

PROGRAMMA DI RICERCA

Studying macrophage-derived lactate as a factor of the tumor acid microenvironment, as an osteolysis-promoting factor, and a diagnostic marker in osteolytic bone metastasis

(Studio del lattato derivato dai macrofagi come elemento del microambiente acido tumorale, fattore di promozione dell'osteolisi, e marker diagnostico nelle metastasi ossee osteolitiche)

Tutor: Prof. Nicola Baldini

Descrizione breve attività di ricerca

La malattia metastatica è la principale causa di morte per cancro al seno e gli attuali approcci terapeutici hanno un successo limitato. Fattori di crescita prodotti dalle cellule tumorali nell'osso attivano il riassorbimento osseo ma il loro targeting terapeutico è solo parzialmente efficace per la presenza di circuiti paracrini metabolici tra cellule metastatiche e osteoclasti. Secondo nostri dati recenti, le cellule tumorali rilasciano alti livelli di lattato che viene captato dagli osteoclasti per supportare energeticamente il riassorbimento osseo. Nel complesso microambiente delle metastasi ossee, il lattato può anche essere rilasciato da monociti e macrofagi attivati nel sito del tumore, come già riportato nell'infiammazione, a causa della loro elevata attività glicolitica, che a sua volta acidifica l'ambiente extracellulare tumorale. Nel progetto quindi si intende esplorare ulteriormente gli effetti del lattato derivato da tumore e macrofagi attivati sull'osteolisi.

Descrizione breve attività di ricerca (in inglese)

Metastatic disease is the leading cause of death from breast cancer and current treatment approaches have limited success. Growth factors produced by tumor cells in bone activate bone resorption but their therapeutic targets are only partially effective due to the presence of metabolic paracrine circuits between metastatic cells and osteoclasts. According to our recent data, tumour cells release lactate that is picked up by osteoclasts to energetically support bone resorption and survival. In the complex microenvironment of bone metastases, lactate can also be released from monocytes and macrophages activated at the tumour site, as already reported in inflammation, due to their high glycolytic activity, which in turn acidifies the extracellular tumor environment. The project, therefore, intends to further explore the effects of lactate derived from macrophages activated on osteolysis.

Introduzione

L'80% dei pazienti con carcinoma mammario metastatico in stadio IV sviluppa metastasi ossee osteolitiche (BM) [1]. La BM è associata a significativa morbilità, tra cui ipercalcemia [2], dolore intollerabile e frattura patologica [3], con conseguente riduzione della qualità della vita. È una malattia devastante con poche opzioni terapeutiche. Tuttavia, i progressi nella conoscenza dei circuiti paracrini molecolari nell'ambiente della BM potrebbero offrire una nuova opzione per una diagnosi precoce e per migliorare l'attuale scenario delle cure sia palliative che di aumento della sopravvivenza.

L'osso fornisce un sito favorevole per il comportamento aggressivo delle cellule tumorali metastatiche. Dopo aver superato molteplici ostacoli alla disseminazione e alla colonizzazione delle cellule del cancro, le cellule tumorali e le cellule del microambiente osseo favoriscono la formazione di un circolo vizioso di crescita del tumore e distruzione ossea [4]. Qui, gli osteoclasti (OC) sono i principali attori dell'osteolisi; gli osteoclasti si formano a partire da precursori ematopoietici della linea monocitaria in seguito alla stimolazione di due principali citochine, l'attivatore recettoriale del ligando NF- κ B (RANKL) e l'M-CSF [5]. È ben noto che nelle cellule tumorali della nicchia metastatica la formazione degli OC è stimolata dalla secrezione paracrina di citochine che possono appunto promuoverne il loro differenziamento. Tuttavia, questo meccanismo non è esaustivo. In realtà, recentemente abbiamo dimostrato che anche i metaboliti prodotti da

cellule aggressive di carcinoma mammario sono importanti stimolatori dell'attività degli OC [6]. In particolare, abbiamo dimostrato che le cellule aggressive del carcinoma rilasciano alti livelli di lattato anche in condizioni normali di ossigeno (effetto Warburg) attraverso il trasportatore monocarbossilico 4 (MCT4) [6; 7]. Questo lattato nel microambiente, derivato dal tumore, viene captato dall'OC ossidativo [8] e ossidato in piruvato dalla lattato deidrogenasi (LDH) per alimentare il ciclo dei TCA e la produzione di energia, per supportare la formazione di lesioni osteolitiche [6]. Allo stesso modo, un'alta concentrazione di lattato potrebbe derivare dallo stroma tumorale. In particolare, nel carcinoma mammario triplo negativo, alti livelli di MCT4 specificamente nello stroma tumorale sono stati associati a una prognosi sfavorevole [9; 10] mentre l'espressione di MCT4 nelle cellule tumorali del cancro non ha avuto lo stesso valore predittivo [9; 11].

Lo sviluppo del tumore è associato a una risposta infiammatoria locale che attrae diversi tipi di cellule immunitarie, compresi i macrofagi, che secernono citochine e fattori di crescita che guidano la crescita e la metastasi delle cellule tumorali [12].

Inoltre, secondo i nostri dati recenti, le cellule del carcinoma mammario metastatico producono citochine pro-infiammatorie, come IL6 e IL8 [13], che facilitano ulteriormente il reclutamento di monociti e macrofagi nel microambiente delle BM. La risposta infiammatoria concorre alla progressione del tumore e un numero elevato di macrofagi associati al tumore è un cattivo fattore prognostico [14; 15]. Al momento del reclutamento nel sito del tumore, i macrofagi acquisiscono il fenotipo M1. Pertanto, i macrofagi M1 rilasciano un alto livello di lattato [16; 17] e LDH [18]. Durante la progressione del tumore, quando si verifica un'infiammazione cronica, i macrofagi M1 possono passare ai macrofagi M2, cambiando drasticamente il loro fenotipo metabolico [19]. I macrofagi M2 sono importanti attori cellulari nel microambiente tumorale in grado di favorire la progressione del tumore favorendo l'invasività e la migrazione ad altri tessuti [20]. I macrofagi M1 pro-infiammatori sono altamente glicolitici e rilasciano elevate quantità di lattato [16; 17; 21]. Al contrario, i macrofagi M2 antiinfiammatori sono caratterizzati da alti OxPhos mitocondriali e capacità respiratoria di riserva potenziata [22]. Tuttavia, non si può escludere che i macrofagi ossidativi M2 si basino anche su un metabolismo glicolitico. In questo progetto speculiamo che monociti e macrofagi presenti nel microambiente della metastasi ossea siano principalmente glicolitici, siano una delle cause della formazione del microambiente acido che è anche responsabile della generazione del dolore, e alimentano l'attività di OC nel sito della metastasi osteolitica attraverso il rilascio di lattato, e che l'alta concentrazione di lattato, di LDH e di MCT4 sono marker della progressione osteolitica delle BM. Abbiamo quindi in programma di valutare se i macrofagi e i monociti attivati aumentino la differenziazione e l'attività dell'OC attraverso il rilascio di lattato in vitro e se la presenza di macrofagi glicolitici e di lattato sia associata a malattia osteolitica in campioni clinici di pazienti con BM.

Si intende caratterizzare le interazioni reciproche tra cellule tumorali, macrofagi, e osteoclasti analizzando le biopsie di metastasi ossea; inoltre, si intende valutare la presenza di un'eventuale correlazione tra i marcatori circolanti di osteolisi e i marcatori di attivazione macrofagica nel siero dei pazienti.

References

- [1] K.N. Weilbaecher, T.A. Guise, L.K. McCauley, Cancer to bone: a fatal attraction. *Nature reviews. Cancer* 11 (2011) 411-425.
- [2] G.R. Mundy, T.A. Guise, Hypercalcemia of malignancy. *The American journal of medicine* 103 (1997) 134-145.
- [3] R.E. Coleman, Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (2006) 6243s-6249s.
- [4] T.A. Guise, The vicious cycle of bone metastases. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 2 (2002) 570-572.
- [5] W.J. Boyle, W.S. Simonet, D.L. Lacey, Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423 (2003) 337-342.
- [6] S. Lemma, G. Di Pompo, P.E. Porporato, M. Sboarina, S. Russell, R.J. Gillies, N. Baldini, P. Sonveaux, S. Avnet, MDA-MB-231 breast cancer cells fuel osteoclast metabolism and activity: A new rationale for the pathogenesis of osteolytic bone metastases. *Biochimica et biophysica acta* (2017).

- [7]J. Doyen, C. Trastour, F. Ettore, I. Peyrottes, N. Toussant, J. Gal, K. Ilc, D. Roux, S.K. Parks, J.M. Ferrero, J. Pouyssegur, Expression of the hypoxia-inducible monocarboxylate transporter MCT4 is increased in triple negative breast cancer and correlates independently with clinical outcome. *Biochemical and biophysical research communications* 451 (2014) 54-61.
- [8]S. Lemma, M. Sboarina, P.E. Porporato, N. Zini, P. Sonveaux, G. Di Pompo, N. Baldini, S. Avnet, Energy metabolism in osteoclast formation and activity. *The international journal of biochemistry & cell biology* 79 (2016) 168-180.
- [9]P. Sonveaux, F. Vegran, T. Schroeder, M.C. Wergin, J. Verrax, Z.N. Rabbani, C.J. De Saedeleer, K.M. Kennedy, C. Diepart, B.F. Jordan, M.J. Kelley, B. Gallez, M.L. Wahl, O. Feron, M.W. Dewhirst, Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *The Journal of clinical investigation* 118 (2008) 3930-3942.
- [10]A.K. Witkiewicz, D. Whitaker-Menezes, A. Dasgupta, N.J. Philp, Z. Lin, R. Gandara, S. Sneddon, U.E. Martinez-Otschoorn, F. Sotgia, M.P. Lisanti, Using the "reverse Warburg effect" to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle* 11 (2012) 1108-1117.
- [11]D. Whitaker-Menezes, U.E. Martinez-Otschoorn, Z. Lin, A. Ertel, N. Flomenberg, A.K. Witkiewicz, R.C. Birbe, A. Howell, S. Pavlides, R. Gandara, R.G. Pestell, F. Sotgia, N.J. Philp, M.P. Lisanti, Evidence for a stromal-epithelial "lactate shuttle" in human tumors: MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts. *Cell Cycle* 10 (2011) 1772-1783.
- [12]Y. Wu, B.P. Zhou, Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell Cycle* 8 (2009) 3267-3273.
- [13]G. Di Pompo, S. Lemma, L. Canti, N. Rucci, M. Ponzetti, C. Errani, D.M. Donati, S. Russell, R. Gillies, T. Chano, N. Baldini, S. Avnet, Intratumoral acidosis fosters cancer-induced bone pain through the activation of the mesenchymal tumor-associated stroma in bone metastasis from breast carcinoma. *Oncotarget* 8 (2017) 54478-54496.
- [14]H. Shime, M. Yabu, T. Akazawa, K. Kodama, M. Matsumoto, T. Seya, N. Inoue, Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. *J Immunol* 180 (2008) 7175-7183.
- [15]M. Yabu, H. Shime, H. Hara, T. Saito, M. Matsumoto, T. Seya, T. Akazawa, N. Inoue, IL-23-dependent and -independent enhancement pathways of IL-17A production by lactic acid. *International immunology* 23 (2011) 29-41.
- [16]D. Vats, L. Mukundan, J.I. Odegaard, L. Zhang, K.L. Smith, C.R. Morel, R.A. Wagner, D.R. Greaves, P.J. Murray, A. Chawla, Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation. *Cell metabolism* 4 (2006) 13-24.
- [17]K. Dietl, K. Renner, K. Dettmer, B. Timischl, K. Eberhart, C. Dorn, C. Hellerbrand, M. Kastenberger, L.A. Kunz-Schughart, P.J. Oefner, R. Andreesen, E. Gottfried, M.P. Kreutz, Lactic acid and acidification inhibit TNF secretion and glycolysis of human monocytes. *J Immunol* 184 (2010) 1200-1209.
- [18]P. Seth, E. Csizmadia, A. Hedblom, M. Vuerich, H. Xie, M. Li, M.S. Longhi, B. Wegiel, Deletion of Lactate Dehydrogenase-A in Myeloid Cells Triggers Antitumor Immunity. *Cancer research* 77 (2017) 3632-3643.
- [19]A. Sica, P. Larghi, A. Mancino, L. Rubino, C. Porta, M.G. Totaro, M. Rimoldi, S.K. Biswas, P. Allavena, A. Mantovani, Macrophage polarization in tumour progression. *Seminars in cancer biology* 18 (2008) 349-355.
- [20]M.H. Manjili, N. Egilmez, K.L. Knutson, S.R. Selvan, J.R. Ostberg, Tumor escape and progression under immune pressure. *Clinical & developmental immunology* 2012 (2012) 641079.
- [21]T. Cramer, Y. Yamanishi, B.E. Clausen, I. Forster, R. Pawlinski, N. Mackman, V.H. Haase, R. Jaenisch, M. Corr, V. Nizet, G.S. Firestein, H.P. Gerber, N. Ferrara, R.S. Johnson, HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 112 (2003) 645-657.
- [22]J. Van den Bossche, J. Baardman, M.P. de Winther, Metabolic Characterization of Polarized M1 and M2 Bone Marrow-derived Macrophages Using Real-time Extracellular Flux Analysis. *Journal of visualized experiments : JoVE* (2015).
- [23]N. Draoui, O. Schicke, E. Seront, C. Bouzin, P. Sonveaux, O. Riant, O. Feron, Antitumor activity of 7-aminocarboxycoumarin derivatives, a new class of potent inhibitors of lactate influx but not efflux. *Molecular cancer therapeutics* 13 (2014) 1410-1418.

Programma di attività dell'assegnista

Per studiare le dinamiche alla base del processo di formazione delle lesioni nelle metastasi ossee, verranno analizzare le interazioni reciproche tra cellule tumorali/macrofagi/osteoclasti nel sito metastatico. In modo particolare verrà analizzata la localizzazione spaziale dei macrofagi M1 o M2 rispetto all'area osteolitica, e rispetto alle cellule di carcinoma mammario in biopsie isolate da pazienti con metastasi ossee. Le analisi verranno confermate correlando i marcatori di macrofagi differenziati verso un fenotipo M1 o M2 (CD64, CD80 per M1, e CD11b, CD209 per M2) ed i marcatori di osteolisi (TRACP5b, CTX), rispetto alla concentrazione di lattato o rispetto all'espressione di MCT4 in estratti proteici da biopsie da metastasi ossee.

Inoltre, sugli stessi pazienti, verrà portato avanti uno studio clinico osservazionale per correlare i marcatori dell'attivazione macrofagica, i marcatori di osteolisi ed il lattato nel siero dei pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico.

Materiale e Metodo

L'arruolamento di pazienti con metastasi ossee è già in corso per lo studio METABONEPROT avviato nel 2013. Infatti, lo studio oggetto del progetto di ricerca dell'assegno ha finalità che rientrano nello studio METABONEPROT, e sarà sufficiente un'analisi di 30 dei 400 pazienti previsti nello studio METABONEPROT. Lo studio METABONEPROT è approvato dal comitato etico (approvazione n. 0037602 del 14/11/2013) e sono stati richiesti tre emendamenti (il 9 luglio 2015 – Prot. Gen. 0024733, il 12/09/2019 – Prot. Gen 0018663, e il 21/12/2017 – Prot. Gen 0012900). Ad oggi sono stati arruolati 152 di 400 pazienti, e come approvato dal comitato etico, lo studio verrà protratto finché non verrà raggiunto il numero di 400 pazienti.

M1 / M2 macrofagi differenziazione: cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) saranno isolate da buffy coat come precedentemente [8] descritto e differenziate in macrofagi tramite terreno specifico. Le cellule di origine saranno ottenute da donatori sani, arruolati dal servizio immunoematologia e medicina trasfusionale dell'AUSL di Bologna-ospedale maggiore, grazie ad una collaborazione per la ricerca di campioni buffy-coat, come da accordi definiti il 24/7/2018. Il macrofago verrà attivato mediante l'aggiunta di IFN- γ (50 ng/ml) e LPS (10 ng / ml) per M1-macrofagi, o 20 ng/ml per IL4 M2-macrofagi. I terreni di condizionamento (CM) saranno raccolti dopo 10 giorni di coltura.

Colture OC: gli OC saranno ottenuti da PBMC da buffy coat, ottenuti come descritto sopra per le colture di macrofagi, indotte a differenziare con RANKL e MCSF. Per valutare la differenziazione e l'attività dell'OC, l'espressione di MMP9 e catepsina K sarà analizzata mediante qRT-PCR, il n. di cellule TRACP + e multinucleate verrà contato, e il saggio di osteolisi (Lonza) sarà usato per testare il riassorbimento osseo [6].

Analisi metaboliche: macrofagi M1 / M2 attivati o non attivati e colture di OC saranno analizzati per i marcatori della via glicolitica (GLUT1, GAPDH, LDH) da RT-qPCR, per la capacità di produrre lattato utilizzando kit specifico (Gentaur, Promega), e per l'espressione di marcatori dell'attività mitocondriale (JC-1, livelli di NAD +/NADH, Western blot di complessi OxPhos) e produzione di ATP.

Immunofluorescenza: le biopsie isolate dal sito di metastasi ossea verranno sottoposte a taglio di sezioni consecutive che verranno impiegate per le analisi di immunifluorescenza per identificare i macrofagi M1 e M2 mediante marcatori specifici, che sarebbero CD64, Cd80, IL12, IL23, iNOS, TNFalfa per M1, e CD11b, CD209, CD163, Arg1, IL10, TGFbeta per M2. Le cellule di carcinoma mammario verranno identificate mediante citocheratina, mentre gli osteoclasti verranno identificati mediante TRACP e colorazione nucleare. Il sito di riassorbimento osseo verrà identificato mediante blu di toluidina.

ELISA: le analisi ELISA verranno eseguite sia sulle biopsie che sui sieri. I campioni bioptici verranno dismembrati in modo da estrarre il contenuto proteico, che sarà successivamente sottoposto ad analisi di quantificazione di diversi marcatori mediante ELISA. In particolare, verrà quantificata l'espressione di MCT4, TRAC5b, CTX, CD64, CD80, Cd11b, CD209. Sul siero verrà inoltre analizzata la concentrazione di lattato mediante kit commerciale.

Laboratorio dove saranno eseguite le prove

L'attività dell'assegnista di ricerca sarà svolta presso la SC Scienze e Tecnologie Biomediche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna.

Piano di formazione dell'assegnista

La formazione del titolare dell'assegno sarà integrata da nozioni di biologia cellulare e molecolare dei tumori ossei, e del microambiente acido tumorale. Al termine del periodo di ricerca, il titolare dovrà essere in possesso inoltre di tecniche di colture di osteoclasti e stroma, di tecniche di immunologia e microscopia, e dovrà aver acquisito competenze per portare avanti studi clinici osservazionali.

1. Partecipazione a seminari e corsi

Meeting interni:

- Progetti su microambiente e patogenesi delle metastasi ossee
- Progetti sull'interazione stroma-tumore
- Progetti sul metabolismo e cancro
- Progetti per la conduzione di studi clinici osservazionali.

Publicazioni del proponente degli ultimi 5 anni (2015-2020)

- [1] L. Savarino, C. Fotia, L. Roncuzzi, M. Greco, M. Cadossi, N. Baldini, S. Giannini, Does chronic raise of metal ion levels induce oxidative DNA damage and hypoxia-like response in patients with metal-on-metal hip resurfacing?, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 105(2) (2017) 460-466.
- [2] C. Fotia, S. Avnet, K. Kusuzaki, L. Roncuzzi, N. Baldini, Acridine Orange is an Effective Anti-Cancer Drug that Affects Mitochondrial Function in Osteosarcoma Cells, *Curr Pharm Des* 21(28) (2015) 4088-94.
- [3] F. Perut, F. Carta, G. Bonuccelli, G. Grisendi, G. Di Pompo, S. Avnet, F.V. Sbrana, S. Hosogi, M. Dominici, K. Kusuzaki, C.T. Supuran, N. Baldini, Carbonic anhydrase IX inhibition is an effective strategy for osteosarcoma treatment, *Expert Opin Ther Targets* 19(12) (2015) 1593-605.
- [4] S.R. Baglio, K. Rooijers, D. Koppers-Lalic, F.J. Verweij, M. Perez Lanzon, N. Zini, B. Naaijken, F. Perut, H.W. Niessen, N. Baldini, D.M. Pegtel, Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species, *Stem Cell Res Ther* 6 (2015) 127.
- [5] G. Di Pompo, M. Salerno, D. Rotili, S. Valente, C. Zwergel, S. Avnet, G. Lattanzi, N. Baldini, A. Mai, Novel histone deacetylase inhibitors induce growth arrest, apoptosis, and differentiation in sarcoma cancer stem cells, *J Med Chem* 58(9) (2015) 4073-9.
- [6] C. Evangelisti, P. Bernasconi, P. Cavalcante, C. Cappelletti, M.R. D'Apice, P. Sbraccia, G. Novelli, S. Prencipe, S. Lemma, N. Baldini, S. Avnet, S. Squarzone, A.M. Martelli, G. Lattanzi, Modulation of TGFbeta 2 levels by lamin A in U2-OS osteoblast-like cells: understanding the osteolytic process triggered by altered lamins, *Oncotarget* 6(10) (2015) 7424-37.
- [7] M. Cadossi, A. Mazzotti, N. Baldini, S. Giannini, L. Savarino, New couplings, old problems: Is there a role for ceramic-on-metal hip arthroplasty?, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 104(1) (2016) 204-9.
- [8] C. Fotia, A. Massa, F. Boriani, N. Baldini, D. Granchi, Prolonged exposure to hypoxic milieu improves the osteogenic potential of adipose derived stem cells, *J Cell Biochem* 116(7) (2015) 1442-53.
- [9] G. Grisendi, C. Spano, N. D'Souza, V. Rasini, E. Veronesi, M. Prapa, T. Petrachi, S. Piccinno, F. Rossignoli, J.S. Burns, S. Fiorcari, D. Granchi, N. Baldini, E.M. Horwitz, V. Guarneri, P. Conte, P. Paolucci, M. Dominici, Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas, *Stem Cells* 33(3) (2015) 859-69.
- [10] C. Fotia, A. Massa, F. Boriani, N. Baldini, D. Granchi, Hypoxia enhances proliferation and stemness of human adipose-derived mesenchymal stem cells, *Cytotechnology* 67(6) (2015) 1073-84.
- [11] L. Savarino, T. Greggi, K. Martikos, F. Lolli, M. Greco, N. Baldini, Long-term systemic metal distribution in patients with stainless steel spinal instrumentation: a case-control study, *J Spinal Disord Tech* 28(3) (2015) 114-8.
- [12] D. Granchi, R. Caudarella, C. Ripamonti, P. Spinnato, A. Bazzocchi, E. Torreggiani, A. Massa, N. Baldini, Association between markers of bone loss and urinary lithogenic risk factors in osteopenic postmenopausal women, *J Biol Regul Homeost Agents* 30(4 Suppl 1) (2016) 145-151.
- [13] G. Ciapetti, G. Di Pompo, S. Avnet, D. Martini, A. Diez-Escudero, E.B. Montufar, M.P. Ginebra, N. Baldini, Osteoclast differentiation from human blood precursors on biomimetic calcium-phosphate substrates, *Acta Biomater* 50 (2017) 102-113.
- [14] M. Cortini, A. Massa, S. Avnet, G. Bonuccelli, N. Baldini, Tumor-Activated Mesenchymal Stromal Cells Promote Osteosarcoma Stemness and Migratory Potential via IL-6 Secretion, *PLoS One* 11(11) (2016) e0166500.

- [15] F.V. Sbrana, M. Cortini, S. Avnet, F. Perut, M. Columbaro, A. De Milito, N. Baldini, The Role of Autophagy in the Maintenance of Stemness and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells, *Stem Cell Rev Rep* 12(6) (2016) 621-633.
- [16] C. Errani, A.F. Mavrogenis, L. Cevolani, S. Spinelli, A. Piccioli, G. Maccauro, N. Baldini, D. Donati, Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 27(2) (2017) 205-211.
- [17] S. Lemma, M. Sboarina, P.E. Porporato, N. Zini, P. Sonveaux, G. Di Pompo, N. Baldini, S. Avnet, Energy metabolism in osteoclast formation and activity, *Int J Biochem Cell Biol* 79 (2016) 168-180.
- [18] S. Avnet, S. Lemma, M. Cortini, P. Pellegrini, F. Perut, N. Zini, K. Kusuzaki, T. Chano, G. Grisendi, M. Dominici, A. De Milito, N. Baldini, Altered pH gradient at the plasma membrane of osteosarcoma cells is a key mechanism of drug resistance, *Oncotarget* 7(39) (2016) 63408-63423.
- [19] F. Perut, D. Dallari, N. Rani, N. Baldini, D. Granchi, Cell-based Assay System for Predicting Bone Regeneration in Patient Affected by Aseptic Nonunion and Treated with Platelet Rich Fibrin, *Curr Pharm Biotechnol* 17(12) (2016) 1079-1088.
- [20] G. Ciapetti, D. Granchi, C. Fotia, L. Savarino, D. Dallari, N. Del Piccolo, D.M. Donati, N. Baldini, Effects of hypoxia on osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells used as a cell therapy for avascular necrosis of the femoral head, *Cytotherapy* 18(9) (2016) 1087-99.
- [21] A. Abarrategi, J. Tornin, L. Martinez-Cruzado, A. Hamilton, E. Martinez-Campos, J.P. Rodrigo, M.V. Gonzalez, N. Baldini, J. Garcia-Castro, R. Rodriguez, Osteosarcoma: Cells-of-Origin, Cancer Stem Cells, and Targeted Therapies, *Stem Cells Int* 2016 (2016) 3631764.
- [22] T. Chano, S. Avnet, K. Kusuzaki, G. Bonuccelli, P. Sonveaux, D. Rotili, A. Mai, N. Baldini, Tumour-specific metabolic adaptation to acidosis is coupled to epigenetic stability in osteosarcoma cells, *Am J Cancer Res* 6(4) (2016) 859-75.
- [23] E. Torreggiani, L. Roncuzzi, F. Perut, N. Zini, N. Baldini, Multimodal transfer of MDR by exosomes in human osteosarcoma, *Int J Oncol* 49(1) (2016) 189-96.
- [24] S. Lemma, S. Avnet, M. Salerno, T. Chano, N. Baldini, Identification and Validation of Housekeeping Genes for Gene Expression Analysis of Cancer Stem Cells, *PLoS One* 11(2) (2016) e0149481.
- [25] M. Cadossi, A. Mazzotti, N. Baldini, S. Giannini, L. Savarino, New couplings, old problems: Is there a role for ceramic-on-metal hip arthroplasty?, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 104(1) (2016) 204-9.
- [26] D. Granchi, L.M. Savarino, G. Ciapetti, N. Baldini, Biological effects of metal degradation in hip arthroplasties, *Crit Rev Toxicol* 48(2) (2018) 170-193.
- [27] G. Di Pompo, S. Lemma, L. Canti, N. Rucci, M. Ponzetti, C. Errani, D.M. Donati, S. Russell, R. Gillies, T. Chano, N. Baldini, S. Avnet, Intratumoral acidosis fosters cancer-induced bone pain through the activation of the mesenchymal tumor-associated stroma in bone metastasis from breast carcinoma, *Oncotarget* 8(33) (2017) 54478-54496.
- [28] S. Lemma, G. Di Pompo, P.E. Porporato, M. Sboarina, S. Russell, R.J. Gillies, N. Baldini, P. Sonveaux, S. Avnet, MDA-MB-231 breast cancer cells fuel osteoclast metabolism and activity: A new rationale for the pathogenesis of osteolytic bone metastases, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1863(12) (2017) 3254-3264.
- [29] M. Cortini, S. Avnet, N. Baldini, Mesenchymal stroma: Role in osteosarcoma progression, *Cancer Lett* 405 (2017) 90-99.
- [30] N. Baldini, A. De Milito, O. Feron, R.J. Gillies, C. Michiels, A.M. Otto, S. Pastorekova, S.F. Pedersen, P.E. Porporato, P. Sonveaux, C.T. Supuran, S. Avnet, Annual Meeting of the International Society of Cancer Metabolism (ISCaM): Metabolic Networks in Cancer, *Front Pharmacol* 8 (2017) 411.
- [31] D. Granchi, E. Torreggiani, A. Massa, R. Caudarella, G. Di Pompo, N. Baldini, Potassium citrate prevents increased osteoclastogenesis resulting from acidic conditions: Implication for the treatment of postmenopausal bone loss, *PLoS One* 12(7) (2017) e0181230.
- [32] F. Boriani, N. Fazio, C. Fotia, L. Savarino, N. Nicoli Aldini, L. Martini, N. Zini, M. Bernardini, N. Baldini, A novel technique for decellularization of allogenic nerves and in vivo study of their use for peripheral nerve reconstruction, *J Biomed Mater Res A* 105(8) (2017) 2228-2240.
- [33] A. Massa, F. Perut, T. Chano, A. Woloszyk, T.A. Mitsiadis, S. Avnet, N. Baldini, The effect of extracellular acidosis on the behaviour of mesenchymal stem cells in vitro, *Eur Cell Mater* 33 (2017) 252-267.
- [34] F. Boriani, A. Ul Haq, T. Baldini, R. Urso, D. Granchi, N. Baldini, D. Tigani, M. Tarar, U. Khan, Orthoplastic surgical collaboration is required to optimise the treatment of severe limb injuries: A multi-centre, prospective cohort study, *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 70(6) (2017) 715-722.
- [35] F. Boriani, D. Granchi, G. Roatti, L. Merlini, T. Sabattini, N. Baldini, Alpha-lipoic Acid After Median Nerve Decompression at the Carpal Tunnel: A Randomized Controlled Trial, *J Hand Surg Am* 42(4) (2017) 236-242.
- [36] I. Kolosenko, S. Avnet, N. Baldini, J. Viklund, A. De Milito, Therapeutic implications of tumor interstitial acidification, *Semin Cancer Biol* 43 (2017) 119-133.
- [37] A. Diez-Escudero, M. Espanol, E.B. Montufar, G. Di Pompo, G. Ciapetti, N. Baldini, M.P. Ginebra, Focus Ion Beam/Scanning Electron Microscopy Characterization of Osteoclastic Resorption of Calcium Phosphate Substrates, *Tissue Eng Part C Methods* 23(2) (2017) 118-124.

- [38] S.R. Baglio, T. Lagerweij, M. Perez-Lanzon, X.D. Ho, N. Leveille, S.A. Melo, A.M. Cleton-Jansen, E.S. Jordanova, L. Roncuzzi, M. Greco, M.A.J. van Eijndhoven, G. Grisendi, M. Dominici, R. Bonafede, S.M. Lougheed, T.D. de Gruijl, N. Zini, S. Cervo, A. Steffan, V. Canzonieri, A. Martson, K. Maasalu, S. Koks, T. Wurdinger, N. Baldini, D.M. Pegtel, Blocking Tumor-Educated MSC Paracrine Activity Halts Osteosarcoma Progression, *Clin Cancer Res* 23(14) (2017) 3721-3733.
- [39] G. Ciapetti, G. Di Pompo, S. Avnet, D. Martini, A. Diez-Escudero, E.B. Montufar, M.P. Ginebra, N. Baldini, Osteoclast differentiation from human blood precursors on biomimetic calcium-phosphate substrates, *Acta Biomater* 50 (2017) 102-113.
- [40] S. Avnet, G. Di Pompo, T. Chano, C. Errani, A. Ibrahim-Hashim, R.J. Gillies, D.M. Donati, N. Baldini, Cancer-associated mesenchymal stroma fosters the stemness of osteosarcoma cells in response to intratumoral acidosis via NF-kappaB activation, *Int J Cancer* 140(6) (2017) 1331-1345.
- [41] C. Errani, A.F. Mavrogenis, L. Cevolani, S. Spinelli, A. Piccioli, G. Maccauro, N. Baldini, D. Donati, Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review, *Eur J Orthop Surg Traumatol* 27(2) (2017) 205-211.
- [42] L. Savarino, C. Fotia, L. Roncuzzi, M. Greco, M. Cadossi, N. Baldini, S. Giannini, Does chronic raise of metal ion levels induce oxidative DNA damage and hypoxia-like response in patients with metal-on-metal hip resurfacing?, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 105(2) (2017) 460-466.
- [43] N. Baldini, S. Avnet, The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling, *Int J Mol Sci* 20(1) (2018).
- [44] F. Boriani, N. Fazio, F. Bolognesi, F.A. Pedrini, C. Marchetti, N. Baldini, Noncellular Modification of Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Critical Review of the Animal Literature, *World Neurosurg* 122 (2019) 692-703 e2.
- [45] S. Avnet, N. Baldini, L. Brisson, A. De Milito, A.M. Otto, S. Pastorekova, P.E. Porporato, G. Szabadkai, P. Sonveaux, Annual Meeting of the International Society of Cancer Metabolism (ISCaM): Cancer Metabolism, *Front Oncol* 8 (2018) 329.
- [46] N. Baldini, E. Torreggiani, L. Roncuzzi, F. Perut, N. Zini, S. Avnet, Exosome-like Nanovesicles Isolated from Citrus limon L. Exert Antioxidative Effect, *Curr Pharm Biotechnol* 19(11) (2018) 877-885.
- [47] S. Lemma, S. Avnet, M.J. Meade, T. Chano, N. Baldini, Validation of Suitable Housekeeping Genes for the Normalization of mRNA Expression for Studying Tumor Acidosis, *Int J Mol Sci* 19(10) (2018).
- [48] D. Granchi, R. Caudarella, C. Ripamonti, P. Spinnato, A. Bazzocchi, A. Massa, N. Baldini, Potassium Citrate Supplementation Decreases the Biochemical Markers of Bone Loss in a Group of Osteopenic Women: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study, *Nutrients* 10(9) (2018).
- [49] F. Boriani, A. Margara, D. Granchi, N. Baldini, Negative pressure treatment for improvement of surgical wounds after circumferential thigh lift, *Ann Ital Chir* 89 (2018) 261-265.
- [50] K. Atesok, M. Ochi, N. Baldini, E. Schemitsch, M. Liebergall, Developing Stem Cell-Based Therapeutic Strategies in Orthopaedic Surgery, *Stem Cells Int* 2018 (2018) 5704192.
- [51] E. Gomez-Barrena, P. Rosset, F. Gebhard, P. Hernigou, N. Baldini, H. Rouard, L. Sensebe, R.M. Gonzalo-Daganzo, R. Giordano, N. Padilla-Eguiluz, E. Garcia-Rey, J. Cordero-Ampuero, J.C. Rubio-Suarez, J. Stanovici, C. Ehrnthaller, M. Huber-Lang, C.H. Flouzat-Lachaniette, N. Chevallier, D.M. Donati, G. Ciapetti, S. Fleury, M.N. Fernandez, J.R. Cabrera, C. Avendano-Sola, T. Montemurro, C. Panaitescu, E. Veronesi, M.T. Rojewski, R. Lotfi, M. Dominici, H. Schrezenmeier, P. Layrolle, Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial, *Biomaterials* 196 (2019) 100-108.
- [52] E. Gomez-Barrena, N.G. Padilla-Eguiluz, C. Avendano-Sola, C. Payares-Herrera, A. Velasco-Iglesias, F. Torres, P. Rosset, F. Gebhard, N. Baldini, J.C. Rubio-Suarez, E. Garcia-Rey, J. Cordero-Ampuero, J. Vaquero-Martin, F. Chana, F. Marco, J. Garcia-Coiradas, P. Caba-Dessoux, P. de la Cuadra, P. Hernigou, C.H. Flouzat-Lachaniette, F. Gouin, D. Mainard, J.M. Laffosse, M. Kalbitz, I. Marzi, N. Sudkamp, U. Stockle, G. Ciapetti, D.M. Donati, L. Zagra, U. Pazzaglia, G. Zarattini, R. Capanna, F. Catani, A Multicentric, Open-Label, Randomized, Comparative Clinical Trial of Two Different Doses of Expanded hBM-MSCs Plus Biomaterial versus Iliac Crest Autograft, for Bone Healing in Nonunions after Long Bone Fractures: Study Protocol, *Stem Cells Int* 2018 (2018) 6025918.
- [53] G. Rossi, M. Salerno, D. Granchi, E. Cenni, G. Facchini, N. Baldini, Change in FGF-2 circulating levels after arterial embolization in patients with bone metastases, *Neoplasma* 65(2) (2018) 262-268.
- [54] T. Chano, H. Kita, S. Avnet, S. Lemma, N. Baldini, Prominent role of RAB39A-RXR β axis in cancer development and stemness, *Oncotarget* 9(11) (2018) 9852-9866.
- [55] M. Di Martile, M. Desideri, M.G. Tupone, S. Buglioni, B. Antoniani, C. Mastroiorio, R. Falcioni, V. Ferraresi, N. Baldini, R. Biagini, M. Milella, D. Trisciuglio, D. Del Bufalo, Histone deacetylase inhibitor ITF2357 leads to apoptosis and enhances doxorubicin cytotoxicity in preclinical models of human sarcoma, *Oncogenesis* 7(2) (2018) 20.
- [56] F. Perut, F.V. Sbrana, S. Avnet, A. De Milito, N. Baldini, Spheroid-based 3D cell cultures identify salinomycin as a promising drug for the treatment of chondrosarcoma, *J Orthop Res* (2018).
- [57] K. Kusuzaki, T. Takai, H. Yoshimura, K. Inoue, S. Takai, N. Baldini, Clinical Trial of Radiotherapy After Intravenous Injection of Acridine Orange for Patients with Cancer, *Anticancer Res* 38(1) (2018) 481-489.

- [58] D. Granchi, L.M. Savarino, G. Ciapetti, N. Baldini, Biological effects of metal degradation in hip arthroplasties, *Crit Rev Toxicol* 48(2) (2018) 170-193.
- [59] F. Perut, L. Roncuzzi, N. Baldini, The Emerging Roles of Extracellular Vesicles in Osteosarcoma, *Front Oncol* 9 (2019) 1342.
- [60] S. Avnet, N. Baldini, L. Brisson, S.F. Pedersen, P.E. Porporato, P. Sonveaux, G. Szabadkai, S. Pastorekova, Annual Meeting of the International Society of Cancer Metabolism (ISCaM): Metabolic Adaptations and Targets in Cancer, *Front Oncol* 9 (2019) 1332.
- [61] F. Veronesi, V. Borsari, D. Contartese, J. Xian, N. Baldini, M. Fini, The clinical strategies for tendon repair with biomaterials: A review on rotator cuff and Achilles tendons, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 108(5) (2020) 1826-1843.
- [62] D. Granchi, N. Baldini, F.M. Ulivieri, R. Caudarella, Role of Citrate in Pathophysiology and Medical Management of Bone Diseases, *Nutrients* 11(11) (2019).
- [63] J. Xian, A. Righi, D. Vanel, N. Baldini, C. Errani, Epithelioid hemangioma of bone: A unique case with multifocal metachronous bone lesions, *J Clin Orthop Trauma* 10(6) (2019) 1068-1072.
- [64] G. Molino, A. Dalpozzi, G. Ciapetti, M. Lorusso, C. Novara, M. Cavallo, N. Baldini, F. Giorgis, S. Fiorilli, C. Vitale-Brovarone, Osteoporosis-related variations of trabecular bone properties of proximal human humeral heads at different scale lengths, *J Mech Behav Biomed Mater* 100 (2019) 103373.
- [65] M. Martano, E. Morello, S. Avnet, F. Costa, F. Sammartano, K. Kusuzaki, N. Baldini, Photodynamic Surgery for Feline Injection-Site Sarcoma, *Biomed Res Int* 2019 (2019) 8275935.
- [66] M. Cortini, N. Baldini, S. Avnet, New Advances in the Study of Bone Tumors: A Lesson From the 3D Environment, *Front Physiol* 10 (2019) 814.
- [67] S. Avnet, T. Chano, A. Massa, G. Bonuccelli, S. Lemma, L. Falzetti, G. Grisendi, M. Dominici, N. Baldini, Acid microenvironment promotes cell survival of human bone sarcoma through the activation of cIAP proteins and NF-kappaB pathway, *Am J Cancer Res* 9(6) (2019) 1127-1144.
- [68] D. Granchi, G. Ciapetti, E. Gomez-Barrena, M. Rojewski, P. Rosset, P. Layrolle, B. Spazzoli, D.M. Donati, N. Baldini, Biomarkers of bone healing induced by a regenerative approach based on expanded bone marrow-derived mesenchymal stromal cells, *Cytotherapy* 21(8) (2019) 870-885.
- [69] F. Boriani, L. Savarino, N. Fazio, F.A. Pedrini, M. Fini, N. Nicoli Aldini, L. Martini, N. Zini, M. Bernardini, F. Bolognesi, C. Marchetti, N. Baldini, Auto-Allo Graft Parallel Juxtaposition for Improved Neuroregeneration in Peripheral Nerve Reconstruction Based on Acellular Nerve Allografts, *Ann Plast Surg* 83(3) (2019) 318-325.
- [70] F. Perut, L. Roncuzzi, N. Zini, A. Massa, N. Baldini, Extracellular Nanovesicles Secreted by Human Osteosarcoma Cells Promote Angiogenesis, *Cancers (Basel)* 11(6) (2019).
- [71] S. Avnet, S. Lemma, M. Cortini, G. Di Pompo, F. Perut, N. Baldini, Pre-clinical Models for Studying the Interaction Between Mesenchymal Stromal Cells and Cancer Cells and the Induction of Stemness, *Front Oncol* 9 (2019) 305.
- [72] A. Diez-Escudero, E. Torreggiani, G. Di Pompo, M. Espanol, C. Persson, G. Ciapetti, N. Baldini, M.P. Ginebra, Effect of calcium phosphate heparinization on the in vitro inflammatory response and osteoclastogenesis of human blood precursor cells, *J Tissue Eng Regen Med* 13(7) (2019) 1217-1229.
- [73] A. Nocentini, A. Lucidi, F. Perut, A. Massa, D. Tomaselli, P. Gratteri, N. Baldini, D. Rotili, A. Mai, C.T. Supuran, alpha,gamma-Diketocarboxylic Acids and Their Esters Act as Carbonic Anhydrase IX and XII Selective Inhibitors, *ACS Med Chem Lett* 10(4) (2019) 661-665.
- [74] S. Avnet, G. Di Pompo, S. Lemma, N. Baldini, Cause and effect of microenvironmental acidosis on bone metastases, *Cancer Metastasis Rev* 38(1-2) (2019) 133-147.
- [75] F. Boriani, N. Fazio, F. Bolognesi, F.A. Pedrini, C. Marchetti, N. Baldini, Noncellular Modification of Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Critical Review of the Animal Literature, *World Neurosurg* 122 (2019) 692-703 e2.
- [76] F.A. Pedrini, F. Boriani, F. Bolognesi, N. Fazio, C. Marchetti, N. Baldini, Cell-Enhanced Acellular Nerve Allografts for Peripheral Nerve Reconstruction: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature, *Neurosurgery* 85(5) (2019) 575-604.
- [77] E. Gomez-Barrena, P. Rosset, F. Gebhard, P. Hernigou, N. Baldini, H. Rouard, L. Sensebe, R.M. Gonzalo-Daganzo, R. Giordano, N. Padilla-Eguiluz, E. Garcia-Rey, J. Cordero-Ampuero, J.C. Rubio-Suarez, J. Stanovici, C. Ehrnthaller, M. Huber-Lang, C.H. Flouzat-Lachaniette, N. Chevallier, D.M. Donati, G. Ciapetti, S. Fleury, M.N. Fernandez, J.R. Cabrera, C. Avendano-Sola, T. Montemurro, C. Panaitescu, E. Veronesi, M.T. Rojewski, R. Lotfi, M. Dominici, H. Schrezenmeier, P. Layrolle, Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, non-comparative trial, *Biomaterials* 196 (2019) 100-108.
- [78] G. Pagnotta, G. Graziani, N. Baldini, A. Maso, M.L. Focarete, M. Berni, F. Biscarini, M. Bianchi, C. Gualandi, Nanodecoration of electrospun polymeric fibers with nanostructured silver coatings by ionized jet deposition for antibacterial tissues, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 113 (2020) 110998.
- [79] D. Nejman, I. Livyatan, G. Fuks, N. Gavert, Y. Zwing, L.T. Geller, A. Rotter-Maskowitz, R. Weiser, G. Mallel, E. Gigi, A. Meltser, G.M. Douglas, I. Kamer, V. Gopalakrishnan, T. Dadosh, S. Levin-Zaidman, S. Avnet, T. Atlan, Z.A. Cooper, R. Arora, A.P. Cogdill, M.A.W. Khan, G. Ologun, Y. Bussi, A. Weinberger, M. Lotan-Pompan, O.

- Golani, G. Perry, M. Rokah, K. Bahar-Shany, E.A. Rozeman, C.U. Blank, A. Ronai, R. Shaoul, A. Amit, T. Dorfman, R. Kremer, Z.R. Cohen, S. Harnof, T. Siegal, E. Yehuda-Shnaidman, E.N. Gal-Yam, H. Shapira, N. Baldini, M.G.I. Langille, A. Ben-Nun, B. Kaufman, A. Nissan, T. Golan, M. Dadiani, K. Levanon, J. Bar, S. Yust-Katz, I. Barshack, D.S. Peeper, D.J. Raz, E. Segal, J.A. Wargo, J. Sandbank, N. Shental, R. Straussman, The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria, *Science* 368(6494) (2020) 973-980.
- [80] G. Borciani, G. Montalbano, N. Baldini, G. Cerqueni, C. Vitale-Brovarone, G. Ciapetti, Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone remodeling in regenerative approaches, *Acta Biomater* 108 (2020) 22-45.
- [81] E. Gomez-Barrena, N. Padilla-Eguiluz, P. Rosset, F. Gebhard, P. Hernigou, N. Baldini, H. Rouard, L. Sensebe, R.M. Gonzalo-Daganzo, R. Giordano, E. Garcia-Rey, J. Cordero-Ampuero, J.C. Rubio-Suarez, M.D. Garcia-Simon, J. Stanovici, C. Ehrnthaller, M. Huber-Lang, C.H. Flouzat-Lachaniette, N. Chevallier, D.M. Donati, B. Spazzoli, G. Ciapetti, S. Fleury, M.N. Fernandez, J.R. Cabrera, C. Avendano-Sola, T. Montemurro, C. Panaitescu, E. Veronesi, M.T. Rojewski, R. Lotfi, M. Dominici, H. Schrezenmeier, P. Layrolle, Early efficacy evaluation of mesenchymal stromal cells (MSC) combined to biomaterials to treat long bone non-unions, *Injury* 51 Suppl 1 (2020) S63-S73.
- [82] S. Avnet, S. Lemma, C. Errani, L. Falzetti, E. Panza, M. Columbaro, C. Nanni, N. Baldini, Benign albeit glycolytic: MCT4 expression and lactate release in giant cell tumour of bone, *Bone* 134 (2020) 115302.
- [83] F. Veronesi, V. Borsari, D. Contartese, J. Xian, N. Baldini, M. Fini, The clinical strategies for tendon repair with biomaterials: A review on rotator cuff and Achilles tendons, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 108(5) (2020) 1826-1843.