos "off-the-shelf" listos para uso clínico inmediato⁽⁶⁾.

Asimismo, mediante enfoques similares de ingeniería genética, se han desarrollado macrófagos con receptores de antígenos quiméricos (CAR-M), con el objetivo de mejorar su capacidad para infiltrarse en tejidos tumorales o dañados. Estos macrófagos modificados no sólo tienen actividad antitumoral directa, sino que también desempeñan un papel regulador clave en los procesos inflamatorios asociados a diferentes patologías, lo que amplía las opciones terapéuticas con antígenos quiméricos⁽⁷⁾.

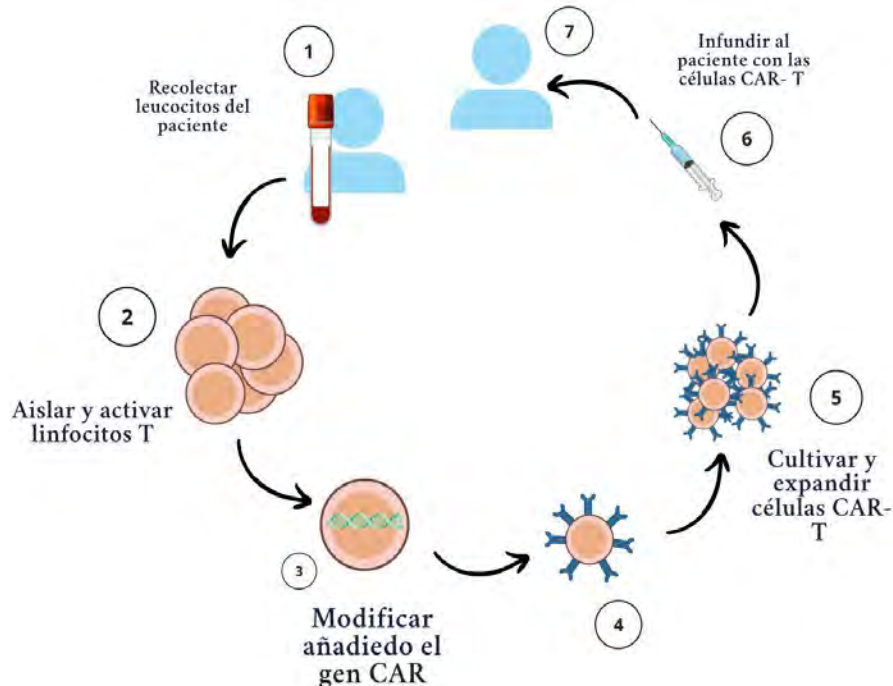


Figura 1. Proceso de terapia con células CAR-T.

1) Obtención de sangre periférica del paciente, 2) Aislamiento de células T mediante leucofóresis, 3) Activación in vitro con gen que codifica CAR, 4) y 5) Expansión de cultivo para obtener cantidad terapéutica 6) Infundir en el paciente las células modificadas⁽⁸⁾.

APLICACIONES CAR-T CELLS

La terapia de CAR-T cells, basada en la modificación genética de linfocitos T para expresar receptores sintéticos capaces de reconocer y eliminar células tumorales de manera específica, ha sido aprobado para enfermedades como:

- Leucemia Linfocítica Crónica (LLC): esta neoplasia hematológica es dependiente de la respuesta de la quimioterapia. Actualmente el trasplante alogénico de células madre representa el tratamiento estándar en esta patología. Sin embargo, la terapia con células CAR-T ha demostrado ser una opción prometedora para esta enfermedad. En un artículo publicado en 2011, se aborda un estudio clínico de fase 1 realizado en Pensilvania, en el que se administró a un paciente con LLC una dosis baja de células CAR-T modificadas para expresar un receptor específico contra el antígeno CD19 lo que provocó una remisión completa de la enfermedad. Demostrando que incluso la administración de dosis bajas de estas células modificadas pueden inducir una respuesta antitumoral significativa⁽⁹⁾.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA): Adicionalmente, en otro artículo publicado en China en el 2020 se intentó utilizar las mismas células CAR-T modificadas originalmente para tratar LLC en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), dado que ambas enfermedades presentan receptores CD19. Sin embargo, en más de la mitad de los casos de LLA tratados con estas células, se observaron recaídas tras la terapia con CAR-T dirigidas únicamente a CD19. Por ello, en el artículo se presentan los resultados del uso de células CAR-T biespecíficas contra

CD19 y CD22 en seis pacientes adultos, con el objetivo de atacar simultáneamente más de un antígeno en las células cancerosas. Como resultado, esta modificación demostró ser más efectiva contra las células diana, logrando la remisión completa de la enfermedad, sin que ninguno de los pacientes presentara signos o síntomas de neurotoxicidad. Aunque aún existen aspectos por mejorar, las células CAR-T biespecíficas representan, sin duda, una gran área de oportunidad para las terapias celulares⁽¹⁰⁾.

- Lupus eritematoso sistémico (LES) refractario: el uso de células CAR-T no se limita a enfermedades oncológicas. En un artículo publicado en China en el 2023, se demostraron resultados prometedores en patologías como el lupus eritematoso sistémico (LES), donde se evaluó el uso de células CART específicas dirigidas contra CD19 y el antígeno de maduración de células B (BCMA) con el objetivo de lograr una depuración más profunda del sistema inmune. En estos casos todos los pacientes lograron suspender con éxito todos los medicamentos relacionados con el LES sin presentar recaídas. Aunque todavía es necesario seguir realizando ensayos clínicos y perfeccionar la estrategia, las células CAR-T representan una herramienta con un enorme potencial terapéutico. El desarrollo de CAR-T específicas contra otras células patogénicas demuestra que existen múltiples áreas de oportunidad para ampliar su aplicación en el control de disfunciones inmunitarias y el tratamiento de enfermedades autoinmunes⁽¹¹⁾.

¿QUÉ ES LA FIBROSIS CARDIACA?

La fibrosis es el depósito y acumulación excesiva de matriz extracelular debido a una respuesta desregulada en el intento de reparar una herida o tejido conectivo dañado. Este proceso puede ocurrir en diversos órganos, como el hígado, riñón, corazón y pulmón; y es una consecuencia de reacciones inflamatorias crónicas provocadas por infecciones persistentes, reacciones autoinmunes, respuestas alérgicas, radiación o lesión tisular, actuando como un mecanismo de cicatrización^(12,13).

La matriz extracelular (ECM) es sintetizada por los fibroblastos presentes en los tejidos afectados. Durante un proceso inflamatorio, diferentes tipos de células inflamatorias llegan al área lesionada para limpiar los restos y las zonas necróticas. En una cicatrización normal de heridas, los fibroblastos se transforman en miofibroblastos debido a citocinas fibróticas como los factores de crecimiento de fibroblastos y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, y luego se eliminan del área de la herida por apoptosis una vez que el tejido está reparado. En el caso de la fibrosis patológica, los miofibroblastos no experimentan apoptosis y permanecen activados de manera continua, lo que genera un depósito excesivo de matriz extracelular. Se sabe que esta acumulación excesiva de matriz extracelular aumenta la rigidez del tejido lesionado, lo que puede dificultar la difusión de oxígeno, agravar el daño celular y alterar la interacción entre las células. No obstante, los mecanismos exactos de la fibrosis no se comprenden por completo, y las formas de revertir o detener el proceso fibrótico continúan siendo objeto de investigación^(13,14).

La fibrosis cardíaca es una afección patológica caracterizada por la acumulación excesiva de componentes de la matriz extracelular en el miocardio, esto desencadena un proceso de remodelación

anómala⁽¹⁵⁾. Esta alteración no sólo modifica la composición y calidad de la matriz extracelular, sino que también contribuye al deterioro del músculo cardíaco, afectando su funcionalidad y favoreciendo el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Inicialmente, la acumulación de matriz extracelular actúa como un mecanismo defensivo y favorece la cicatrización de heridas, así como la regeneración del tejido. No obstante, su producción descontrolada y prolongada, especialmente el exceso de colágeno tipo I, puede provocar el deterioro en la función del tejido^(16,17).

Dentro del proceso de la fibrosis, las proteínas como integrinas se encargan de mediar las interacciones siendo una vía de comunicación entre matriz extracelular, células inflamatorias y fibroblastos viéndose involucradas en el inicio, mantenimiento y resolución de fibrosis. Uno de sus mecanismos de acción es la potencialización de señales de factores de crecimiento. En particular el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es un regulador clave en la fibrosis. Se ha demostrado que en particular las integrinas alfa-V participan en la activación de TGF- β 1 y TGF- β 2⁽¹⁸⁾. En 2015 un estudio realizado en la Universidad de California de administración sistémica del inhibidor de integrinas, demostró un eficaz bloqueo de esta integrina evitando la adhesión de fibroblastos demostrando la relación que existe entre la integrina alfa-V y la fibrosis⁽¹⁹⁾.

La fibrosis cardíaca puede presentarse de diversas maneras, como fibrosis de reemplazo después de la necrosis del tejido, fibrosis reactiva desencadenada por el estrés miocárdico o fibrosis intersticial infiltrativa debido a la acumulación de sustancias no degradables, como el amiloide. Estas alteraciones fibróticas modifican la estructura normal del tejido cardíaco, lo que puede

comprometer tanto la función sistólica como la diastólica y elevar el riesgo de arritmias⁽²⁰⁾.

Otras células involucradas en la fibrosis cardíaca son los macrófagos M1 y M2. En el caso de los macrófagos M1, se encargan de secretar citocinas proinflamatorias que activarán fibroblastos promoviendo fibrosis e inhibición de crecimiento de células endoteliales que favorecen la angiogénesis. Esto resulta en alteraciones de estructuras que como se mencionó anteriormente comprometen las funciones del miocardio. Por otro lado, los macrófagos M2 son antiinflamatorios ya que la interleucina-10 derivada de estos reduce la inflamación mediante la regulación de la producción de otras citocinas que promueven la fibrosis. Por lo tanto, la activación de este segundo tipo de macrófagos se asocia a una reducción del proceso de fibrosis⁽²¹⁾.

CAR-T CELLS EN FIBROSIS

Se ha demostrado que las CAR-T cells pueden eliminar fibroblastos cardíacos en ratones, resultando en una reducción de la fibrosis y mejor distensibilidad. Esto debido a que las células CAR pueden dirigirse a la integrina α v, que como se mencionó anteriormente median la fibrosis en múltiples órganos, bloqueando su activación⁽²²⁾. Sin embargo, se ha demostrado que este tipo de terapias tienen limitaciones. Una de ellas siendo el síndrome de liberación de citocinas, esto se debe a la liberación de estas enviadas al torrente sanguíneo por parte de las CAR-T cells ocasionando dolores de cabeza, escalofríos, fatiga, dolor en articulaciones o músculos y pudiera evolucionar a neurotoxicidad. Además, esta terapia puede también tener como limitación la pérdida de antígenos. En un estudio del 2018 en pacientes de LLA en el Seattle Children 's Research Institute se encontró que los mecanismos mediante los cuales esto ocurre son el cambio de linaje o escape de antígeno.

En el cambio de linaje, los pacientes recaen con neoplasias genéticamente relacionadas pero fenotípicamente diferentes y en el escape de antígeno hay recaídas por enfermedad fenotípicamente similares pero que carecen del antígeno que se unirá a los anticuerpos de células CAR-T⁽²³⁾.

Por otro lado, la implementación de este tipo de terapia en el caso de los CAR-M, se ha visto que en ratones aumenta la función vascular debido a la regulación de flujo sanguíneo durante la regeneración del tejido, dando posibles efectos beneficiosos en el tratamiento de la fibrosis al modificar el equilibrio que se tiene de los macrófagos M1 y M2 para la producción de lípidos antiinflamatorios, favoreciendo la diferenciación de macrófagos M2 que como se mencionó anteriormente inhibe la acumulación de miofibroblastos⁽²²⁾. En 2024, un estudio realizado en ratones, se demostró que las células CAR-M penetraron áreas fibróticas del miocardio cuatro semanas después. Se observó que se redujo la fibrosis cardíaca en comparación con los grupos control⁽²⁴⁾.

EL PANORAMA EN MÉXICO

Desafortunadamente, en la actualidad no existen terapias aprobadas que sean específicas y dirigidas a la fibrosis cardíaca. Llegar a un tratamiento específico se puede ver obstaculizado por el evasivo mecanismo de la fibrosis y la falta de dianas específicas para los miofibroblastos. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen antihipertensivo, el tratamiento con losartán durante un año, inhibe la síntesis de colágeno, lo que disminuye la fibrosis ventricular, dicho efecto no se ha encontrado con otros antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos, los calcioantagonistas o los betabloqueadores⁽²⁵⁾.

Existen tratamientos convencionales como los inhibidores del sistema renina-

angiotensina-aldosterona y los β -bloqueantes, que disminuyen el depósito de proteínas de matriz extracelular en el miocardio lesionado, sin embargo no previenen la progresión de la fibrosis cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca⁽²⁶⁾.

En México, el avance tecnológico en los últimos años ha sido limitado, sin embargo ya se ha demostrado la viabilidad de producir células CAR-T CD19+ de alta calidad en el tratamiento de cáncer hematológico en entornos académicos, logrando protocolos reproducibles y resultados prometedores en subpoblaciones celulares, lo que muestra un evidente potencial de esta terapia en el país⁽²⁶⁾.

CONCLUSIÓN

La fibrosis cardíaca es una condición progresiva caracterizada por la acumulación excesiva de matriz extracelular y activación de miofibroblastos, lo cuál contribuye a la rigidez del miocardio y disfunción cardíaca. Estímulos como la inflamación, daño tisular crónico o hipertensión pueden activar la respuesta de los fibroblastos, contribuyendo al desarrollo de la patología. Aunque existen tratamientos farmacológicos que en la actualidad pueden ralentizar la progresión de la enfermedad, no existen terapias específicamente dirigidas a revertir la fibrosis. Es por ello que, en el contexto de fibrosis cardíaca, la inmunoterapia con células CAR- T diseñadas para eliminar fibroblastos activados, surge como una estrategia prometedora en modelos animales, reduciendo el progreso de la enfermedad y mejorando la función cardíaca. Es por ello que se podría explorar el uso de inmunoterapia como las CAR- T cells en afecciones crónicas como lo es la fibrosis cardíaca.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Todos los participantes en este estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Sala de prensa [Internet]. 2025 [citado 7 abr 2025]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/saladepresa/noticia/8771>
2. Li R, Gan S, Zhang L, Broudy T, Hu Y. Abstract 2314: Pharmacology studies of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in luminescent xenograft and 3D in vitro tumor models. *Cancer Res.* 2019 Jul 1;79(13 Suppl):2314.
3. Agarwal S, Hanauer JDS, Frank AM, Riechert V, Thalheimer FB, Buchholz CJ. In Vivo Generation of CAR T Cells Selectively in Human CD4+ Lymphocytes. *Mol Ther.* 2020 Aug 5;28(8):1783-94.
4. McGraw Hill Medical. Terapia de células inmunitarias: células T genéticamente modificadas [Internet]. [citado 4 abr 2025]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=279177424&bookid=3349>
5. Sociedad Argentina de Hematología. Hematología: Volumen 18 - Número Extraordinario. Buenos Aires: SAH; 2014. 65 p.
6. Golubovskaya V, Sienkiewicz J, Sun J, Zhang S, Huang Y, Zhou H, et al. CAR-NK Cells Generated with mRNA-LNPs Kill Tumor Target Cells In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 29;24(17):13364.
7. Zhang Q, Dai J, Liu T, Rao W, Li D, Gu Z, et al. Targeting cardiac fibrosis with Chimeric Antigen Receptor-Engineered Cells. *Mol Cell Biochem.* 2025 Apr 1;480(4):2103-16.
8. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). BioArt [Internet]. [citado 7 abr 2025]. Disponible en: <https://bioart.niaid.nih.gov/>
9. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2011 Aug 25;365(8):725-33.
10. Zhang Y, Li S, Wang Y, Lu Y, Xu Y, Wang M, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020 Mar 12;13(1):30.
11. Feng J, Hu Y, Chang AH, Huang H. CD19/BCMA CAR-T Cell Therapy for Refractory Systemic Lupus Erythematosus - Safety and Preliminary Efficacy Data from a Phase I Clinical Study. *Blood.* 2023 Nov 2;142(Suppl 1):4835.
12. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199-210.
13. Zhao M, Wang L, Wang M, Zhou S, Lu Y, Cui H, et al. Targeting fibrosis: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Jun 30;7(1):206.
14. Vagnozzi RJ, Johansen AKZ, Molkentin JD. CARDiac Immunotherapy: T Cells Engineered to Treat the Fibrotic Heart. *Mol Ther.* 2019 Nov 6;27(11):1869-71.
15. Ye W, Lv X, Gao S, Li Y, Luan J, Wang S. Emerging role of m6A modification in fibrotic diseases and its potential therapeutic effect. *Biochem Pharmacol.* 2023 Dec 1;218:115873.
16. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of

- causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019 Jun 1;146:77-82.
17. Mesquita T, Lin Y, Ibrahim A. Chronic low-grade inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Aging Cell.* 2021 Sep;20(9):e13453.
 18. Conroy KP, Kitto LJ, Henderson NC. α v integrins: key regulators of tissue fibrosis. *Cell Tissue Res.* 2016 Sep;365(3):511-9.
 19. Reed NI, Jo H, Chen C, Tsujino K, Arnold TD, DeGrado WF, et al. The α v β 1 integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis. *Sci Transl Med.* 2015 May 20;7(288):288ra79.
 20. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2020 Nov 2;117(6):1450-88.
 21. Mouton AJ, Li X, Hall ME, Hall JE. Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction: Novel Roles of Immunometabolism in Macrophage Activation and Inflammation. *Circ Res.* 2020 Mar 13;126(6):789-806.
 22. Zhang Q, Dai J, Liu T, Rao W, Li D, Gu Z, et al. Targeting cardiac fibrosis with Chimeric Antigen Receptor-Engineered Cells. *Mol Cell Biochem.* 2025 Apr 1;480(4):2103-16.
 23. Majzner RG, Mackall CL. Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy. *Cancer Discov.* 2018 Oct 2;8(10):1219-26.
 24. Gao Z, Yan L, Meng J, Lu Z, Ge K, Jiang Z, et al. Targeting cardiac fibrosis with chimeric antigen receptor macrophages. *Cell Discov.* 2024 Aug 13;10:86.
 25. Liu M, López de Juan Abad B, Cheng K. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Jun 1;173:504-19.
 26. Rietdorf K, Bootman MD, Davidson SM. Treatment of Cardiac Fibrosis with Extracellular Vesicles: What Is Missing for Clinical Translation? *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 21;24(13):10480.