



**FACULTAD DE INGENIERÍA**

## **Terapia fotosintética como técnica innovadora en Biomedicina**

Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar por el título de Licenciatura en Ingeniería Biomédica e instrumentación en la Universidad Latina de Panamá

Kevin Feliciano Mottley Martínez

C.I.P 8-969-1297

Director:

Dr. Diego Reginensi

Tutor de Tesis:

Mgr. Alfredo Lescher

Panamá, República de Panamá

2024

## **DEDICATORIA**

Quiero dedicarles este trabajo a mis padres, Raquel Martínez y Feliciano Mottley. Gracias a sus sacrificios pude cumplir esta meta. A mi hermana Rachel Mottley por siempre inspirarme a ser mejor persona y un profesional en todo lo que haga.

A los amigos y compañeros que hice durante este camino, gracias por los buenos momentos y el apoyo incondicional, hicieron este viaje mucho más ameno. Por último, pero no menos importante, agradezco a los profesores que me guiaron durante mi carrera universitaria, me quedo con un poco de las enseñanzas de cada uno.



UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ  
DECLARACIÓN JURADA

Yo Kevin Feliciano Mottley Martínez con cédula de identidad personal número 8-969-1297, estudiante graduando del programa/carrera de Licenciatura en Ingeniería Biomédica e instrumentación declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este trabajo de graduación, en la opción: de publicación científica (tesis, proyecto final, pasantía, otro), es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exonero a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada a este aspecto. Para que conste firmo la presente declaración el día 29 del mes de octubre del año 2024.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kevin Feliciano Mottley Martínez', written over a light blue horizontal line.

Firma del estudiante:

Pasaporte: 8-969-1297.

## ÍNDICE.

	Pág.
INTRODUCCIÓN .....	4
CAPÍTULO I.....	5
1.0 El Problema.....	5
1.1 Antecedentes del Problema de Investigación.....	5
1.2 Planteamiento del Problema .....	5
1.3 Justificación de la Investigación.....	5
1.4 Objetivos.....	6
1.4.1 Objetivos Generales.....	6
1.4.2 Objetivos Específicos: .....	6
1.5 Alcance y Límites de la Investigación.....	6
1.6. Línea de Investigación a la que Pertenece el Estudio .....	6
CAPÍTULO II.....	7
2.0 Marco Teórico .....	7
2.1. Antecedentes de investigaciones realizadas en el tema.....	7
2.2. Bases Teóricas que sustentan la investigación.....	8
CAPÍTULO III.....	15
3.0 Marco Metodológico .....	15
3.1 Tipo y Diseño de la Investigación .....	15
CAPÍTULO IV.....	16
4.0 Análisis e Interpretación de los Resultados .....	16
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

## INTRODUCCIÓN

*Este artículo analiza la terapia fotosintética, que emplea organismos fotosintéticos tanto eucariotas como procariotas para generar oxígeno en tejidos hipóxicos. Se comparan sus resultados con métodos tradicionales, como los perfluorocarbonos y la hemoglobina artificial. Los estudios in vitro e in vivo demuestran que las cianobacterias liberan oxígeno de manera eficiente, sin generar respuestas inmunológicas adversas. En comparación, esta técnica es más sostenible y menos tóxica. La terapia fotosintética ofrece un enfoque innovador y prometedor para tratar la hipoxia en diversas áreas médicas, superando algunas limitaciones de los métodos actuales.*

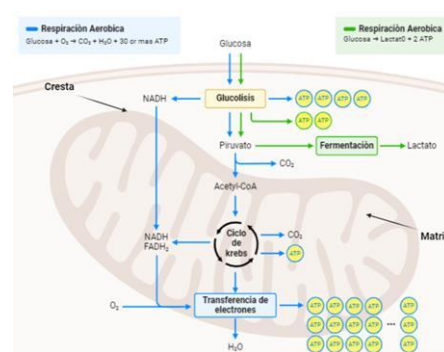
*Palabras clave— Biocompatible, cianobacterias, fotosíntesis, hipoxia, organismos fotosintéticos, oxígeno, perfluorocarbono (PFC).*

# CAPÍTULO I

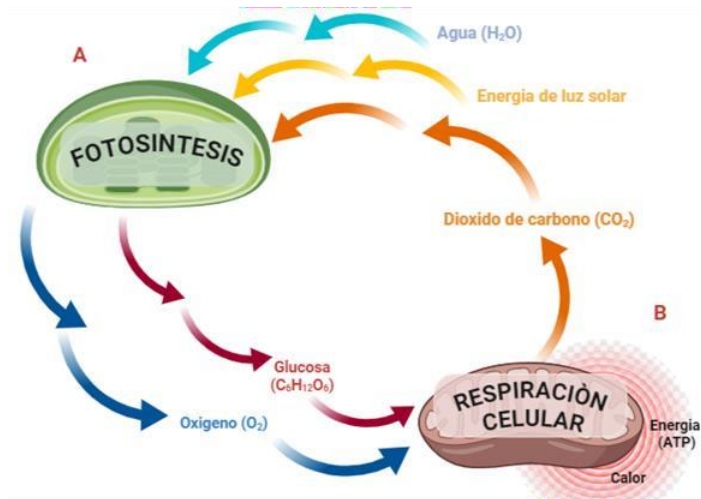
## 1.0 El Problema

### 1.1 Antecedentes del Problema de Investigación

El mantenimiento de la homeostasis del oxígeno es esencial para la supervivencia celular y de los organismos [1] por ende, el oxígeno es una molécula vital [2] la cual participa de la viabilidad celular, el crecimiento, el metabolismo, la comunicación entre células [2], [3], [4], [5] hasta la respiración mitocondrial [6]. Durante la respiración celular el oxígeno tiene un papel importante en la respiración aeróbica porque junto con la glucosa generan energía, todo esto se lleva a cabo dentro de la mitocondria como se muestra en la figura 1. La mitocondria como fuente energía no solo la produce, sino que también participa en la diferenciación, señalización y muerte celular [7]. La respiración celular y la fotosíntesis son importantes en el ciclo de carbono como se muestra en la figura 2, lo que ayuda a regular el nivel atmosférico de oxígeno y dióxido de carbono. El oxígeno es de gran relevancia en el proceso de regeneración tisular y un intermediario importante en la cicatrización de heridas [5] dado que está implicado en la síntesis de colágeno, angiogénesis y epitelización [8], [9], [10], [11].



**Figura 1** – Esquema de la interacción de oxígeno con los procesos celulares. En donde el trifosfato de adenosina (ATP) es la moneda energética para la principal productora de energía del cuerpo, la mitocondria [14]. En su matriz ingresa el acetil-CoA (la degradación del glucolisis) para que se realice el ciclo de Krebs, en paralelo se lleva a cabo la cadena de electrones en la cresta de la mitocondria gracias al aporte del oxígeno. El resultado de este proceso culmina en más de 30 moléculas de ATP lo que se traduce en energía y calor para las células.



**Figura 2** – Esquema del ciclo de carbono A) Cloroplastos en la fotosíntesis: El dióxido de carbono y agua reaccionan, usando energía lumínica, para producir glucosa y oxígeno. B) Mitocondria en la respiración celular: Glucosa y oxígeno reaccionan para producir dióxido de carbono, agua y energía (ATP).

## 1.2 Planteamiento del Problema

Varias patologías pueden causar degradación de los tejidos, incluida la mala irrigación sanguínea [12] lo que puede desarrollar enfermedades como problemas cardiovasculares, necrosis tisular hasta heridas crónicas [13]. En los tejidos sanos, el oxígeno es proporcionado por el sistema circulatorio [5]. La pérdida de flujo sanguíneo conduce, en ocasiones, a una necrosis tisular severa e incluso daño localizado a los microvasos a través de procedimientos quirúrgicos, diabetes, integridad de la vasculatura comprometida o enfermedad arterial periférica, puede llevar a la hipoxia y posterior desgaste funcional [9].

Durante los últimos 20 años se ha empleado el uso de los organismos fotosintéticos por medio de la terapia fotosintética como fuente local y controlable de oxígeno [5] siendo una estrategia innovadora en el ámbito médico. Los datos biotecnológicos históricos sobre el uso de microalgas en ingeniería tisular se remontan a la población azteca en donde cosechaban *Artrospira Plantesis* para alimentarse [15]. Sin embargo, el primer estudio realizado para el tratamiento de la hipoxia tisular in vivo se reportó en 2012 en donde se utilizó una microalga fotosintética *Chlorella Vulgaris* en la cavidad peritoneal para suplementar el intercambio de gases en ratas con insuficiencia respiratoria [16]. Sin embargo, en el campo de la ingeniería tisular su uso se remonta al 2006, en donde se encapsularon células de islote pancreáticos de ratón combinados con *Chlorella Sonkiniana* resultando en el buen mantenimiento de la viabilidad celular [17]. Esto prueba que estos organismos son una estrategia prometedora para terapia respiratoria. Los estudios clínicos iniciales utilizaron parches de hidrogel con microalgas para tratar heridas crónicas, mostrando resultados prometedores en la cicatrización y regeneración tisular [18]. Estos avances abrieron nuevas aplicaciones, como

el uso de estas tecnologías en oncología, donde la hipoxia tumoral es un desafío significativo [1].

### **1.3 Justificación de la Investigación**

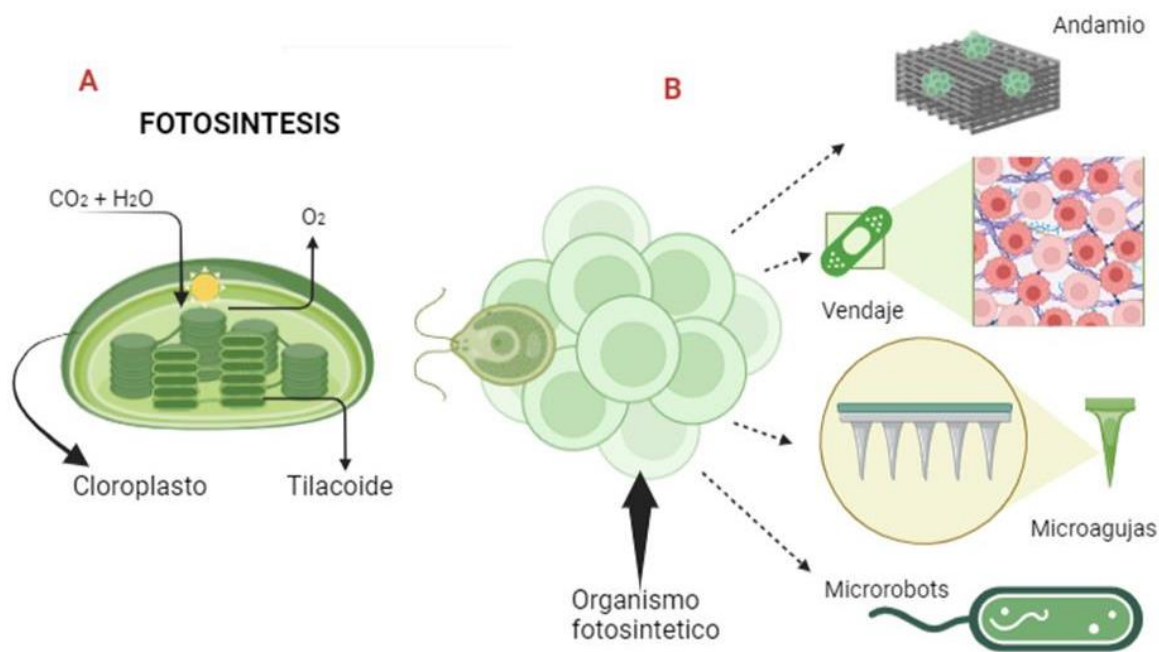
Esta terapia fotosintética ha surgido ante la necesidad de buscar formas para tratar las complicaciones generadas en pacientes que presentaban bajo suministro de oxígeno resultando en el desarrollo de hipoxia. La hipoxia se define como la falta de oxígeno en los tejidos [19] técnicamente, es cuando la presión parcial de oxígeno cae por debajo del 5% [20] puede causar daño celular o tisular dependiendo de la gravedad [21]. En condiciones de hipoxia significativa, se interrumpe la producción mitocondrial de ATP y fallan los sistemas de transporte de transmembrana dependientes de ATP [22]. Varias patologías pueden causar degradación en los tejidos, incluida la mala irrigación sanguínea que da como resultado el mal suministro de oxígeno a la herida [12]. Se produce en los tejidos y células humanas por diferentes afecciones incluyendo los trastornos pulmonares y los problemas cardíacos [23] hasta la incapacidad del cuerpo para utilizar el oxígeno de manera efectiva debido a daños en las células o tejidos. Se estima que alrededor del 50 al 60 % de los tumores sólidos experimentan algún grado de hipoxia [24]. En el caso del cáncer de mamá se ha observado hasta el 90% de tumores puede tener regiones hipóxicas [25]. La capacidad de la terapia fotosintética para generar oxígeno in situ permite mitigar los efectos negativos de la hipoxia, mejorando así la regeneración tisular y ofreciendo un enfoque de gran interés para aplicaciones clínicas avanzadas [26].

La terapia fotosintética ofrece una solución novedosa al generar oxígeno in situ, es decir, directamente en los tejidos afectados [27]. El mecanismo de producción de oxígeno fotosintético elegido por estos organismos implica la molécula de clorofila sensible a la luz para fijar el dióxido de carbono y el agua, y generar oxígeno como subproducto [17]. Este suministro continuo de oxígeno no solo mejora la regeneración tisular, sino que también facilita la cicatrización de heridas crónicas, como las úlceras por presión y las úlceras diabéticas, condiciones que, debido a la falta de oxigenación, son difíciles de tratar con métodos convencionales [24], [26]. La terapia fotosintética no solo se limita a la generación de oxígeno; su potencial para diversas aplicaciones biomédicas es extenso, incluyendo la regeneración de tejidos blandos y duros, y la preservación de órganos para trasplantes [28] hasta la reversión de las células tumorales contra varias modalidades terapéuticas [17] como se muestra en la figura 3.

Uno de los avances más notables en los últimos años ha sido la integración de microalgas y cianobacterias en sistemas biomédicos, como hidrogeles o apósitos [29], que al exponerse a la luz producen oxígeno de manera controlada. Estos organismos, como *Synechococcus elongatus* y *Chlorella vulgaris*, han demostrado ser efectivos para mejorar la oxigenación en modelos preclínicos, y su aplicación en áreas como la medicina regenerativa y la preservación de órganos abre nuevas posibilidades en el tratamiento de la hipoxia [5], [19].

A pesar de los avances, aún existen retos importantes que la terapia fotosintética debe superar para su implementación a gran escala en la práctica clínica. Uno de los principales desafíos es la penetración de la luz en tejidos profundos, lo que limita la eficacia de la terapia en algunas aplicaciones [30]. Sin embargo, recientes avances en nanotecnología, como el desarrollo de nanopartículas fotosensibles, están ayudando a mejorar esta limitación, permitiendo que la terapia fotosintética se aplique de manera más eficiente y con mayor control [26]. Al mismo tiempo, se están investigando nuevos métodos para aumentar la biocompatibilidad de los organismos fotosintéticos y asegurar su funcionalidad a largo plazo sin causar respuestas inmunológicas adversas [19].

A partir de los efectos que surgen de la hipoxia, este artículo plantea una revisión sobre las aplicaciones de la terapia fotosintética que se utilizan en la actualidad para la generación de oxígeno en sitio, comparando cada una de las fortalezas y debilidades que presentan los diferentes organismos fotosintéticos con el fin de plantear oportunidades de esta área en el campo de la medicina. En ese sentido, se plantea la interrogante ¿De qué manera la terapia fotosintética puede convertirse en una técnica innovadora en biomedicina?



**Figura 3** - A) Producción de oxígeno: La fotosíntesis es un proceso mediante el cual, un organismo fotosintético como las microalgas convierten el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) en oxígeno ( $\text{O}_2$ ) y glucosa, utilizando la luz como fuente de energía [12]. B) Organismo fotosintético resultante: Dado este proceso, se obtiene un organismo fotosintético el cual se utiliza como materia prima para diferentes aplicaciones en biomedicina.

## 1.4 Objetivos

### 1.4.1 Objetivos Generales

- Investigar y comparar las técnicas actuales utilizadas para combatir la hipoxia, con un enfoque especial en la terapia fotosintética como una estrategia innovadora en biomedicina.

### 1.4.2 Objetivos Específicos:

- **Revisar y comparar las diferentes técnicas existentes para el tratamiento de la hipoxia**, incluyendo métodos tradicionales y avanzados.
- **Describir el fundamento y mecanismo de acción de la terapia fotosintética**, destacando su capacidad para generar oxígeno in situ y su aplicabilidad en la medicina.
- **Identificar las ventajas y limitaciones de la terapia fotosintética** en comparación con otras técnicas utilizadas para combatir la hipoxia.
- **Evaluar los estudios preclínicos y clínicos relevantes** que han demostrado la efectividad de la terapia fotosintética en la mejora de la oxigenación tisular.
- **Explorar las posibles aplicaciones y futuros desarrollos** de la terapia fotosintética en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipoxia.

## 1.5 Alcance y límites de la investigación

El alcance de esta investigación está marcado por la revisión de documentos propios de este campo en las diferentes bases de datos especializadas, cuyas bases se han elaborado entre 2019 y 2024, además se prevé que contengan información sobre la terapia fotosintética y su suministro de oxígeno in situ para la cicatrización de heridas.

Los límites de esta investigación se fijan en la recopilación de documentación en bases de datos especializadas, por otro lado, por temas de recursos económicos limitados no se logró realizar una fase experimental.

## 1.6. Línea de investigación a la que pertenece el estudio

Línea de investigación documental.

## CAPÍTULO II

### 2.0 Marco Teórico

#### 2.1. Antecedentes de investigaciones realizadas en el tema

##### Formas alternativas de generación de oxígeno

Se define como generación de oxígeno al proceso mediante el cual se produce oxígeno, ya sea de manera natural o artificial, en este caso para el uso en medicina [31]. En biomedicina, este término se utiliza especialmente en el contexto de tecnologías y terapias que buscan aumentar la concentración de oxígeno en tejidos afectados por hipoxia, utilizando métodos como la fotosíntesis de microorganismos para generar oxígeno in situ [17].

Anteriormente, se utilizaban las transfusiones de glóbulos rojos para garantizar la entrega inmediata de oxígeno a los órganos vitales y restaurar el volumen circulatorio [31]. No obstante, las transfusiones pueden conllevar riesgos para los pacientes, por lo que han surgido alternativas como el transporte artificial de oxígeno. Este campo se divide en dos categorías principales: los sistemas basados en hemoglobina y los basados en PFC, cada uno con una alta capacidad para transportar oxígeno [31].

Los métodos actuales de oxigenación, como la oxigenoterapia y la terapia de oxígeno hiperbárico, han demostrado ser útiles en ciertas circunstancias, sin embargo, presentan limitaciones significativas. Estas técnicas a menudo no logran proporcionar un suministro continuo y adecuado de oxígeno a los tejidos afectados, y pueden conllevar riesgos asociados con la biosíntesis de compuestos oxidativos. Estas limitaciones subrayan la necesidad de alternativas más efectivas. Es en este contexto donde la terapia fotosintética puede marcar una diferencia crucial, proporcionando una solución innovadora para superar las barreras actuales y mejorar los resultados clínicos en condiciones relacionadas con la hipoxia [26].

##### PERFLUOROCARBONO

Los Perfluorocarbonos (PFC) son moléculas sintéticas químicamente inertes que poseen una gran afinidad por el oxígeno [28] está compuesta principalmente de carbono y flúor. Por otro lado, se pueden generar a partir de hidrocarburos mediante fluoración para sustituir los átomos de hidrogeno por flúor en donde como resultado se obtiene PFOB [32] un agente de contraste para imágenes médicas. Esta característica los convierte en candidatos ideales para el transporte de oxígeno. A diferencia de otros transportadores, los PFC disuelven el oxígeno en lugar de unirse a él, y su solubilidad es directamente proporcional a la presión parcial de oxígeno aplicada [28]. Se utiliza en la ventilación liquida parcial como una técnica de soporte ventilatorio donde los espacios de aire del pulmón se reemplazan por PFC líquido y luego con insuflados con oxígeno periódicamente [33]. Sin embargo, uno de los desafíos es la posibilidad de causar toxicidad por oxígeno en el sistema debido a la exposición de altas concentraciones [28].

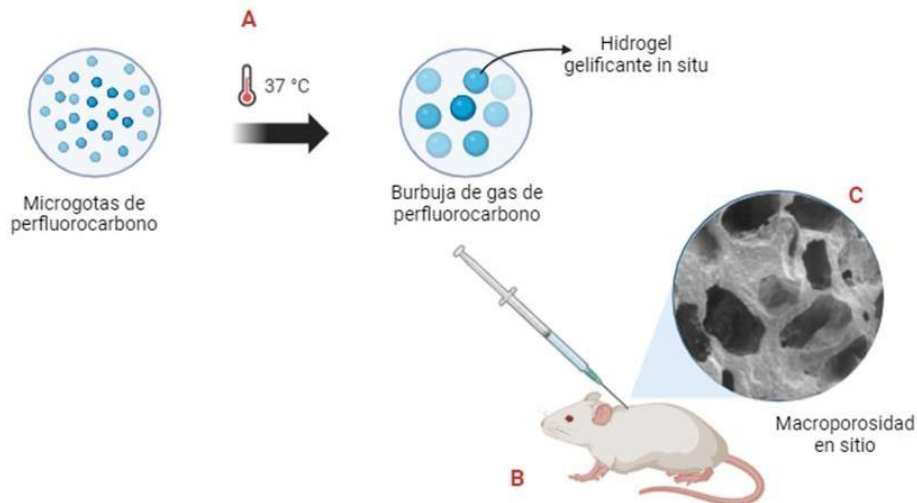
Desde la década de 1960 se ha investigado el potencial de los PFC para la ventilación líquida y como agentes de suministro de oxígeno [34]. Se describió por primera vez su potencial como agentes transportadores de oxígeno en 1966 por Clark y Gollan con un estudio que demostró que los ratones pueden sobrevivir cuando se sumergen en una solución de PFC oxigenada [35]. Sin embargo, las primeras preparaciones de perfluorocarbono utilizado como sustituto sintético de la sangre se dieron hasta 1990 en Japón por Green Cross Corporation [36] el producto final se llamó Fluosol-DA y su administración fue dada para pacientes con sangrado gastrointestinal grave [37] cuya desventaja era producir efectos secundarios en el paciente.

El proceso de degradación de las PFC dentro del organismo conlleva varias horas y se distribuye por fases. La primera fase durante las primeras 24 horas, el PFC es eliminado de la circulación por el sistema fagocítico acumulándose en el hígado, el bazo y la médula ósea. En la segunda fase, que puede durar días o semanas, es eliminado del sistema endotelial a través de compartimentos lipídicos de la sangre hacia los pulmones [38]. En la última fase se describe síntomas similares a resfriado común o fiebre leve [39]. Los factores que afectan la vida media de los PFC es el tamaño de las gotas, el peso molecular, la activación del complemento y la especie animal [38].

Los PFC, son empleados como portadores de oxígeno en aplicaciones tanto *in vitro* como *in vivo* (Ver Figura 4). Estas moléculas no se metabolizan en el organismo y se excretan por exhalación, lo que las hace seguras para su uso en medicina regenerativa [40]. El oxígeno disuelto en los PFC se libera según las demandas metabólicas y la disponibilidad de oxígeno en los tejidos, proporcionando una fuente de oxígeno inmediata y eficiente. Se ideó una estrategia para el uso de las emulsiones de PFC de tamaño nanométrico para acumularse en tumores sólidos [41] contribuyendo a la radiosensibilización de los tejidos [42]. Los PFC no se mezclan en sistemas acuosos incluyendo los fluidos biológicos como el plasma, se deben combinar para su administración vascular y su uso en reactores biológicos [43].

Los PFC se utilizan con frecuencia para la mayoría de las modalidades de imágenes médicas como agente de contraste [32] llamados PFOB. Se han ideado otros coloides basados en PFC incluidas las nanopartículas y los andamios tanto orgánicos como inorgánicos [40] los cuales facilitan el transporte de cantidades importantes de oxígeno. A pesar de sus diversas aplicaciones los PFC puros no son adecuados para las inyecciones en el sistema vascular [40]. Como alternativa se crearon los transportadores de oxígeno basados en PFC (PFOC) que sí pueden ser suministrados vascularmente. Por otro lado, los PFC se combinan con otros compuestos para tratar diversas afecciones, en este caso las nanopartículas basadas en PFC derivadas de albumina, mencionada en la Tabla II, que cumplen con las demandas requeridas por un transportador de oxígeno artificial [44]. Otro método utilizado, el cual se menciona en la Tabla II, es la preparación de emulsiones de PFC la cual implica la dispersión de PFC en gotitas submicrónicas en una fase salina continua en

presencial del surfactante [45]. A pesar de su adaptabilidad, los problemas con la fabricación y el desarrollo han hecho que se descontinúen en su mayoría [37].



**Figura 4:** Aplicación del PFC en biomedicina. A) Proceso de combinación para la creación de hidrogel inyectable, emulsiones de PFC no citotóxicas y de rápida evaporación se combinan con hidrogeles gelificantes in situ [46]. B) Se inyecta el hidrogel al ratón, en donde la generación de microporos puede ocurrir en paralelo a la gelificación a medida que el componente de PFC se evapora al calentarse a temperatura corporal. C) Macroporsidad resultante in situ, los macroporos pueden formarse a diferentes densidades dependiendo de la concentración de PFC sin inducir citotoxicidad o respuesta inflamatoria local o sistemática [46].

## NANOPARTICULAS Y MICROBURBUJAS

Existen otras formas alternativas de liberación de oxígeno como son las micropartículas huecas, se cargan con oxígeno en condiciones hiperbáricas [2]. El oxígeno puede esparcirse fuera de ellos en donde depende de gran medida del espesor. Los gases de perfluorocarbono son esenciales para estabilizar las microburbujas inyectables por vía intravenosa [47]. Un ejemplo de las nanopartículas son las microburbujas de oxígeno, las cuales se han utilizado como agentes de contraste de ultrasonidos que ayuda a tratar sitios tumorales hipóxicos [48], [49] esto se debe a las diferencias de impedancia acústica entre órganos y tejidos. La mayoría de las nanopartículas / microburbujas se aplican por vía parental por el torrente sanguíneo [50].

Usualmente, el estabilizador o complemento (puede ser, lípidos, proteínas o fluorosurfante) y el tipo de PFC utilizado determinan las propiedades físicas de las gotitas de PFC, incluyendo el tamaño, la distribución, la carga superficial y la estabilidad [51]. En un estudio, se utilizaron nanoemulsiones de PFCE (Perfluoro-15-corona-5-éter) como un compuesto formador de núcleo en la segunda generación de PFC, manifestaron propiedades de contraste

para resonancia magnética [52]. El 50% de estas nanogotas permanece en circulación por 2 horas después de una inyección sistemática [52].

Las microburbujas están formadas por huecos o cavidades esféricas rellenas de gas perfluorocarbonado [50]. Pueden medir entre 1 a 8  $\mu\text{m}$  y su estructura comprende un núcleo de gas que se encuentra envuelto en una capa un tanto flexible de proteína o polímero [53], [54]. Dichas microburbujas al ser sometidas a pulsos acústicos proveniente del transductor del ultrasonido, se experimentan oscilaciones volumétricas que hacen que las burbujas experimenten ondas de presión las cuales posteriormente producen un pulso acústico secundario detectable por el sistema de imagenología [50]. Las microburbujas rellenas de fármacos propulsadas por la aplicación del ultrasonido tienen el potencial de poder mover el tratamiento a lugares específicos [55] en donde solo se activan in situ [41]. Por otro lado, las microburbujas presentan limitaciones como el corto tiempo en circulación y el gran tamaño de las partículas afectando la permeabilidad efectiva en el tumor y a su vez limitando su capacidad para cargar agentes terapéuticos [56].

## **HEMOGLOBINA ARTIFICIAL**

Los esfuerzos para desarrollar alternativas a la sangre datan del siglo XVII con un éxito limitado [56]. A pesar de las muchas limitaciones continua el esfuerzo para encontrar sustancias o alternativas sintéticas que puedan hacer frente a los desafíos de un transportador basado en hemoglobina que alcance a entregar oxígeno de manera eficiente a los tejidos sin toxicidad asociada [56]. Los transportadores de oxígeno artificiales producidos mediante modificaciones químicas o genéticas, y mediante encapsulación de Hb humana, animal o recombinante se denominan transportadores de oxígeno basados en Hb (HBOC), en donde todos producen utilizando Hb con un diámetro de 6,4 nm [57].

La hemoglobina (Hb) es una proteína globular que tiene una estructura cuaternaria con cuatro grupos hemo que están formados en anillos de porfirina con un átomo de hierro central que puede unirse al oxígeno [56]. Los glóbulos rojos son células bicóncavas de 8  $\mu\text{m}$  de diámetro llenas de Hb las cuales son biopartículas transportadoras de oxígeno que funcionan con la circulación sanguínea [57]. La hemoglobina artificial, utilizada como nanopartículas en forma de polímeros, actúa como transportadores artificiales de oxígeno. Este enfoque ha tenido diversas aplicaciones en la investigación biomédica para el desarrollo de nuevos tratamientos [58]. En el diseño de la hemoglobina artificial como se observa en la Tabla I, son utilizados materiales como proteínas recombinantes, materiales basados en hierro y polímeros sintéticos que mimetizan la estructura y función de la hemoglobina natural [59]. No obstante, uno de los retos es garantizar su estabilidad y funcionalidad a largo plazo.

La primera generación de sustitutos de la sangre que se produjo fueron los productos de hemoglobina libre de estromas (SFH) en donde se prepararon mediante la lisis de glóbulos rojos concentrados que formaban hemoglobina soluble [56]. La segunda generación era conjugada de hemoglobina-polioxitineno piridoxilados (PHPC) que se prepararon a partir

de la modificación química de SFH [60]. Actualmente no existe ningún sustituto de la sangre aprobado por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) debido a las toxicidades de estos agentes [56].

Los HBOC se clasifican por métodos de modificación, fuente de Hb y el tamaño molecular en cinco categorías: Hb reticulada, Hb polimerasa, Hb conjugada con polímero, Hb encapsulada, Hb regulada estructuralmente con polímero y cada Hb tiene un tamaño determinado por el método a utilizar [57].

- Hb reticulada

Anteriormente, se administraban Hb libres de estroma a humanos provocando efectos adversos en los sistemas cardiovasculares y renales [61]. Se desarrollaron Hb reticuladas para mejorar la estabilidad al prevenir la disociación en la circulación [57]. La Hb reticulada con diaspirina (DCLHb) tiene una estabilidad térmica mayor que la del agua, mostrando una afinidad por el oxígeno similar a los glóbulos rojos [57]. La vida media se extendió a 12 – 24 horas debido a la inhibición de la disociación de subunidades [62]. La primera DCLHb denominada HemAssist desarrollada por Baxter Corp fue el primero que avanzó a la fase III de ensayo clínicos, sin embargo, se suspendió en 1998 por el aumento de la mortalidad por los efectos hipertensivos y toxicidad miocárdica [63]. Por otro lado, se implementó una Hb reticulada mediante un enfoque de ingeniería genética, esta se le denominó Optro y entró en uso en 1990 pero se interrumpió su uso debido a efectos adversos cardiovasculares, muy similar al DCLHb [57], [63].

- Hb polimerizada

La Hb polimerizada (Poli-Hb) son producidas mediante la fijación de múltiples moléculas de Hb utilizando aldehídos biofuncionales o multifuncionales [57]. Se evaluaron tres tipos de Poli-Hb en estudios clínicos realizados entre 1990 y 2000 detallados a continuación: Polihemo, Hemolink y hemopure [64], [65], [66], [67]. Tanto el PolyHeme como el Hemolink son Hb humana polimerizada, pero utilizaban diferentes fijadores mientras que Hemopure es una Hb bovina polimerizada con glutaraldehído fue aprobada para su uso en Sudáfrica para la anemia aguda en 2001 y en Rusia en 2010 [57].

- Hb conjugada con polímero

Este tipo reduce la toxicidad de la Hb mediante la conjugación con polímeros altamente biocompatibles y no inmunogénicos como son el polietilenglicol y la albumina [57]. Una Hb combinada con polietilenglicol (PEG) denominada PHP tiene como componente principal de 5 a 6 polioxetileno unido a grupos amino de lisina en la superficie de la Hb [68]. El PHP se sometió a un estudio clínico de fase III para pacientes con shock distributivo en donde se probó que es un eliminador de óxido nítrico, no como transportador de oxígeno [57].

- Hb encapsulada

Estos tipos de Hb son producidos cuando se encapsulan moléculas de Hb intactas con polímeros sintéticos, polimerosomas o en liposomas que imitan estructuras celulares de los glóbulos rojos [57]. Se produjeron glóbulos rojos artificiales de dimensiones nanométricas utilizando un copolímero de polilactida-PEG degradable [69]. Los estudios in vivo de infusión en ratas demostraron que la protección de la membrana elimina la toxicidad de la Hb libre [57].

## **TERAPIA DE OXIGENO HIPERBARICO**

La terapia de oxígeno hiperbárica (TOHB) es una opción de tratamiento sistemático, en donde se le suministra oxígeno al paciente 100% de manera intermitente mientras se encuentra dentro de una cámara de tratamiento a una presión superior a una atmósfera [70], [71]. La TOHB mejora el suministro de oxígeno en las heridas y por lo tanto agiliza la curación [12]. Sus mecanismos principales se basan en la generación intracelular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno [10]. Esta se administra con frecuencia en diversas situaciones clínicas [14], [72]. Puede ser utilizada en pie diabético, hipoxia del tejido en heridas, angiogénesis [72] incluidas la insuficiencia arterial y la enfermedad por descompresión [2]. En determinadas circunstancias, representa la única manera de tratamiento principal, mientras que otras es un complemento de las intervenciones quirúrgicas [73].

El primer uso documentado fue en 1662 por Henshaw, un médico británico, se colocó a los pacientes en un recipiente con aire presurizado [74]. Mas tarde, en 1872 Paul Bert, describió la base fisiológica del aire presurizado en el cuerpo humano, definiendo a su vez los efectos neurotóxicos de oxígeno en el cuerpo humano llamando así el efecto Paul Bert [75]. En la última conferencia europea de consenso sobre medicina hiperbárica se destacó su uso como tratamiento primario para algunas afecciones según su grado de evidencia moderado a alto [76].

El tratamiento se puede llevar a cabo en una cámara monoplaza o multiplaza, en el caso de monoplaza se aloja a un solo paciente y el paciente respira el oxígeno de ambiente de la cámara; mientras que la multiplaza pueden alojarse de dos a más personas y se presuriza con aire comprimido mientras los pacientes respiran oxígeno a través de las máscaras o tubos endotraqueales [73].

Los dos efectos secundarios más frecuentes son el baro trauma del oído medio (se presenta en el 2% de los pacientes) y claustrofobia [77].

En el cuidado de heridas, la TOHB se utiliza como complemento al tratamiento estándar, y los protocolos generalmente implican tratamientos con TOHB de 1 hora y media a dos horas por tratamiento durante 20 a 40 tratamientos [10] llegando incluso hasta 60 tratamientos [74].

## TERAPIA TÒPICA DE OXIGENO

La oxigenoterapia tónica (TOT) es la administración de oxígeno aplicado de manera tónica sobre el tejido lesionado mediante sistemas de difusión continua [78]. La TOT ha mejorado las deficiencias de la TOHB porque aumenta la presión parcial de oxígeno en el tejido de la herida [27]. Para ser una TOT eficaz, requiere que el oxígeno se difunda a través de la fase líquida o sólida del tejido y migre a las células deficientes en oxígeno [79].

Se clasifica en tres tipos de suministro físico de oxígeno detallan a continuación,

- Suministro continuo de oxígeno (CDO): aplican una difusión continua tónica de oxígeno puro no presurizado a través de tubos delgados sobre apósitos para heridas [78]. No presenta ningún riesgo de toxicidad sistémica por oxígeno y por esta razón, se puede administrar hasta que la herida este curada [80]. Desde el punto de vista clínico, Fisher Scientific fue uno de los primero en utilizarlo en pacientes con úlceras por presión y úlceras cutáneas [81].
- Presión baja y constante en una cámara contenida: Suministran oxígeno en una bota de plástico simple que se coloca sobre la extremidad de la herida [78].
- Presurización y humidificación cíclica en una cámara contenida: aplica oxígeno puro presurizado cíclicamente dentro de una cámara de extremidades desechables conectada a un concentrador de oxígeno estacionario y se le puede agregar humedad de necesitarlo [78].

## TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica (TFD) se basa fundamentalmente en la generación de oxígeno, a través de la excitación de un fotosensibilizador de modo que las células objetivo sean destruidas [57]. Su primera aplicación preclínica data del 1900, en donde Raab señaló la dependencia de la luz y la necesidad de que la luz sea de longitudes de onda que fueran absorbidas por tinte sensibilizador [82] [57]. Posteriormente se acuñó el término “Fotodinámica” por el Dr. Von Tappeiner, basándose en la fotosensibilización [57]. Después de 70 años del estudio de Raab, se reconoció el verdadero potencial de las PDF en aplicaciones terapéuticas contra tejidos tumorales [57]. La TFD ha despertado un gran interés en los últimos años debidos a su alta selectividad espacial-temporal, mínimamente invasiva y baja toxicidad sistémica [83].

La TFD es un método común de terapia tumoral local que utiliza fotosensibilizantes como el cloro e6 (Ce6) o microalgas para convertir la energía luminosa en oxígeno [57] en donde las células cancerosas absorben los fotosensibilizadores. Requiere principalmente tres componentes para funcionar: fotosensibilizador, luz y oxígeno [72] [57]. Estas comprenden dos etapas de tratamiento, la primera se basa en la excitación del fotosensibilizador, ya que ellos se encuentran inactivos antes de ser expuestos [57]. La segunda etapa se basa en la

combinación del fotosensibilizador activo con la energía lumínica y el oxígeno para destruir las células tumorales después de encender la luz [84].

La TFD ha sido la tecnología que mejor se adaptó al tratamiento de tumores superficiales resaltando sus ventajas de selectividad alta [85]. Las TFD dirigidas al tumor se divide en dos grupos, la focalización pasiva y la focalización activa, en donde, la pasiva se beneficia de las diferencias morfológicas y fisiológicas entre los tejidos normales y los tumorales para lograr focalizar selectivamente el tumor, así como el fotosensibilizador acumulado [85]. Por otro lado, la focalización activa puede detectar los receptores de superficie que expresan las células tumorales [[86].

Se tienen algunos estudios en donde se ha combinado la terapia fotodinámica con cirugía guiada por imágenes para tratar el cáncer de próstata [87]. También tiene potencial de aumentar la inmunidad antitumoral cuando se combina con inmunoterapia [88]. Sus principales limitaciones relacionadas con la luz y la oxigenación celular [89].

## **ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS**

Los sistemas simbióticos, por otro lado, implican una interacción estrecha entre diferentes especies [32]. La foto simbiosis (una forma específica de simbiosis) se refiere a la relación mutualista entre huésped heterotrófico y un socio fotosintético, generalmente microalgas fotoautotróficas, que suministran productos fotosintéticos como oxígeno y glucosa [89]. En un entorno médico, estas bacterias pueden ser utilizadas para generar oxígeno directamente en el sitio de la herida o en órganos trasplantados, mejorando la viabilidad y la recuperación de tejidos afectados [90]. Este enfoque ha demostrado ser prometedor en estudios preclínicos, donde la fotosíntesis in situ ha ayudado a restaurar los niveles de oxígeno en tejidos hipoxémicos [91].

Los biomateriales fotosintéticos utilizados para la generación de oxígeno representan una oportunidad para el tratamiento de la isquemia tisular y la hipoxia. Estos biomateriales convierten el dióxido de carbono y agua en oxígeno y glucosa utilizando la luz como fuente de energía. Aunado a esto, se desarrollan simbiosis entre cianobacterias y otras algas fotoautotróficas y células heterotróficas.

Dentro de los organismos fotosintéticos, encontramos a *Chlorella*, *Chlorella pyrenoidosa* y *Chlorella vulgaris*, que son algas verdes unicelulares pertenecientes al grupo de los eucariotas, y que funcionan con longitudes de onda de 600-700 nm, 635 nm y 660 nm [2] respectivamente. Por otro lado, en el grupo de las procariotas se incluyen varias especies de *Synechococcus elongatus*, una cianobacteria. Estas especies funcionan con longitudes de onda de 980 nm y 660 nm para *S. elongatus* PCC 7942, 660 nm para *S. elongatus* PCC 7943, y 640 nm para *S. elongatus* UTEX 2973 [92]. Estos organismos han sido utilizados en estudios para la generación de oxígeno y en terapias fotodinámicas, aprovechando su capacidad fotosintética bajo diversas condiciones lumínicas.

Las microalgas pueden producir oxígeno mediante la fotosíntesis de 10 a 50 veces más que las plantas terrestres [40]. Un ejemplo relevante es el uso de *Chlorella vulgaris* en terapias para mejorar la viabilidad de órganos trasplantados y tejidos injertados. Este enfoque no solo mejora la oxigenación, sino que también contribuye a la homeostasis metabólica del tejido afectado [32]. Las microalgas fotosintéticas, como *Chlorella sorokiniana*, han sido utilizadas para suministrar oxígeno a tejidos biofabricados, mejorando la función celular. Un estudio pionero encapsuló islas pancreáticas de ratón juntos con *C. sorokiniana* en alginato, demostrando que las microalgas podían suministrar suficiente oxígeno bajo condiciones de iluminación, mejorando la secreción de insulina [40]. Este enfoque tiene un gran potencial para aplicaciones futuras en la regeneración de tejidos.

Otro organismo fotosintético utilizado son las cianobacterias, los cuales son microorganismos procariontes que están presentes en casi todos los rincones de los hábitats vivos, especialmente en ambientes marinos o de agua dulce [30]. Las cianobacterias son fundamentales en la producción de oxígeno y la conversión de carbono mediante la fotosíntesis. Durante este proceso, capturan energía solar y la transforman en energía química, almacenada en metabolitos como carbohidratos, proteínas, lípidos y pigmentos [29]. Estos microorganismos sintetizan y acumulan nutrientes de alto valor con una mínima dependencia de recursos externos [24]. Un ejemplo de su aplicación como podemos ver en la Tabla V, fue en un estudio donde se utilizó *Synechococcus elongatus*, el cual se encargaba de absorber el CO<sub>2</sub> derivado de los cardiomiocitos liberando a su vez nuevo oxígeno para el metabolismo aeróbico. En otro estudio que se menciona en la Tabla III se obtuvo una aceleración en la formación de tejido de granulación mediante el uso de parches de oxígeno fotosintético para el tratamiento de úlceras por presión.

La innovación de la terapia fotosintética se basa en el uso de organismos fotosintéticos que generan oxígeno de manera natural. Durante la fotosíntesis, estos organismos capturan la luz solar y convierten el dióxido de carbono en oxígeno, un recurso esencial en el tratamiento de condiciones donde la falta del mismo compromete la salud de los tejidos [17]. Este mecanismo abre nuevas posibilidades en tratamientos médicos, ofreciendo un suministro continuo y controlado de oxígeno, lo que podría transformar el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipoxia [26].

El uso de microorganismos fotosintéticos en medicina es una necesidad, estos organismos no solo pueden mejorar los resultados clínicos, sino que también presentan ventajas como la reducción de complicaciones y costos en comparación con las técnicas actuales [26]. Esta innovación no se limita solo a la generación de oxígeno; su potencial para diversas aplicaciones biomédicas es extenso, abarcando desde la curación de heridas crónicas hasta la preservación de órganos para trasplantes [26].

La integración de organismos fotosintéticos en la medicina representa una solución revolucionaria para los problemas de oxigenación convencional. A través de la fotosíntesis, estos organismos absorben el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en el área de interés y suministran

oxígeno directamente según la necesidad, mejorando así la cicatrización y la regeneración de tejidos [91]. El uso de organismos fotosintéticos en medicina comenzó con la identificación de microalgas y cianobacterias capaces de generar oxígeno de manera eficiente. Estas especies, como *Chlorella vulgaris* y *Synechococcus elongatus*, se emplearon en experimentos iniciales que demostraron su potencial para mejorar la oxigenación en contextos clínicos, especialmente en situaciones de hipoxia [93].

El primer estudio realizado para el tratamiento de la hipoxia tisular in vivo se reportó en 2012 [16], en donde se utilizó la microalga *Spirulina Plantensis* (SP) para tratar la insuficiencia respiratoria en ratones con metástasis pulmonares en cáncer de mama. El sistema SP@DOX (doxorrubicina) se administró por inyección intravenosa, y debido a la forma espiral y el tamaño micrométrico de la *Spirulina*, pudo ser capturado fácilmente por los capilares pulmonares, lo que permitió una focalización pasiva del fármaco hacia los pulmones. Los resultados indicaron que este sistema presentó una excelente capacidad terapéutica dirigida para el tratamiento de las metástasis pulmonares del cáncer de mama en los ratones. Esto prueba que estos organismos son una estrategia prometedora para terapia respiratoria. Con el tiempo, la ingeniería genética permitió optimizar estos organismos, mejorando su eficiencia y adaptabilidad en el cuerpo humano [94]. Se ha avanzado en estudios clínicos iniciales utilizando parches de hidrogel con microalgas para tratar heridas crónicas, mostrando resultados prometedores en la cicatrización y regeneración tisular [17].

TABLA I. COMPARACIÓN DE MÉTODOS TRADICIONALES Y ALTERNATIVOS PARA LA GENERACIÓN DE OXÍGENO EN MEDICINA				
Método	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Perfluorocarbonos	Moléculas sintéticas con alta afinidad por el oxígeno, usadas como portadores de oxígeno.	Alta capacidad de transporte de oxígeno, sin necesidad de hemoglobina.	Potencial toxicidad por oxígeno y difícil administración.	[2] [3]
Hemoglobina Artificial	Nanopartículas diseñadas para imitar la función de la hemoglobina natural.	Sustituto potencial para transfusiones, sin riesgo de infecciones.	Desafíos en la estabilidad y funcionalidad a largo plazo.	[4]
Transfusión de Glóbulos Rojos	Transfusión de sangre para suministrar oxígeno a tejidos y restaurar el volumen circulante.	Inmediata disponibilidad de oxígeno.	Riesgo de reacciones inmunológicas y transmisión de infecciones.	[1]
Nanopartículas y microburbujas	Son utilizados como agentes de contraste de ultrasonidos que ayuda a tratar sitios tumorales hipóxicos	-Sitúan el tratamiento a un lugar específico. -Solo se activan en sitio.	-Corto tiempo de circulación. -Partículas de gran tamaño afectando la permeabilidad del tumor.	[49] [50] [54]
Terapia de oxígeno hiperbárico	Generación intracelular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno	-Mejora el suministro de oxígeno. -Agiliza la curación	-El 2% de los pacientes presentaron barotrauma. -Claustrofobia por el tamaño de la cámara.	[21] [72] [76]

Terapia tópica de oxígeno	Administra oxígeno tópico sobre el tejido lesionado mediante sistemas de difusión continua.	Mejoro los resultados de la TOHB llevando oxígeno a los tejidos de manera más efectiva.	Se enfoca en heridas artificiales porque no puede tratar tejidos profundos.	[27] [78] [79]
Terapia Fotodinámica	Es un método común de terapia tumoral local que utiliza fotosensibilizantes como el cloro e6 (Ce6) o microalgas para convertir la energía luminosa en oxígeno	-Complemento con tratamientos existentes para el cáncer -Selectividad especial -Mínimamente invasivo -Baja toxicidad	-Limitaciones de la energía lumínica al penetrar los tejidos -Falta oxigenación celular.	[87] [88] [95]
Organismos Fotosintéticos	Microalgas y cianobacterias que producen oxígeno a través de la fotosíntesis.	Producción continua de oxígeno, reduce la hipoxia local.	Dependencia de la luz para la fotosíntesis, control biológico.	[5]

El método tradicional de transfusión de glóbulos rojos brinda una respuesta rápida, pero tiene sus limitaciones por ello se han creado otros métodos alternativos de suministro de oxígeno a los tejidos, dichos métodos se desglosan en la Tabla I en donde se describen y se comparan las ventajas y desventajas de los resultados obtenidos.

## TERAPIA FOTOSINTÉTICA CUTÁNEA

La terapia fotosintética cutánea es una técnica innovadora que utiliza organismos fotosintéticos, como microalgas y cianobacterias, para favorecer la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos en lesiones crónicas como se expresa en la figura 5. Estos organismos producen oxígeno al estar expuestos a la luz, lo cual resulta particularmente útil en el tratamiento de heridas con hipoxia persistente, como úlceras diabéticas y escaras [26], [27]. Al generar oxígeno de forma local, estos organismos mejoran notablemente el proceso de cicatrización, el cual, en condiciones normales, se ve afectado por la falta de oxígeno [96].

Uno de los usos más relevantes de esta técnica es su aplicación en la regeneración de tejidos y en la cicatrización de heridas crónicas. En pacientes con enfermedades como la diabetes, la hipoxia es un factor clave que retrasa la curación. En estos casos, los hidrogeles fotosintéticos, que contienen cianobacterias o microalgas, han demostrado ser eficaces para mejorar la cicatrización al proporcionar oxígeno de forma continua en la zona afectada [97].

Recientemente se demostró que el uso de hidrogeles fotosintéticos en heridas crónicas aceleró de manera significativa el proceso de curación, disminuyó la inflamación y promovió la formación de vasos sanguíneos, lo cual mejoró el flujo de sangre en la zona dañada [46]. Este hallazgo es especialmente relevante en el caso de las úlceras diabéticas, donde la hipoxia local no solo dificulta la cicatrización, sino que también incrementa el riesgo de infecciones [90].

Otro aspecto prometedor de la terapia fotosintética es su posible combinación con otras terapias regenerativas, como las terapias con células madre o la terapia génica, para optimizar los resultados clínicos en la reparación de tejidos [16]. El oxígeno suministrado por los organismos fotosintéticos puede favorecer la proliferación y viabilidad de las células madre, acelerando la reparación de los tejidos dañados.

Asimismo, se han desarrollado parches y apósitos con microalgas que generan oxígeno cuando son expuestos a la luz (ver Figura 3). Estos dispositivos no solo oxigenan el tejido, sino que también favorecen la formación de nuevos vasos sanguíneos y la reepitelización, lo que los convierte en una solución innovadora y eficaz para el tratamiento de heridas difíciles [98].

Las heridas crónicas, como las úlceras venosas, las úlceras por presión y las del pie diabético, son un desafío en la práctica médica debido a la hipoxia local que obstaculiza la curación adecuada [99]. Estudios recientes han explorado el uso de parches de hidrogel fotosintético cargados con microalgas, como *Chlorella vulgaris*, para aumentar la oxigenación en estos casos y promover la curación de heridas crónicas [100]. En uno de estos estudios, se observó que un parche con *Chlorella vulgaris* mejoró significativamente la formación de vasos sanguíneos y aceleró la regeneración de la piel en comparación con los tratamientos convencionales [101].

La integración de cianobacterias en estructuras biomédicas ha abierto nuevas posibilidades para la ingeniería de tejidos. Estas estructuras permiten crear tejidos oxigenados, mejorando la viabilidad de trasplantes y la regeneración de órganos. Este enfoque ha sido especialmente efectivo en la regeneración de piel y en injertos cardíacos, donde la oxigenación es crucial para el éxito del tratamiento [102].

Entre las innovaciones más recientes se encuentran las suturas fotosintéticas, que incluyen organismos como *Chlamydomonas reinhardtii* para generar oxígeno en la herida [13]. Estas suturas, además de proporcionar soporte mecánico, liberan oxígeno de forma continua, mejorando el ambiente de la herida y acelerando la regeneración del tejido. Los resultados obtenidos en estudios preclínicos son prometedores, sugiriendo que estas aplicaciones podrían ser muy útiles en casos donde los métodos tradicionales no logran una cicatrización adecuada [27].

También se han desarrollado hidrogeles con microalgas sensibles al pH, que no solo liberan oxígeno de manera controlada, sino que también responden a cambios en el ambiente ácido de las heridas crónicas, adaptándose a las necesidades específicas de cada caso. Estos hidrogeles ayudan a estabilizar el pH del entorno de la herida, favoreciendo la cicatrización [103]. Además, la combinación de estos hidrogeles con otras terapias avanzadas, como la fotodinámica, podría transformar el tratamiento de heridas crónicas complejas, especialmente en pacientes con enfermedades metabólicas como la diabetes [104], [105].

## **ESTUDIOS REALIZADOS**

Si bien hasta ahora hemos visto el potencial que tiene la terapia fotosintética, o en su defecto el uso de organismos fotosintéticos para tratamientos cutáneos, es importante también estudiar y resaltar los estudios que se han realizado hasta la fecha que nos sirven para recopilar los datos y analizar los resultados obtenidos. El primer ensayo clínico se realizó en el Hospital del Salvador en Santiago de Chile, en el mismo se trató a una paciente de 56 años con una contractura cicatricial en la fosa cubital, la cual limitaba significativamente la extensión de su codo y afectaba su calidad de vida. La intervención comenzó con la resección completa de la cicatriz, lo que generó una herida de espesor completo de aproximadamente 134 cm<sup>2</sup>. El tratamiento consistió en dos procedimientos quirúrgicos. Primero, se implantó un andamio fotosintético en la zona afectada. Este andamio estaba compuesto por parches de 25 cm<sup>2</sup> del Integra® Dermal Regeneration Template sembrados con microalgas

*Chlamydomonas reinhardtii*, las cuales producen oxígeno al ser estimuladas mediante iluminación con un dispositivo LED diseñado específicamente para este propósito [106].

El andamio fotosintético se iluminó durante 7 días continuos para asegurar la producción local de oxígeno, lo que facilitó la integración del andamio al lecho de la herida. Durante este período, se realizó un monitoreo clínico exhaustivo, evaluando los signos vitales, las condiciones de la herida y la ausencia de infecciones o inflamación [106]. El sistema de iluminación fue retirado tras los 7 días, y el paciente fue dado de alta con seguimiento ambulatorio hasta la segunda cirugía.

Tres semanas después de la implantación del andamio, se realizó un autoinjerto dérmico para cubrir el área tratada. El injerto fue obtenido del muslo de la paciente y se fijó sobre el andamio utilizando suturas de nylon no absorbible. Posteriormente, se aplicó una terapia de presión negativa en la zona injertada para facilitar la integración del injerto al tejido subyacente [106].

El seguimiento de la paciente se extendió durante 17 meses. Los resultados mostraron una mejora significativa en la funcionalidad del codo, con la restauración casi completa de la extensión, así como una mejora estética y funcional en la zona tratada [106]. La paciente, que inicialmente solo podía extender el codo hasta 20° desde la extensión completa, recuperó la capacidad de extender completamente el brazo por primera vez desde la infancia. Además, se evaluaron parámetros como la hidratación, la pérdida de agua transepidérmica y la elasticidad de la piel regenerada [106]. La terapia de masaje con vacío, aplicada 16 meses después de la cirugía inicial, mejoró la flexibilidad y elasticidad de la piel tratada, alcanzando valores similares a los de la piel sana de su otro brazo.

Este estudio demostró que el uso de andamios fotosintéticos no solo es seguro a largo plazo, sino que también permite una integración exitosa del autoinjerto y una recuperación funcional significativa sin efectos adversos locales o sistémicos.

El siguiente estudio a mencionar se realizó en marzo de 2020 y fue publicado en la revista "Frontiers in Bioengineering and Biotechnology". Consiste en la evaluación de un sistema de terapia foto-oxígeno-dinámica (PODT) utilizando la cianobacteria *Synechococcus* 2973 (S. 2973) en células tumorales 4T1, que son una línea celular de cáncer de mama derivada de ratones BALB/c. El procedimiento involucró la inyección de S. 2973 en los ratones, seguida de la exposición a irradiación láser para observar su capacidad de generar oxígeno disuelto y su efecto en la actividad celular. Los resultados fueron prometedores, mostrando una inhibición casi del 100% en el crecimiento de los tumores 4T1, con baja citotoxicidad y escasos efectos secundarios en los ratones sanos, lo que sugiere que esta estrategia podría ser efectiva para tratar tumores resistentes a la hipoxia. La combinación de S. 2973 con la terapia foto-dinámica (PDT) tuvo efectos significativos en las células tumorales 4T1, aumentando la tasa de apoptosis de aproximadamente 22% a un 56% tras la irradiación secuencial con láser de 640 nm y 808 nm. Además, esta combinación mejoró la generación de oxígeno y redujo la hipoxia en el microambiente tumoral, lo que contribuyó a la eficacia del tratamiento. En general, la combinación demostró ser más efectiva que la PDT basada solo en el uso de indocianina verde (ICG).

### **Aplicaciones futuras: preservación de órganos y trasplantes**

Otra área de potencial impacto es la preservación de órganos para trasplantes. Actualmente, la mayoría de los órganos se conservan en soluciones frías, lo que reduce la demanda de oxígeno y ralentiza el metabolismo. Sin embargo, este método tiene un límite de tiempo antes de que los tejidos comiencen a dañarse por la falta de oxígeno [16]. La inclusión de

microorganismos fotosintéticos en los órganos durante su preservación podría extender significativamente el tiempo disponible al generar oxígeno de manera controlada [107].

Estudios preclínicos han demostrado que el uso de organismos fotosintéticos en hígados y riñones antes del trasplante puede reducir el daño causado por la falta de oxígeno y mejorar la viabilidad del órgano trasplantado [108]. Este avance podría mejorar los resultados en trasplantes de órganos, disminuyendo el riesgo de rechazo y aumentando la supervivencia a largo plazo del injerto [28].

Por último, la terapia fotosintética también podría aplicarse en trasplantes más complejos, como injertos de piel en quemaduras graves, donde la falta de oxígeno es un obstáculo importante para la integración y supervivencia del injerto [89]. La capacidad de estos microorganismos para generar oxígeno en entornos hipóxicos podría mejorar la integración del injerto y reducir las complicaciones postoperatorias.

TABLA II. APLICACIONES DE ORGANISMOS FOTOSINTETICOS EN BIOMEDICINA				
Tipo de Lesión Cutánea	Organismo Fotosintético Utilizado	Método de Aplicación	Resultados Clínicos	Ref
Úlceras diabéticas crónicas	<i>Chlorella vulgaris</i>	Parche de hidrogel fotosintético	Mejora significativa en la angiogénesis y reepitelización	[12]
Heridas crónicas (general)	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Suturas fotosintéticas	Suministro continuo de oxígeno, mejorando el entorno de cicatrización	[28], [29]
Úlceras por presión	<i>Synechococcus elongatus</i>	Parche de oxígeno fotosintético	Aceleración de la formación de tejido de granulación	[12]

Tabla II. Resumen de aplicaciones clínicas de la terapia fotosintética cutánea en diferentes tipos de lesiones cutáneas, destacando los organismos fotosintéticos utilizados y los resultados observados.

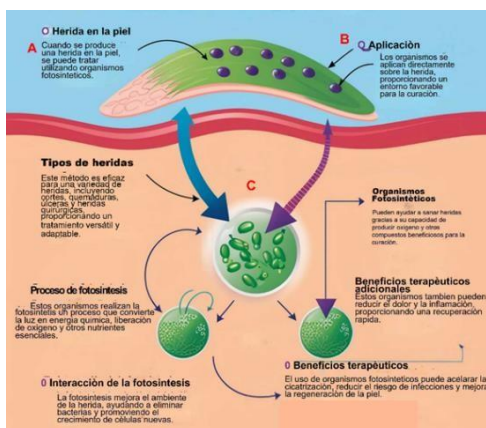


Figura 5: Aplicaciones de la terapia fotosintética. A) Herida de la piel: al producirse una herida en la piel se puede tratar utilizando organismos fotosintéticos; B) Aplicación: Los organismos adheridos al andamio se aplican directamente sobre la herida. C) Estas ingresan a través de la matriz extracelular y se liberan moléculas recombinantes y oxígeno como factores de crecimiento, acelerando la cicatrización, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## Terapia fotosintética para el tratamiento de enfermedades

### A. Cáncer

La hipoxia local en los tumores es un impedimento grave para las terapias contra el cáncer, lo que lleva a una efectividad muy reducida, particularmente para la radioterapia (RT) [109].

Las células tumorales pueden aumentar su resistencia a la quimioterapia o radioterapia debido a la hipoxia, por consiguiente, es de gran importancia mejorar la eficiencia de la terapia dirigida a la hipoxia en células tumorales [110]. Es por esto que la terapia fotosintética es funcional para el tratamiento del cáncer ya que ayuda a oxigenar las células tumorales [111]. La oxigenación dada por los microorganismos fotosintéticos puede aliviar la hipoxia en tumores sólidos mejorando así la eficacia de la radioterapia [109]. Los organismos fotosintéticos tienen diversas aplicaciones en el tratamiento del cáncer como se detalla en la Tabla IV, en donde se mencionan los estudios que especifican el tipo de Cáncer que puede ser tratado [90]. Las cianobacterias, por ejemplo, como la *Synechococcus elongatus* (*S. elongatus*) puede ser utilizada para aumentar los niveles de oxígeno en microambientes tumorales, mejorando la sensibilidad del tumor a la radiación [112]. Por otro lado, con la *Spirulina Plantesis* (*S. Plantesis*) se crearon robots magnéticos para dirigirse a las células tumorales como se muestran en la Figura 5, demostrando una eficacia terapéutica sinérgica para múltiples células tumorales [90]. A diferencia de otros portadores, los microrobots pueden administrar mejor los agentes terapéuticos en las zonas más profundas de la herida [27].

Al igual que su uso en la regeneración tisular, la terapia fotosintética ha mostrado un potencial considerable en el tratamiento del cáncer. *Chlorella vulgaris* (*C. Vulgaris*), con su alta concentración de clorofila y rápida tasa de crecimiento, se ha propuesto como un sistema generador de oxígeno para mejorar la eficacia de la radioterapia y la terapia fotodinámica en tumores, como se describe en la Tabla IV [46]. La hipoxia tumoral es uno de los principales factores que limitan la efectividad de estos tratamientos; al aumentar la oxigenación del tumor, se mejora la sensibilidad del tejido maligno a la radiación y la luz, lo que puede llevar a resultados terapéuticos más favorables. Aunque este enfoque aún está en fases preclínicas, los resultados preliminares sugieren que podría convertirse en un complemento clave en los tratamientos oncológicos, especialmente en tumores resistentes.

Se ideó un método innovador para vencer la hipoxia tumoral mediante la generación de O<sub>2</sub> en sitio utilizando un sistema fotosintético natural basado en la microalga *C. Vulgaris*, con la cual se diseñó la membrana de los glóbulos rojos para modificar la superficie del alga para poder reducir la captación de macrófagos y a su vez la eliminación del alga [109]. Las algas al estar inducidas a la luz roja realizan una mayor actividad fotosintética que con la luz natural [109]. Se inyectó el alga modificada por intravenosa a ratones con tumores subcutáneos en donde se retiran del cuerpo por la vía renal o hepatobiliar [109]. Resulto tener varios avances prometedores que se utilizó para investigar aplicaciones en otros tipos de Cáncer como las células tumorales de mama y de ovario [109]. Este mismo producto se probó combinado con otra técnica de generación de oxígeno como es la TFD y la radioterapia en ratones inyectados con células de cáncer de mama, seguido a la exposición de la luz roja [113], [114]. Esta combinación dio como resultado en la irradiación total del tumor, lo que indica que es funcional [109], [113], esto permite erradicar la hipoxia tumoral mejorando la calidad de vida del paciente [114].

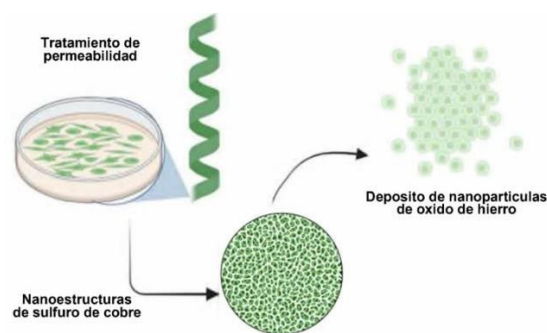
Estos hallazgos señalan que las algas modificadas pueden sensibilizar la radioterapia y trabajar en conjunto con otras formas de generación de oxígeno in vivo e inhibir el crecimiento de células tumorales e inducir la muerte celular [109]. Se practico el mismo procedimiento con TFD, pero utilizando otro tipo de microorganismo, la cianobacteria modificada *S. elongatus* sin irradiación exógena ayudado de un emisor de luz azul [115] en donde su respuesta la generación de oxígeno permitiendo mejor penetración a tejidos profundos.

Por otro lado, Se estudio la producción de oxígeno por C-Gel (mezcla entre *C. Vulgaris* y alginato de sodio) con necesidad de iluminación y el volumen de PFC para manejar oxígeno, en donde el productor del oxígeno sería el alga para el alivio de la hipoxia mientras el PFC recolecta oxígeno y enriquece su concentración alrededor de fotosensibilizador [116], en donde el tratamiento permitió activar la respuesta inmune del cuerpo.

Se diseño un sistema hibrido bioinspirado en administración de fármacos multifuncional para suministrar agentes quimioterapéuticos a los sitios tumorales utilizando una Diatomea [117]. Mientras tanto, vitamina B12 se unía a la superficie de la diatomea para poder unirse a las células de cáncer colorrectal en donde pueden reconocer las células del tumor y realizar la quimioterapia siguiendo el láser [118]. En ese sentido, permite reducir la dosis de fármacos orales para disminuir los efectos secundarios causados por el tratamiento.

Además, se diseñó un sistema biohibrido inorgánico de células completas basados en *S. Plantesis* acompañada con nanoagrupaciones o nanoclusters de oro, eso hizo que se sensibilizara la radioterapia produciendo oxígeno esto se comprobo al revisar ex vivo los organos tratados se revelo una captación tumoral efectiva [119]. Se excreto por degradación rápida por medio de los riñones.

Se demuestra que la capacidad de los organismos fotosintéticos para generar oxígeno, destacando a la *C. Vulgaris* por su alto contenido de clorofila y permite la fotosíntesis en un rango especifico de longitud de onda [109] esto se aplica para diferentes formas de tratamiento e incorporando biomateriales para el flujo de aire llegue de forma correcto a los tejidos.



**Figura 6:** Ilustración esquemática de la plantilla de *S. plantesis* que es cargada por nanoestructuras de sulfuro de cobre que luego se le agregaran nanopartículas de óxido de hierro para la creación de microrobots híbridos capaces de tratar el cáncer de ovarios por su mínimo tamaño y biocompatibilidad, este estudio de detalla en la Tabla III.

TABLA III. APLICACIONES CLINICAS DE ORGANISMOS FOTOSINTETICOS EN TRATAMIENTOS PARA EL CANCER						
Estudio	Organismo fotosintético utilizado	Órgano	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Microrobots biohibrido	Spirulina Plantesis	Ovarios	Se dirige magnéticamente al sitio del tumor bajo un campo magnético externo con la ayuda de magnetita	-Actuación precisa -Transporte orientado -Porosidad	Citotoxicidad Apoptosis	[11] [37] [44] [45] [76]
Micro robots biohibrido para el transporte de medicamentos	Chlamydomona Reinhardtii	Mama	Unión de la membrana externa con quitosano cargado positivamente a través de una interacción electrostática directa.	-Alta interacción electrostática. -Encapsulamiento celular.	Rendimiento y eficiencia bajos	[11] [43]
Micro portador basado en frústulas de las diatomeas	Thalassiosira Pseudonana	mama	Permite la unión de anticuerpos dirigidos a las células la cual se libera en la región tumoral por el microambiente ácido.	-Porosidad - Biocompatibilidad -Carga eficiente	-Gran tamaño -Administración inexacta	[11] [42] [46]
Andamio fotosintético de terapia fotodinámica	Synechococcus elongatus	Óseo (osteosarcoma)	Modificación con fotosensibilizador cloro e6 para el aumento de oxígeno tumoral durante la fotosíntesis.	Modificación genética Biocompatibilidad	Estímulo externo para su funcionamiento	[11] [47]
Depósito de Hidrogeles inyectables de nanobarras de oro, algas y albumina de suero bovino	Chlorella Vulgaris	mama	Sistema de depósito de hidrogel combinado con albumina y el alga en respuesta a la luz reacciona	Generación de oxígeno	Requiere alta dosis de luz para su reacción	[38] [60] [74]
Inyección de cianobacteria en modelo de ratón	Arthrospira Plantesis	colón	Combinan la bacteria con un carboximeilquitosano / alginato de sodio junto con radiación laser	-Promueve la angiogénesis -Inhibe la inflamación	Requiere iluminación para funcionar	[74] [75]

Tabla III. Resumen de aplicaciones clínicas de la terapia fotosintética oncológica. Entre los tipos de cáncer tratados en la tabla, destaca el Cáncer mama que cuenta con varios tipos de microalgas con la capacidad para brindar tratamiento que se requiere.

### B. Enfermedades Cardiovasculares.

Las enfermedades cardíacas, como el infarto de miocardio están asociadas a la isquemia y son causadas principalmente por enfermedades de las arterias coronarias [120]. La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muerte a nivel mundial [121]. En el inicio de las enfermedades cardíacas, la obstrucción del flujo sanguíneo ocurre con

frecuencia debido al daño persistente e incluso la muerte del miocardio. [122] terapia fotosintética mantiene el metabolismo miocárdico y produce mejoras a largo plazo en la función cardíaca durante y después de la inducción de la isquemia [108]. La isquemia es causada por la reducción del flujo sanguíneo del corazón. En el infarto de miocardio la obstrucción de la arteria coronaria causada por la acumulación de placa reduce el flujo de sangre provocando un ambiente hipóxico lesionando los músculos cardíacos de forma irreversible [123]. Es por ello que se han innovado en nuevos tratamientos de la hipoxia, asegurando la oxigenación continua como podemos ver los estudios detallados en la Tabla V.

En el ámbito cardiovascular, la cianobacteria *Synechococcus elongatus* (*S. Elongatus*), se ha utilizado para suministrar oxígeno intramiocárdico tras un infarto de miocardio [15], este estudio se detalla en la Tabla IV. Esta aplicación tiene el potencial de revolucionar la manera en que tratamos la isquemia cardíaca, al proporcionar una fuente continua de oxígeno directamente en el tejido infartado, lo que podría reducir el daño tisular y mejorar la recuperación funcional del corazón [28]. Aunque se requieren más estudios para evaluar la viabilidad a largo plazo y la seguridad de este enfoque en humanos, los estudios en modelos animales han mostrado resultados prometedores.

Un ejemplo de estas aplicaciones son las inyecciones de intravenosa de *S. Elongatus*, en donde la cianobacteria absorbe el CO<sub>2</sub> proveniente de los cardiomiocitos y a cambio libera oxígeno, este proceso se amplía en la Figura 7, en donde se demuestra que es necesario para prevenir la hipoxia [124]. En otro estudio con el mismo microorganismo, se creó una nano cápsula de cianobacteria moduladora de oxígeno controlable por láser infrarrojo cercano (NIR) tanto para la prevención de la hipoxia de infarto de miocardio como para la oxigenoterapia local dando un resultado positivo a los análisis realizados por efectos de calidad [57]

En otro estudio, se realizó un sistema de co-cultivo in vitro que combina células de mamíferos y algas, *Chlorococcum littorale*, para la obtención de un tejido tridimensional cardíaco de un ratón, este consumía oxígeno de forma activa [125]. El co-cultivo mejoro las condiciones de los tejidos más gruesos con un resultado prometedor, sin embargo, se presentó daños graves en las células cardíacas, como detallamos en la tabla IV, estas se pudieron eliminar por la temperatura corporal del huésped, de modo que la célula permanezca en el tejido trasplantado.

En un estudio diferente y con el fin de crear tejidos cardíacos más gruesos, como se detalló en la tabla V, se colocó en capas de cinco a diez láminas de células cardíacas de rata con o sin algas y luego los tejidos en capas de múltiples células se co-cultivaron en una cámara con luz [125]. En el cultivo de tejidos más gruesos y densos en células sin algas, se produjo daño celular dentro de los tejidos [108], [125]. Al utilizar algas se vio un menor consumo en glucosa y se tuvo más producción de oxígeno [125].

En el ámbito de tecnología 3D se han desarrollado bioimpresión basada en inyección de tinta en donde se fabricó una estructura de medio corazón mediante la impresión por inyección de tinta capa por capa de un reticulante de cloruro de calcio sobre una formulación de alginato [126] demostrando que se podía obtener una microestructura y una porosidad controlada lo que resalta su potencial para fabrica tejidos cardíacos funcionales [127].

### C. Enfermedades respiratorias.

La terapia fotosintética se ha exponenciado en los últimos años ya que también se ha utilizado para otras aplicaciones clínicas, como es el caso de las enfermedades respiratorias mencionadas en la Tabla VII, tienen la capacidad de generar oxígeno in situ cuando se exponen a la luz como por ejemplo los microorganismos fotosintéticos *Chlorella vulgaris* y *Synechococcus elongatus*. Otro enfoque prometedor es el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar, donde la hipoxia es un problema central. Estas enfermedades se caracterizan por la obstrucción del flujo de aire y la rigidez pulmonar, lo que dificulta el intercambio gaseoso y resulta en una insuficiencia crónica de oxígeno.

El uso de microorganismos fotosintéticos podría revolucionar el tratamiento de estas afecciones. Estos organismos tienen la capacidad de generar oxígeno in situ cuando se exponen a la luz, realizando el proceso que se explica en la Figura 3, lo que podría ser aprovechado para mejorar la oxigenación directamente en los pulmones de los pacientes afectados. Estos microorganismos podrían ser administrados a través de inhaladores o nebulizadores, y activados mediante fuentes de luz específicas para producir oxígeno, aliviando así los síntomas asociados con la hipoxia crónica [31].

En el caso de la EPOC, donde la inflamación crónica y la obstrucción de las vías respiratorias disminuyen la capacidad pulmonar, la fototerapia fotosintética podría mejorar la función pulmonar al suministrar oxígeno directamente en los alveolos dañados. Esto no solo podría reducir la necesidad de oxígeno suplementario constante, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes al aliviar la fatiga y mejorar la tolerancia al ejercicio [36].

Para los pacientes con fibrosis pulmonar, una enfermedad caracterizada por la formación excesiva de tejido cicatricial en los pulmones, esta terapia podría ofrecer una vía para retrasar la progresión de la enfermedad. Al proporcionar oxígeno directamente a las áreas fibrosas del pulmón, se podría mejorar el intercambio de gases, reduciendo los síntomas de insuficiencia respiratoria y mejorando la función respiratoria general [40].

Con respecto a la lesión pulmonar aguda (LPA) es un síndrome potencialmente mortal ya que no existe terapia [128]. La LPA es una enfermedad inflamatoria generalizada mediada por neutrófilos que afecta al parénquima pulmonar [129] lo que termina en inflamación. Por otro lado, los fitoestrógenos son compuestos bioactivos derivados de plantas con capacidades antiinflamatorias y anticancerígenas [130].

En un estudio se utilizaron isoflavonas como compuesto fitoestrógeno proveniente de la familia de plantas Leguminosae [131]. Se evaluaron los mecanismos protectores de la glabridina, un tipo de isoflavonas, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por lipopolisacáridos (LPS) en ratas [128], estas resultaron tener un impacto prometedor en el tratamiento para la lesión pulmonar aguda ayudando a reducir la inflamación por la hipoxia.

En la ingeniería de tejidos, *Chlamydomonas reinhardtii* y *Chlorella vulgaris* han sido investigadas para su uso en el cáncer de mama y el transporte de medicamentos como se explica en la Tabla III. Estas aplicaciones destacan por su capacidad para promover la regeneración de tejidos en entornos controlados, donde la disponibilidad de oxígeno es un factor crítico. La posibilidad de integrar estos organismos fotosintéticos en matrices biocompatibles abre nuevas fronteras en la creación de tejidos artificiales que no solo imitan

las funciones naturales, sino que también pueden autoabastecerse de oxígeno, lo que es fundamental para su viabilidad a largo plazo [12].

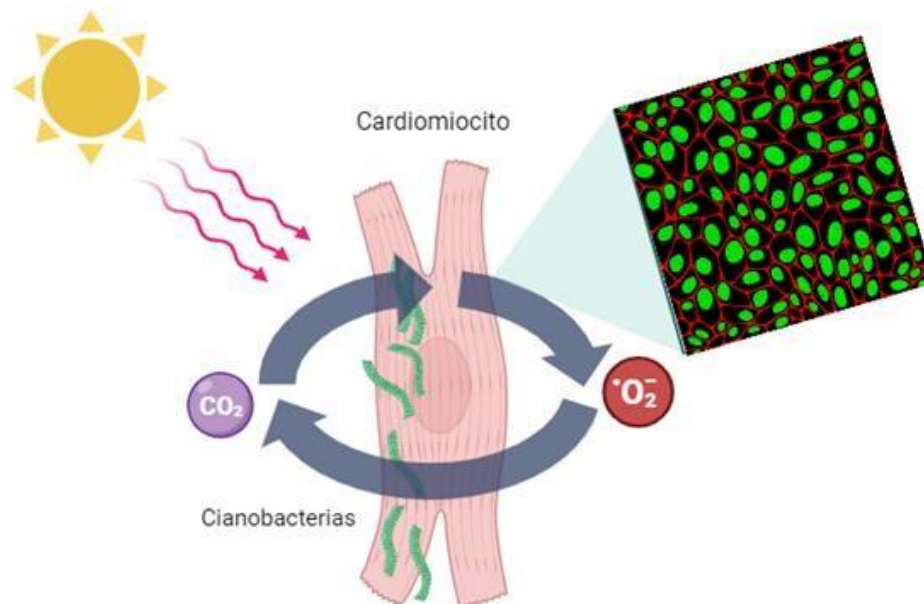
#### D. Accidente cerebrovascular.

La actividad neuronal en el cerebro depende de un suministro constante de oxígeno [132] Se requiere que sea constante para el procesamiento sensoriomotor y las funciones cognitivas [133]. En ocasiones se producen condiciones hipóxicas anormales a causa de accidentes cerebrovasculares (ACV) lo que puede afectar irreversiblemente la función cerebral [46], [132]. El ACV es una enfermedad neurológica grave causada por el estrechamiento de los vasos sanguíneos cerebrales [134]. La lesión cerebral hipóxica es una de las principales causas de pérdida de la calidad de vida a nivel mundial y en la actualidad no se cuenta con un tratamiento eficaz para ella [46], [133]. Los estudios de recuperación de coágulos han demostrado que existe una sombra de tejido que rodea un área de tejidos infartados que es isquémica pero que no se encuentra infartada aún y puede ser rescatada mediante la restauración normal de oxígeno [133]. Los fármacos dirigidos al ACV son poco comunes y el desarrollo de nuevas terapias se ve obstaculizado por la baja disponibilidad y estabilidad de muchos fármacos [134].

En un estudio se empleó una inyección transcervical de cianobacteria *Synechocystis* Sp. Y una microalga *C. Reinhardtii* en renacuajos del tipo *Xenopus Laevis* para la distribución vascular de algas verdes o cianobacterias en el cerebro del huésped, luego de la iluminación del cerebro se desencadenó una producción robusta y constante de oxígeno [132] las suspensiones fueron inyectadas de manera separadas para probar su funcionamiento a todo el sistema nervioso central. El nivel de oxígeno en el cerebro se controló mediante un electrodo de oxígeno adicional dentro del ventrículo [135]. El entorno similar al in vivo permitió probar la capacidad de los microorganismos para alimentar a los procesos dependientes de oxígeno y así satisfacer las necesidades energéticas para los cálculos neuronales [132] lo que resulto tener una perspectiva innovadora del uso de estos microorganismos para aplicaciones en ACV.

Una vía propuesta para suministra oxígeno al cerebro es a través del líquido cefalorraquídeo (LCRA) circulante [136]. Se utilizo la microalga *Chlamydomona Reinhardtii* en un estudio in vitro de cultivos para preservar el suministro de oxígeno a cortes de corteza cerebral de ratón, demostrando que puede producir suficiente oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas del LCRA bajo iluminación sin efectos tóxicos [46] el tejido del corte cortical se encuentra bañado en LCRA.

En otro estudio sobre un biosistema de nanofotosíntesis impulsado por luz infrarroja cercana (NIR) rescato a las neuronas de la isquemia para el tratamiento de ACV, a través de la administración de *S. Elongatus* en ratón con isquemia cerebral que convierte las nanopartículas en luz visible influenciado por el NIR y activa la generación de oxígeno in vivo [30].



**Figura 7:** Ilustración esquemática de terapia simbiótica fotosintética. A) Proceso de intercambio: se muestran múltiples cianobacterias (*S. Elongatus*) en cocultivo con un cardiomiocito. En presencia de luz las cianobacterias fotosintéticas reciclan el dióxido de carbono producido por el cardiomiocito y genera oxígeno para la respiración anaeróbica. B) Resultado del intercambio: Microscopia electrónica de barrido de los cardiomiocitos cocultivados con *S. Elongatus*.

TABLA IV. APLICACIONES CLÍNICAS DE ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS EN TRATAMIENTOS CARDIACOS.					
Estudio	Organismo fotosintético utilizado	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Inyecciones intravenosas de Cianobacterias para el tratamiento de la isquemia cardíaca en ratas.	<i>Synechococcus Elongatus</i>	La cianobacteria absorbe el dióxido de carbono derivado de los cardiomiocitos y libera nuevo oxígeno para el metabolismo aeróbico.	-Mejora el metabolismo celular -Aumenta el gasto cardíaco. -Porosidad	Lagrimo en los ojos. Disminución de las plaquetas.	[124] [50]
Cocultivo de células de mamífero y algas para crear tejidos más gruesos.	<i>Chlorococcum littorale</i>	Se colocaron de cinco a diez láminas de células cardíacas de ratas con y sin algas.	-utilizando algas se crean tejidos más fuertes.	Se requiere alta dosis lumínica para la producción de oxígeno que demanda el tejido.	[15] [51]
Esteras de nanofibras de policaprolactona cargadas con extracto de microalgas	<i>Haematococcus Pluvialis</i>  <i>Chlorella Vulgaris</i>	Se utilizó técnica de electrohilado a base de policaprolactona mezcladas con extractos de microalgas	-Proliferación celular	Se debe agregar la cantidad correcta de policaprolactona para que funcione.	[53] [12] [77]

Tabla IV. Resumen de aplicaciones clínicas de la terapia fotosintética utilizadas en cardiología. Entre ellas se tiene combinación de algas para obtener un extracto para combinarlo con una estructura sólida (poliéster) como lo realizó H. Wang et al en su investigación [12]. Por otro lado, se obtuvieron buenos resultados de las bacterias y de las algas.

TABLA V. APLICACIONES CLINICAS DE ORGANISMO FOTOSINTETICOS EN OTROS TRATAMIENTOS						
Estudio	Organismo fotosintético utilizado	Enfermedad	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Cultivos de microalgas	Chlamydomona Reinhardtii	Isquemia cerebral	Se exploró el suministro de oxígeno a cortes de corteza cerebral de ratón. Es de suma importancia que corte este bien preparado	Mantiene la actividad de la red cortical	Requiere iluminación para su funcionamiento	[10] [62] [63]
Biosistema de nanofotosíntesis impulsado por NIR utilizado una cianobacteria.	Synechococcus Elongatus	Isquemia cerebral	Convierte las nanopartículas en luz visible influenciado por el NIR y activa la generación de oxígeno in vivo	-Rescato las neuronas de la isquemia  -No produjo efectos tóxicos a mediano plazo.  - Reduce el infarto.	-No es aplicable para tejidos muy profundos.	[30] [134]
Inyecciones transcervicales de cianobacterias y microalgas	Chlamydomona Reinhardtii  Synechococcus Elongatus	Accidente cerebrovascular	La inyección fue depositada en el sistema vascular transcárdico próximo al cerebro para que el mismo llegara al sistema nervioso central.	-Aumento en la concentración de oxígeno.  - Eficientes en el abastecimiento de vías metabólicas.	-Acumulación de microalgas en la aurícula del corazón.	[132], [135]
Desarrollo de un pulmón artificial fotosintético.	Chlorella pyrenoidosa	Respiratoria	Iluminación fuente de luz LED con lámpara híbrida lo que le brinda la energía requerida para su funcionamiento.	-Volumen de funcionamiento se mantuvieron estables.  -Crecimiento celular	-Deficiencia en la transferencia de gas.  -Alto consumo de energía	[48] [84]

Tabla V. Resumen de aplicaciones clínicas de otras terapias que resulta más factible el uso de organismos fotosintéticos para tu mejora. Podemos revisar la variedad de aplicaciones que tienen estos organismos y la adaptabilidad que puede tener un mismo organismo para diferentes patologías.

## Desafíos y Limitaciones Identificados

A pesar de los resultados prometedores, la implementación efectiva de la terapia fotosintética enfrenta varios desafíos que requieren atención adicional, como se detalla en la Tabla VII. Uno de los principales obstáculos es la limitación en la penetración y distribución uniforme de la luz necesaria para activar los procesos fotosintéticos, especialmente en tejidos profundos o en órganos internos [19], [28]. Este problema puede afectar la eficiencia y consistencia de la producción de oxígeno, comprometiendo los resultados terapéuticos.

Otro desafío significativo es garantizar la biocompatibilidad y la seguridad a largo plazo de los microorganismos fotosintéticos introducidos en el cuerpo humano. Existen preocupaciones sobre posibles respuestas inmunológicas, mutaciones no deseadas y la eliminación efectiva de estos organismos después de cumplir su función terapéutica [22], [32]. Además, cuestiones relacionadas con la escalabilidad de la producción y la estandarización de estos tratamientos también representan barreras para su adopción clínica generalizada.

A pesar de los beneficios potenciales, la terapia fotosintética cutánea enfrenta varios desafíos técnicos y prácticos. Uno de los mayores obstáculos es la dependencia de la luz para activar la fotosíntesis. En áreas del cuerpo donde la luz no penetra fácilmente, se requiere el uso de dispositivos de iluminación artificial, lo que puede aumentar la complejidad del tratamiento [37]. Además, la persistencia y funcionalidad de los microorganismos fotosintéticos en el cuerpo a largo plazo todavía no se entienden completamente. Aunque no se han observado respuestas inmunológicas adversas significativas en estudios preclínicos, existe el riesgo de que los microorganismos puedan ser rechazados o perder su efectividad con el tiempo [28].

El costo y la complejidad técnica de la producción y aplicación de estos tratamientos también son consideraciones importantes. La necesidad de un procesamiento post-cosecha adicional para liberar los nutrientes en algunos microorganismos, como *Chlorella pyrenoidosa*, puede limitar su eficiencia y aumentar los costos [29]. Sin embargo, a medida que la tecnología avanza, se espera que se desarrollen métodos más eficientes y económicos para la producción y administración de terapias fotosintéticas [12].

A pesar de los avances, la terapia fotosintética enfrenta desafíos técnicos y biológicos que deben superarse para garantizar su éxito clínico. La dependencia de estos organismos de la luz para llevar a cabo la fotosíntesis sigue siendo una limitante importante. Aunque se han desarrollado nanomateriales fotoajustables para ampliar el espectro de absorción de luz, estos materiales aún necesitan optimización para garantizar que la terapia sea efectiva en tejidos profundos o en áreas donde la luz es difícil de administrar [13].

La biocompatibilidad sigue siendo un área de preocupación, a pesar de que los estudios han mostrado que las matrices biocompatibles pueden proteger a los organismos fotosintéticos y mejorar su integración en los tejidos, la respuesta inmune del cuerpo humano a largo plazo aún no está completamente entendida. Como se destaca en la Tabla VI, algunos organismos como *Chlorella Pyrenoidosa* tienen paredes celulares duras que pueden limitar la disponibilidad de nutrientes y requerir procesamiento adicional, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento y la respuesta inmune [12].

Otro desafío es la variabilidad en la eficiencia fotosintética de estos organismos bajo diferentes condiciones ambientales. *Chlamydomonas reinhardtii*, por ejemplo, es altamente versátil y fácil de manipular genéticamente, pero su rendimiento puede verse afectado por cambios en las condiciones ambientales, como fluctuaciones en la temperatura o la calidad del agua, tal como se describe en la Tabla V [12]. Esto subraya la necesidad de desarrollar

métodos de cultivo más robustos y sistemas de administración que puedan mantener condiciones óptimas para estos organismos en un entorno clínico.

## **CAPÍTULO III**

### **3.0 Marco Metodológico**

#### **3.1 Tipo y diseño de la investigación**

El objetivo de esta revisión está centrado en la evaluación de la terapia fotosintética y su capacidad para suministrar oxígeno in situ, orientada a su aplicación en la cicatrización de heridas. Para cumplir con este objetivo, el marco metodológico se desarrolló en tres fases consecutivas de búsqueda y filtrado de la literatura científica.

En la primera fase, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos académicas reconocidas como PubMed, Google Académico, Elsevier y LatIndex. Se incluyeron estudios publicados entre 1991 y la fecha actual, en idioma inglés, utilizando palabras clave específicas: cyanobacteria, hypoxia, photosynthesis, photosynthetic organisms, oxygen, y perfluorocarbon (PFC). Esta fase inicial arrojó un total de 3,120 artículos, proporcionando una amplia cobertura de estudios recientes y relevantes sobre la generación de oxígeno in situ mediante terapia fotosintética y técnicas alternativas. Para delimitar el contenido a estudios directamente relacionados, se aplicaron operadores booleanos como AND, OR y NOT, obteniendo finalmente un total de 600 artículos centrados en la generación de oxígeno y la cicatrización cutánea.

La segunda fase consistió en una selección más rigurosa de los artículos, con el propósito de eliminar aquellos cuya metodología o diseño no contribuían directamente al estudio de interés. Esta fase implicó la exclusión de artículos que carecían de datos empíricos o resultados clínicos aplicables, lo que redujo el conjunto a 300 artículos que cumplían con criterios metodológicos sólidos y objetivos relevantes para la investigación.

En la tercera fase, se llevó a cabo una revisión en profundidad de los 300 artículos restantes, enfocados en estudios que examinaban específicamente el uso de organismos fotosintéticos y su potencial aplicación en el tratamiento de heridas cutáneas. Se seleccionaron estudios que abordan tanto los avances en la terapia fotosintética como en otros tratamientos actuales para combatir la hipoxia. Tras esta última fase de selección y filtrado, se referenciaron 138 estudios relevantes que cumplían con los objetivos específicos del trabajo y que proveían evidencia empírica de alta calidad sobre los efectos de la terapia fotosintética en la cicatrización y la generación de oxígeno en tejidos hipóxicos.

Este enfoque metodológico en tres fases asegura una revisión crítica y bien fundamentada de la literatura científica, abarcando estudios actualizados y relevantes que sustentan el análisis de la terapia fotosintética como una estrategia innovadora en la cicatrización de heridas.

## CAPÍTULO IV

### 4.0 Análisis e interpretación de los resultados

La presente revisión bibliográfica ha permitido analizar de manera detallada el estado actual y el potencial futuro de la terapia fotosintética y las tecnologías alternativas de generación de oxígeno en aplicaciones médicas. Los resultados recopilados y organizados en las tablas correspondientes destacan varios aspectos clave que se alinean con los objetivos planteados en esta investigación, enfocándose en evaluar la eficacia, los desafíos y las oportunidades asociadas con el uso de organismos fotosintéticos como *Synechococcus elongatus*, *Chlorella vulgaris* y *Chlamydomonas reinhardtii* en diversos contextos clínicos.

Los estudios analizados demuestran consistentemente que la terapia fotosintética es efectiva en la mejora de la oxigenación en tejidos afectados por hipoxia. Múltiples investigaciones reportan aumentos significativos en los niveles de oxígeno local cuando se emplean microorganismos fotosintéticos en modelos de tejido dañados. Por ejemplo, *Chlorella vulgaris* ha mostrado una capacidad notable para incrementar la oxigenación en heridas crónicas, acelerando el proceso de cicatrización y reduciendo el riesgo de infecciones secundarias [17], [23]. De manera similar, *Synechococcus elongatus* ha sido efectivo en la revascularización de tejidos cardíacos post-isquemia, contribuyendo a la recuperación funcional del miocardio dañado [20], [25].

La comparación entre diferentes organismos fotosintéticos, sugiere que cada especie posee ventajas específicas dependiendo de la aplicación clínica. *Chlamydomonas reinhardtii*, por ejemplo, ha demostrado una alta eficiencia fotosintética bajo condiciones de baja intensidad lumínica, lo que la hace particularmente útil en contextos donde la penetración de la luz es limitada, como en tejidos más profundos o en entornos internos [21], [28].

Estos avances permiten el uso de nuevas aplicaciones, como el uso de estas tecnologías en oncología, donde la hipoxia tumoral es un desafío significativo [30]. A pesar de las limitaciones iniciales, como la penetración limitada de la luz en tejidos profundos, los recientes avances en nanotecnología, incluyendo nanopartículas fotosensibles, han mejorado significativamente la eficiencia y aplicabilidad clínica de la terapia fotosintética [137].

La terapia fotosintética ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas. Actualmente se perfila como una solución prometedora en el campo de la biomedicina, especialmente en el tratamiento de condiciones donde la hipoxia juega un papel crítico [16].

La aplicación de terapias fotosintéticas se ha explorado en una variedad de contextos clínicos, cuyos resultados son prometedores. En el ámbito de la oncología, la incorporación de microalgas fotosintéticas en tejidos tumorales ha permitido no solo mejorar la oxigenación, sino también potenciar la eficacia de tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia, al reducir la resistencia hipóxica comúnmente observada en tumores sólidos [12], [29]. Este enfoque integrado puede conducir a tasas de supervivencia más altas y a una reducción en los efectos secundarios asociados con tratamientos convencionales.

En cuanto a la regeneración tisular, especialmente en tejidos cardíacos y cutáneos, los estudios señalan que la terapia fotosintética facilita un entorno más propicio para la reparación y el crecimiento celular. La producción in situ de oxígeno por parte de los microorganismos fotosintéticos no solo mejora la viabilidad celular, sino que también promueve la angiogénesis y la formación de nuevos vasos sanguíneos, acelerando el proceso de regeneración [18], [26].

Al comparar la terapia fotosintética con tecnologías convencionales de generación de oxígeno, como el uso de PFC y dispositivos mecánicos, se observan varias ventajas distintivas. Los organismos fotosintéticos ofrecen una producción sostenible y controlada de oxígeno, adaptándose dinámicamente a las necesidades del tejido y reduciendo el riesgo de hiperoxia o daño oxidativo [12], [24]. Además, estos métodos suelen ser menos invasivos y presentan una mayor biocompatibilidad, disminuyendo la probabilidad de respuestas inmunológicas adversas y complicaciones asociadas con materiales sintéticos.

Un avance significativo en tecnologías biomiméticas es el desarrollo de micropartículas diseñadas para mejorar la circulación sanguínea [125]. Estas micropartículas, que imitan la forma y las propiedades de los glóbulos rojos, han demostrado una capacidad notable para prolongar el tiempo de circulación en el sistema vascular, lo que a su vez mejora la oxigenación de los tejidos [138]. Este enfoque biomimético presenta una ventaja clara en comparación con las tecnologías tradicionales, ya que las micropartículas pueden ser diseñadas para liberar oxígeno de manera controlada y específica, minimizando el riesgo de daño oxidativo y mejorando la eficacia del tratamiento. La integración de estas micropartículas con organismos fotosintéticos podría ofrecer un enfoque combinado que maximice los beneficios de ambos sistemas, ofreciendo una solución más eficiente y adaptable para el manejo de la hipoxia.

No obstante, es importante reconocer que las tecnologías convencionales aún tienen un papel importante en situaciones donde la terapia fotosintética puede no ser viable o efectiva, subrayando la necesidad de enfoques combinados y personalizados en el manejo clínico de la hipoxia tisular.

TABLA NO. VI ORGANISMOS EMPLEADOS PARA TERAPIA FOTOSINTÉTICAS EN APLICACIONES DE BIOMEDICINA

Tipos de organismos fotosintéticos	Clasificación de organismo	Características	Ventajas	Desventajas	Aplicaciones clínicas	Ref.
Spirulina plantensis	Cianobacteria filamentosas	Destaca por ser una de las fuentes más ricas en proteínas de origen microbiano.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Altamente eficiente en la conversión de luz solar en biomasa y puede adaptarse a condiciones extremas, lo que la hace ideal para su cultivo en áreas no aptas para la agricultura convencional.</li> <li>- Aumentan los niveles de oxígeno.</li> <li>- Mejora la viabilidad celular en modelos animales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Requiere una cantidad de luz para maximizar el proceso de fotosíntesis.</li> <li>- Enfrenta competencia por nutrientes en cultivos abiertos, lo que afecta su eficiencia.</li> </ul>	Se utiliza como base para microrobots, que por medio de la fototaxia y la propulsión magnética dirige medicamentos a áreas específicas del cuerpo.	[11] [37] [44] [45] [76]
Chlamydomonas reinhardtii	Microalga	Crecimiento celular entre 20 y 25°C en medios líquidos definidos a base de sal o agar pH neutro. Cuenta con propiedad antioxidante y antiinflamatorias	-Versatilidad en el cultivo y la facilidad con la que se puede manipular genéticamente, lo que la convierte en un excelente modelo para estudios de fotosíntesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tasa de crecimiento es moderada.</li> <li>-Sensible a cambios ambientales, lo que puede afectar su eficiencia en condiciones no controladas.</li> </ul>	-Se ha utilizado para la entrega controlada de antibióticos mediante enlaces bio-ortogonales que permiten la liberación por medio de luz UV.  -Suturas fotosintéticas.	[27] [28]

Synechococcus elongatus	Cianobacteria unicelular	Capacidad de fotosíntesis y producción de oxígeno. Ha sido investigado como candidato a la biosíntesis fotoautótrofa siendo óptimo a los 30°C.	-Alta eficiencia fotosintética.  -Capacidad para sobrevivir en condiciones extremas de luz y temperatura, lo que la hace adecuada para la producción de biocombustibles.	-Crecimiento es relativamente lento.  -Requiere iluminación continua.  -Aumento en costos de producción	-Se desarrollaron parches para la producción de oxígeno para promover la curación de injertos de piel y heridas crónicas asociadas a diabetes.  -Suministro de oxígeno fotosintético intramiocárdico para aliviar la isquemia tras un infarto del miocardio.  -Biosíntesis autótrofa.	[11] [15] [21] [47] [50]
Chlorococcum littorale	Algas verdes unicelular	Altamente tolerante al CO2 con una tasa de crecimiento óptima a 22°C.	tiene la ventaja de poder realizar fotosíntesis en ambientes salinos y producir lípidos para biocombustibles, lo que la hace ideal para zonas costeras.	Sin embargo, su crecimiento es más lento en comparación con otras microalgas, y necesita una cantidad significativa de luz para maximizar la fotosíntesis.	-Oxigenación in vitro de tejido cardíaco bioartificial multicapa basado en laminas celulares.	[15] [51]
Chlorella pyrenoidosa	Algas verdes unicelular	Crece de manera óptima a los 37°C y pH 7,4. Cuando son bioimpresas y encapsuladas producen CO2 que facilita la proliferación, migración y diferenciación de fibroblastos ayudando a mejorar la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular.	-Alta capacidad fotosintética y su adaptabilidad a diversos ambientes, lo que la hace útil en la reducción de CO2 atmosférico y fácil de cultivar.	-Dureza de su pared celular limita la disponibilidad de nutrientes, lo que requiere procesamiento adicional, y puede enfrentar competencia por nutrientes en cultivos abiertos.	-Implementación en el desarrollo de un pulmón artificial fotosintético.	[12] [15]
Chlorella Vulgaris	Alga verde unicelular	Surgió como una materia prima alternativa prometedora. Crecimiento óptimo a los 30°C con pH 8,2 – 8,7. Cuenta con una gran concentración de clorofila.	Rápida tasa de crecimiento y alta eficiencia fotosintética, lo que la hace ideal para la producción masiva de biomasa en una amplia gama de condiciones ambientales.	-Necesita un procesamiento post-cosecha para liberar los nutrientes.  -Sensible a la calidad del agua, lo que puede afectar su eficiencia.	-Oxigenación fotosintética  -Uso potencial como sistema generador de oxígeno para mejorar la terapia radiológica y fotodinámica contra el cáncer.	[12] [21] [38] [53] [60] [74] [77]
Chlorella Sorokiniana	Alga verde unicelular	Potencial de aplicación en tratamiento de aguas residuales y producción de biodiesel. Tolera hasta 42°C y muestra una alta tasa de crecimiento a 37°C.	Es eficiente en la fotosíntesis y tolerante a altas temperaturas, lo que es ventajoso en climas cálidos y para la captura de CO2.	-Requiere condiciones controladas de luz y temperatura.  -Altos costos de cultivo lo que afecta su rendimiento.	-Suministro fotosintético controlado de oxígeno.	[5]
Synechococcus bacillus	Cianobacteria unicelular	Descubrieron que cuenta con ficocianina la cual tiene actividad anticancerígena contra tres tipos: adenocarcinoma colorrectal, carcinoma hepatocelular y carcinoma	-Crecimiento de vasos linfáticos  -Viabilidad celular	-Debe contar con luz para funcionar	- Co-cultivo de células endoteliales linfáticas con transgénica	[32] [36] [85]

		de mama de glándulas mamarias.				
Thalassiosira Pseudonana	microalga	Como todas las diatomeas, <i>Thalassiosira pseudonana</i> es un organismo fotosintético que utiliza la luz solar para convertir el dióxido de carbono y el agua en oxígeno y compuestos orgánicos. Es responsable de una parte significativa de la producción primaria en los océanos.	Es altamente eficiente en la fotosíntesis, lo que la convierte en un componente clave del ciclo global del carbono.	Necesita condiciones específicas de luz, temperatura, y nutrientes para crecer de manera óptima, lo que puede limitar su uso industrial.	Micro portador basado en frústulas de las diatomeas	[11] [42] [46]
Arthrospira Platensis	Cianobacteria filamentosas	Características morfológicas como ángulo helicoidal lo que permite su uso micronadador para transportar terapias a los capilares.	-Aumenta el recuento de glóbulos blancos. - Estimula la fagocitosis	Requiere fuente lumínica para su funcionamiento.	Inyección de cianobacteria en modelo de ratón	[74] [75] [86]

**Tabla No. IV** Organismos empleados para terapia fotosintética en aplicaciones de biomedicina. En esta tabla se explican los organismos fotosintéticos que han sido aplicados en la terapia de enfermedades y como apoyo en estudios de investigación en ingeniería de tejidos. La información fue recopilada de diferentes estudios revisados y verificados.

## CONCLUSIONES

A lo largo de esta investigación, se ha evidenciado que la terapia fotosintética y las tecnologías de generación de oxígeno tienen un potencial significativo en la medicina moderna. Organismos como *Synechococcus elongatus*, *Chlorella vulgaris*, y *Chlamydomonas reinhardtii* han demostrado mejorar la oxigenación en tejidos afectados por hipoxemia, aportando beneficios en la curación de heridas crónicas, el tratamiento de tumores y la regeneración cardíaca post-isquemia.

A pesar del potencial identificado, la implementación efectiva de la terapia fotosintética en la práctica clínica enfrenta varios desafíos. Uno de los principales retos es la optimización de la absorción de luz en tejidos profundos, donde la penetración de la luz es limitada, lo que puede reducir la eficacia del proceso fotosintético. Además, es fundamental mejorar la biocompatibilidad a largo plazo de los organismos fotosintéticos utilizados, para evitar respuestas inmunológicas adversas o la pérdida de funcionalidad con el tiempo. También es necesario desarrollar dispositivos que faciliten la integración de estas terapias en diferentes entornos clínicos sin requerir un soporte externo complejo.

Por otro lado, las oportunidades derivadas de esta investigación son amplias. Las tecnologías fotosintéticas tienen el potencial de modificar el tratamiento de enfermedades dependientes de oxígeno, ofreciendo soluciones innovadoras para condiciones crónicas y emergencias médicas. El desarrollo e implementación de organismos fotosintéticos en conjunto con las técnicas ya existentes han permitido una administración más eficiente y controlada de oxígeno en tejidos afectados, lo que reduce los efectos secundarios y mejora la eficacia terapéutica. Estos organismos pueden responder a estímulos específicos, lo que los hace especialmente útiles en el tratamiento de tumores y otras condiciones complejas [9].

Además, estas terapias podrían integrarse con otras modalidades de tratamiento, como la administración de fármacos, ampliando su aplicabilidad y mejorando los resultados clínicos. La investigación futura podría enfocarse en la combinación de fotosíntesis con bioimpresión 3D y otros avances en ingeniería de tejidos, abriendo nuevas vías para la regeneración de órganos completos y la creación de terapias personalizadas.

Un aspecto destacado de la terapia fotosintética cutánea es su sostenibilidad. Al aprovechar los procesos fotosintéticos naturales de estos organismos, se minimiza la necesidad de intervenciones externas para la generación de oxígeno, lo que reduce costos y disminuye el impacto ambiental de los tratamientos médicos. Este enfoque no solo mejora la eficacia clínica, sino que también representa un avance hacia una medicina regenerativa más sostenible y respetuosa con el medio ambiente [12].

Además, la implementación de tecnologías fotosintéticas en el ámbito médico contribuye significativamente a la reducción del uso de recursos no renovables y la disminución de residuos médicos. Por ejemplo, los sistemas basados en microalgas no solo generan oxígeno de manera continua y controlada, sino que también tienen el potencial de capturar dióxido de carbono, lo que contribuye a la mitigación del cambio climático al reducir la huella de carbono en los entornos clínicos [66], [67].

Las terapias fotosintéticas también pueden integrarse con otras tecnologías sostenibles, como los materiales biodegradables, para crear sistemas de tratamiento que sean completamente reciclables y ecológicos. El uso de biomateriales fotosintéticos, como hidrogeles biodegradables, en combinación con cianobacterias u otros microorganismos fotosintéticos, permite desarrollar apósitos y dispositivos médicos que no solo son efectivos en la regeneración tisular, sino que también se descomponen de manera segura después de su uso, eliminando la necesidad de residuos médicos no degradables [67].

La sostenibilidad de la terapia fotosintética también se ve reforzada por su capacidad para ser utilizada en entornos con recursos limitados. Dado que estas tecnologías pueden operar de manera autónoma utilizando la luz solar como fuente de energía, resultan ideales para su aplicación en regiones rurales o en países en desarrollo donde el acceso a equipos médicos avanzados y energía eléctrica es limitado [68]. Este enfoque puede democratizar el acceso a tratamientos avanzados, reduciendo la brecha en la atención médica global y promoviendo una mayor equidad en salud.

Finalmente, la combinación de terapias fotosintéticas con avances recientes en tecnologías de impresión 3D permite la producción de estructuras médicas personalizadas y ajustadas a las necesidades individuales de los pacientes, todo ello con un enfoque de bajo impacto ambiental. Estas soluciones no solo mejoran la eficiencia del tratamiento, sino que también reducen el desperdicio de materiales y recursos en el proceso de producción [69].

Aunque se requieren más investigaciones para superar las barreras técnicas actuales, el potencial de la terapia fotosintética para transformar el tratamiento de enfermedades es claro. Con un enfoque continuo en la innovación y el desarrollo, estas tecnologías están bien posicionadas para integrarse en la práctica clínica, ofreciendo nuevas soluciones para mejorar la salud y el bienestar de los pacientes.

### **Oportunidades y Direcciones Futuras de Investigación**

Los hallazgos de esta revisión también señalan numerosas oportunidades para el avance y la optimización de la terapia fotosintética en medicina. La integración de tecnologías emergentes, como la nanomedicina y la ingeniería genética, puede ayudar a superar algunas de las limitaciones actuales. Por ejemplo, el desarrollo de nanopartículas fotosensibles o la modificación genética de microorganismos para mejorar su eficiencia fotosintética y adaptabilidad en diferentes entornos fisiológicos [28], [33].

Asimismo, la combinación de la terapia fotosintética con otras modalidades terapéuticas, como la terapia génica y la administración dirigida de fármacos, abre nuevas vías para tratamientos más efectivos y personalizados [34]. La investigación futura podría enfocarse en la creación de sistemas híbridos que incorporen múltiples funciones terapéuticas, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos asociados.

Además, estudios adicionales son necesarios para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia fotosintética en ensayos clínicos a gran escala, estableciendo protocolos estandarizados y criterios de evaluación robustos. La colaboración interdisciplinaria entre investigadores, clínicos y especialistas en tecnología será crucial para avanzar en este campo y traducir los hallazgos de investigación en aplicaciones clínicas prácticas y efectivas.

La terapia fotosintética cutánea tiene un potencial significativo para convertirse en una herramienta estándar en el tratamiento de heridas crónicas y otras afecciones cutáneas. A medida que se superen los desafíos actuales, es probable que veamos una mayor adopción de estas tecnologías en la práctica clínica [32]. La integración de terapias fotosintéticas con otras modalidades de tratamiento, como la administración de fármacos y la terapia génica, podría ampliar aún más su aplicabilidad y mejorar los resultados clínicos [28]. En particular, la introducción de genes fotosintéticos en células humanas ofrece una vía innovadora para la producción autónoma de oxígeno en tejidos no vascularizados, lo que es crucial para la regeneración en áreas con limitación de flujo sanguíneo. Este enfoque no solo mejora la viabilidad de los tejidos trasplantados, sino que también podría revolucionar la ingeniería de tejidos al combinarse con tecnologías avanzadas como la bioimpresión 3D, superando uno de los mayores desafíos actuales: la hipoxia en estructuras complejas y no vascularizadas [41], [42].

A medida que se continúan abordando estos desafíos, las oportunidades de investigación en terapia fotosintética son vastas. Una de las direcciones más prometedoras es la personalización de la terapia en función de las necesidades específicas del paciente. Por ejemplo, adaptar el tipo de microorganismo fotosintético y su sistema de administración en función de la ubicación y la gravedad de la lesión, como se indica en la Tabla III, podría mejorar significativamente los resultados clínicos.

Otra área de interés es la combinación de la terapia fotosintética con otras modalidades terapéuticas, como la terapia génica o la administración de fármacos. Esto podría potenciar los efectos terapéuticos, aprovechando la capacidad de estos organismos para generar oxígeno y otros compuestos bioactivos mientras simultáneamente actúan como vehículos para la entrega dirigida de medicamentos o genes terapéuticos.

En resumen, aunque la terapia fotosintética enfrenta barreras técnicas y biológicas, su potencial para revolucionar el tratamiento de una amplia gama de enfermedades es innegable. Con un enfoque continuo en la investigación y el desarrollo, es probable que estas terapias se integren cada vez más en la práctica clínica, ofreciendo soluciones innovadoras y eficaces para mejorar la salud y el bienestar de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] I. Daskalaki, I. Gkikas, and N. Tavernarakis, “Hypoxia and Selective Autophagy in Cancer Development and Therapy,” *Front Cell Dev Biol*, vol. 6, 2018, doi: 10.3389/fcell.2018.00104.
- [2] T. Agarwal et al., “Oxygen releasing materials: Towards addressing the hypoxia-related issues in tissue engineering,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 122, p. 111896, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111896>.
- [3] C. Mas-Bargues et al., “Relevance of Oxygen Concentration in Stem Cell Culture for Regenerative Medicine,” *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 5, 2019, doi: 10.3390/ijms20051195.
- [4] D. S. Kim et al., “Effect of low oxygen tension on the biological characteristics of human bone marrow mesenchymal stem cells,” *Cell Stress Chaperones*, vol. 21, no. 6, pp. 1089–1099, 2016, doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0733-1>.
- [5] M. N. Chávez, N. Moellhoff, T. L. Schenck, J. T. Egaña, and J. Nickelsen, “Photosymbiosis for Biomedical Applications,” Oct. 06, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fbioe.2020.577204.
- [6] M. L. Obaíd et al., “A First in Human Trial Implanting Microalgae Shows Safety of Photosynthetic Therapy for the Effective Treatment of Full Thickness Skin Wounds,” *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.772324.
- [7] Y. Zhang and H. S. Wong, “Are mitochondria the main contributor of reactive oxygen species in cells?” *Journal of Experimental Biology*, vol. 224, no. 5, p. jeb221606, Mar. 2021, doi: 10.1242/jeb.221606.
- [8] P. G. RODRIGUEZ, F. N. FELIX, D. T. WOODLEY, and E. K. SHIM, “The Role of Oxygen in Wound Healing: A Review of the Literature,” *Dermatologic Surgery*, vol. 34, no. 9, 2008, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2008/09000/the\\_role\\_of\\_oxygen\\_in\\_wound\\_healing\\_a\\_review\\_of.1.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2008/09000/the_role_of_oxygen_in_wound_healing_a_review_of.1.aspx)
- [9] C. K. Sen, “Wound healing essentials: Let there be oxygen,” *Wound Repair and Regeneration*, vol. 17, no. 1, pp. 1–18, 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x>.
- [10] S. R. Thom, “Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms and Efficacy,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 127, 2011, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2011/01001/hyperbaric\\_oxygen\\_its\\_mechanisms\\_and\\_efficacy.20.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2011/01001/hyperbaric_oxygen_its_mechanisms_and_efficacy.20.aspx)

- [11] S. Schreml, R. M. Szeimies, L. Prantl, S. Karrer, M. Landthaler, and P. Babilas, "Oxygen in acute and chronic wound healing," *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 2, pp. 257–268, Aug. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x.
- [12] B. M. H. M. J. M. S. A. D. S. E. Kranke P and S. Weibel, "Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.
- [13] Y. Wang et al., "Photosynthetic biomaterials: applications of photosynthesis in algae as oxygenerator in biomedical therapies," *Biodes Manuf*, vol. 4, no. 3, pp. 596–611, 2021, doi: 10.1007/s42242-021-00129-4.
- [14] C. Plafki, P. Peters, M. Almeling, W. Welslau, and R. Busch, "Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy," *Aviat Space Environ Med*, vol. 71, no. 2, pp. 119–124, 2000, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/10685584>
- [15] T. Fernandes and N. Cordeiro, "Microalgae as sustainable biofactories to produce high-value lipids: Biodiversity, exploitation, and biotechnological applications," Oct. 01, 2021, MDPI. doi: 10.3390/md19100573.
- [16] I. Yamaoka, T. Kikuchi, T. Arata, and E. Kobayashi, "Organ preservation using a photosynthetic solution," *Transplant Res*, vol. 1, no. 1, Dec. 2012, doi: 10.1186/2047-1440-1-2.
- [17] T. Agarwal, M. Costantini, and T. K. Maiti, "Recent advances in tissue engineering and anticancer modalities with photosynthetic microorganisms as potent oxygen generators," *Biomedical Engineering Advances*, vol. 1, p. 100005, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bea.2021.100005>.
- [18] F. J. Cunningham, N. S. Goh, G. S. Demirer, J. L. Matos, and M. P. Landry, "Nanoparticle-Mediated Delivery towards Advancing Plant Genetic Engineering," Sep. 01, 2018, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.03.009.
- [19] R. P. Accolla et al., "Engineering Modular, Oxygen-Generating Microbeads for the In Situ Mitigation of Cellular Hypoxia," *Adv Healthc Mater*, vol. 12, no. 19, Jul. 2023, doi: 10.1002/adhm.202300239.
- [20] K. M. Park and S. Gerecht, "Hypoxia-inducible hydrogels," *Nat Commun*, vol. 5, no. 1, p. 4075, 2014, doi: 10.1038/ncomms5075.
- [21] J. Cantley, S. T. Grey, P. H. Maxwell, and D. J. Withers, "The hypoxia response pathway and  $\beta$ -cell function," *Diabetes Obes Metab*, vol. 12, no. s2, pp. 159–167, 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01276.x>.
- [22] D. E. Eisenbud, "Oxygen in Wound Healing: Nutrient, Antibiotic, Signaling Molecule, and Therapeutic Agent," *Clin Plast Surg*, vol. 39, no. 3, pp. 293–310, 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2012.05.001>.

- [23] C. Grasso, G. Jansen, and E. Giovannetti, "Drug resistance in pancreatic cancer: Impact of altered energy metabolism," *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 114, pp. 139–152, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.026>.
- [24] S. Qin, Y. Xu, H. Li, H. Chen, and Z. Yuan, "Recent advances in in situ oxygen-generating and oxygen-replenishing strategies for hypoxic-enhanced photodynamic therapy," *Biomater. Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 51–84, 2022, doi: [10.1039/D1BM00317H](https://doi.org/10.1039/D1BM00317H).
- [25] P. Edward E. Graves and P. Amato J. Giaccia, "Imaging Tumoral Hypoxia: Oxygen Concentrations and Beyond," *Cancernetworkhomeofjournaloncology*, vol. 21, no. 3, 2007.
- [26] M. N. Chávez et al., "Towards autotrophic tissue engineering: Photosynthetic gene therapy for regeneration," *Biomaterials*, vol. 75, pp. 25–36, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.10.014>.
- [27] S. Tian et al., "Hypoxic environment of wounds and photosynthesis-based oxygen therapy," 2024, Oxford University Press. doi: [10.1093/burnst/tkae012](https://doi.org/10.1093/burnst/tkae012).
- [28] S. Maharjan, D. P. Bonilla-Ruelas, G. Orive, and Y. S. Zhang, "Photosymbiotic tissue engineering and regeneration," *Progress in Biomedical Engineering*, vol. 4, no. 4, p. 43001, Sep. 2022, doi: [10.1088/2516-1091/ac8a2f](https://doi.org/10.1088/2516-1091/ac8a2f).
- [29] T. Zhang, D. Liu, Y. Zhang, L. Chen, W. Zhang, and T. Sun, "Biomedical engineering utilizing living photosynthetic cyanobacteria and microalgae: Current status and future prospects," *Mater Today Bio*, vol. 27, p. 101154, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101154>.
- [30] J. Wang et al., "Oxygen-Generating Cyanobacteria Powered by Upconversion-Nanoparticles-Converted Near-Infrared Light for Ischemic Stroke Treatment," *Nano Lett*, vol. 21, no. 11, pp. 4654–4665, Jun. 2021, doi: [10.1021/acs.nanolett.1c00719](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c00719).
- [31] O. Habler, A. Pape, J. Meier, and B. Zwißler, "Künstliche Sauerstoffträger als Alternative zur Bluttransfusion," *Anaesthesist*, vol. 54, no. 8, pp. 741–754, 2005, doi: [10.1007/s00101-005-0893-3](https://doi.org/10.1007/s00101-005-0893-3).
- [32] R. Holman, O. Lorton, P. C. Guillemin, S. Desgranges, C. Contino-Pépin, and R. Salomir, "Perfluorocarbon Emulsion Contrast Agents: A Mini Review", doi: [10.3389/fchem.2021.810029](https://doi.org/10.3389/fchem.2021.810029).
- [33] E. Mates Vanloëbensels, V. Vanloëbensels, J. C. Anderson, J. Hildebrandt, and M. P. Hlastala, "Modeling diffusion limitation of gas exchange in lungs containing perfluorocarbon We reported changes in alveolar-arterial PO<sub>2</sub> gradient, ventilation-perfusion heterogeneity, and arterial-alveolar PCO<sub>2</sub> gradient during partial liquid ventilation (PLV) in healthy piglets," 1999. [Online]. Available: <http://www.jap.org>
- [34] S. E. Hill, "Perfluorocarbons: Knowledge Gained From Clinical Trials," *Shock*, vol. 52, no. 1S, 2019, [Online]. Available:

[https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/perfluorocarbons\\_knowledge\\_gained\\_from\\_clinical.10.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/perfluorocarbons_knowledge_gained_from_clinical.10.aspx)

- [35] L. C. Clark and F. Gollan, "Survival of Mammals Breathing Organic Liquids Equilibrated with Oxygen at Atmospheric Pressure," *Science* (1979), vol. 152, no. 3730, pp. 1755–1756, Jun. 1966, doi: 10.1126/science.152.3730.1755.
- [36] S. I. Vorob'ev, "First- and second-generation perfluorocarbon emulsions," *Pharm Chem J*, vol. 43, no. 4, pp. 209–218, 2009, doi: 10.1007/s11094-009-0268-1.
- [37] F. Khan, K. Singh, and M. T. Friedman, "Artificial Blood: The History and Current Perspectives of Blood Substitutes," *Discoveries*, vol. 8, no. 1, p. e104, Mar. 2020, doi: 10.15190/d.2020.1.
- [38] M. Nieuwoudt, G. H. C. Engelbrecht, L. Sentle, R. Auer, D. Kahn, and S. W. van der Merwe, "Non-toxicity of IV Injected Perfluorocarbon Oxygen Carrier in an Animal Model of Liver Regeneration Following Surgical Injury," *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, vol. 37, no. 3, pp. 117–124, Jan. 2009, doi: 10.1080/10731190902916380.
- [39] M. P. Krafft and J. G. Riess, "Perfluorocarbons: Life sciences and biomedical uses Dedicated to the memory of Professor Guy Ourisson, a true RENAISSANCE man.," *J Polym Sci A Polym Chem*, vol. 45, no. 7, pp. 1185–1198, 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/pola.21937>.
- [40] M. P. Krafft and J. G. Riess, "Therapeutic oxygen delivery by perfluorocarbon-based colloids," 2021, doi: 10.1016/j.cis.2021.102407i.
- [41] Y. Xiang, N. Bernards, B. Hoang, J. Zheng, and N. Matsuura, "Perfluorocarbon nanodroplets can reoxygenate hypoxic tumors in vivo without carbogen breathing," *Nanotheranostics*, vol. 3, no. 2, pp. 135–144, 2019, doi: 10.7150/ntno.29908.
- [42] C. Thomas, J. Riess, and M. Guichard, "Influence of the 100% w/v Perfluorooctyl Bromide (PFOB) Emulsion Dose on Tumour Radiosensitivity," *Int J Radiat Biol*, vol. 59, no. 2, pp. 433–445, Jan. 1991, doi: 10.1080/09553009114550391.
- [43] M. G. Freire, A. M. A. Dias, M. A. Z. Coelho, J. A. P. Coutinho, and I. M. Marrucho, "Aging mechanisms of perfluorocarbon emulsions using image analysis," *J Colloid Interface Sci*, vol. 286, no. 1, pp. 224–232, 2005, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.12.036>.
- [44] A. Wrobeln et al., "Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: A physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 115, pp. 52–64, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.015>.
- [45] S. Benita, "SUBMICRON EMULSIONS IN DRUG TARGETING AND DELIVERY."

- [46] L. J. Voss, M. Plouviez, and N. Whittle, “Microalgae-based photosynthetic strategy for oxygenating avascularised mouse brain tissue – An in vitro proof of concept study,” *Brain Res*, vol. 1768, p. 147585, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147585>.
- [47] E. G. Schutt, D. H. Klein, R. M. Mattrey, and J. G. Riess, “Injectable Microbubbles as Contrast Agents for Diagnostic Ultrasound Imaging: The Key Role of Perfluorochemicals,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 42, no. 28, pp. 3218–3235, Jul. 2003, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.200200550>.
- [48] J. R. Eisenbrey et al., “Development of an ultrasound sensitive oxygen carrier for oxygen delivery to hypoxic tissue,” *Int J Pharm*, vol. 478, no. 1, pp. 361–367, Jan. 2015, doi: [10.1016/j.ijpharm.2014.11.023](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.023).
- [49] P. S. Sheeran, K. Yoo, R. Williams, M. Yin, F. S. Foster, and P. N. Burns, “More Than Bubbles: Creating Phase-Shift Droplets from Commercially Available Ultrasound Contrast Agents,” *Ultrasound Med Biol*, vol. 43, no. 2, pp. 531–540, Feb. 2017, doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.003).
- [50] T.-L. Hwang, C.-L. Fang, S. A. Al-Suwayeh, L.-J. Yang, and J.-Y. Fang, “Activated human neutrophil response to perfluorocarbon nanobubbles: Oxygen-dependent and -independent cytotoxic responses,” *Toxicol Lett*, vol. 203, no. 2, pp. 172–180, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.022>.
- [51] N. Amir et al., “<sup>18</sup>F-Labeled perfluorocarbon droplets for positron emission tomography imaging,” *Nucl Med Biol*, vol. 54, pp. 27–33, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.07.001>.
- [52] N. Rapoport et al., “Ultrasound-mediated tumor imaging and nanotherapy using drug loaded, block copolymer stabilized perfluorocarbon nanoemulsions,” *Journal of Controlled Release*, vol. 153, no. 1, pp. 4–15, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.022>.
- [53] S. Tinkov, R. Bekeredjian, G. Winter, and C. Coester, “Microbubbles as ultrasound triggered drug carriers,” *J Pharm Sci*, vol. 98, no. 6, pp. 1935–1961, 2009, doi: <https://doi.org/10.1002/jps.21571>.
- [54] Z. Liu, Y. Shi, and C. Liu, “Emerging trends in drug-device combination for advanced disease diagnosis and therapy,” *Nano Today*, vol. 50, p. 101853, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2023.101853>.
- [55] J.-Y. Fang, C.-F. Hung, S.-C. Hua, and T.-L. Hwang, “Acoustically active perfluorocarbon nanoemulsions as drug delivery carriers for camptothecin: Drug release and cytotoxicity against cancer cells,” *Ultrasonics*, vol. 49, no. 1, pp. 39–46, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2008.04.009>.
- [56] Y. Li et al., “Study on phase transition and contrast-enhanced imaging of ultrasound-responsive nanodroplets with polymer shells,” *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 189, p. 110849, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110849>.

- [57] T. Matsuhira and H. Sakai, "Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells," *Particuology*, vol. 64, pp. 43–55, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.08.010>.
- [58] M. A. Majid et al., "Development of novel polymer haemoglobin based particles as an antioxidant, antibacterial and an oxygen carrier agents," *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 3031, 2024, doi: [10.1038/s41598-024-53548-5](https://doi.org/10.1038/s41598-024-53548-5).
- [59] Y. He, Q. Chang, and F. Lu, "Oxygen-releasing biomaterials for chronic wounds breathing: From theoretical mechanism to application prospect," *Jun. 01, 2023*, Elsevier B.V. doi: [10.1016/j.mtbio.2023.100687](https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100687).
- [60] J. G. Riess, "Perfluorocarbon-based oxygen delivery," in *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, Dec. 2006, pp. 567–580. doi: [10.1080/10731190600973824](https://doi.org/10.1080/10731190600973824).
- [61] J. P. Savitsky, J. Doczi, J. Black, and J. D. Arnold, "A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 23, no. 1, pp. 73–80, Jan. 1978, doi: <https://doi.org/10.1002/cpt197823173>.
- [62] K. E. Burhop and T. H. Schmitz, "Chapter 6 - Overview of the Effects of Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (DCLHb) on Oxygenation, Perfusion of the Microcirculation, and Clinical Studies," in *Blood Substitutes, Present and Future Perspectives*, E. Tsuchida, Ed., Lausanne: Elsevier Science, 1998, pp. 75–90. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-044420524-7/50007-2>.
- [63] E. P. Sloan, M. Koenigsberg, J. M. Clark, W. B. Weir, and N. Philbin, "Shock index and prediction of traumatic hemorrhagic shock 28-day mortality: Data from the DCLHb resuscitation clinical trials," *Western Journal of Emergency Medicine*, vol. 15, no. 7, pp. 795–802, 2014, doi: [10.5811/westjem.2014.7.21304](https://doi.org/10.5811/westjem.2014.7.21304).
- [64] S. A. Gould et al., "The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable," *J Am Coll Surg*, vol. 195, no. 4, pp. 445–452, 2002, doi: [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01335-2](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01335-2).
- [65] T. K. Day, "Current development and use of hemoglobin-based oxygen-carrying (HBOC) solutions," *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 13, no. 2, pp. 77–93, Jun. 2003, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2003.00084.x>.
- [66] E. Tsuchida and H. Nishide, "Hemoglobin model — Artificial oxygen carrier composed of porphinatoiron complexes," in *Biomimetic and Bioorganic Chemistry II*, F. Vögtle and E. Weber, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1986, pp. 63–99.
- [67] J. Y. Chen, M. Scerbo, and G. Kramer, "A review of blood substitutes: Examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carriers," 2009. doi: [10.1590/S1807-59322009000800016](https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000800016).

- [68] Y. IWASHITA, “Pyridoxalated hemoglobin-polyoxyethylene conjugate (PHP) as an oxygen carrier,” *Artif Organs Today*, vol. 1, p. 89, 1991, Accessed: Sep. 10, 2024. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570291224411064704.bib?lang=ja>
- [69] W. Gao, Y. Bian, and T. M. S. Chang, “Novel Nanodimension artificial red blood cells that act as O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> carrier with enhanced antioxidant activity: PLA-PEG nanoencapsulated PolySFHb-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase,” *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, vol. 41, no. 4, pp. 232–239, Aug. 2013, doi: 10.3109/21691401.2012.751180.
- [70] S. Kaur, M. Pawar, N. Banerjee, and R. Garg, “Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial,” *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, vol. 28, no. 1, 2012, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/joacp/fulltext/2012/28010/evaluation\\_of\\_the\\_efficacy\\_of\\_hyperbaric\\_oxygen.16.aspx](https://journals.lww.com/joacp/fulltext/2012/28010/evaluation_of_the_efficacy_of_hyperbaric_oxygen.16.aspx)
- [71] A. M. Eskes, D. T. Ubbink, M. J. Lubbers, C. Lucas, and H. Vermeulen, “Hyperbaric Oxygen Therapy: Solution for Difficult to Heal Acute Wounds? Systematic Review,” *World J Surg*, vol. 35, no. 3, p. 2014, Mar. 2011, doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0923-4>.
- [72] B. A. Lipsky and A. R. Berendt, “Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: Has hope hurdled hype?,” May 2010. doi: 10.2337/dc10-0393.
- [73] J. Shah, “Hyperbaric Oxygen Therapy,” *J Am Col Certif Wound Spec*, vol. 2, no. 1, pp. 9–13, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jews.2010.04.001>.
- [74] G. Lam, R. Fontaine, F. L. Ross, and E. S. Chiu, “Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence,” *Adv Skin Wound Care*, vol. 30, no. 4, 2017, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2017/04000/hyperbaric\\_oxygen\\_therapy\\_exploring\\_the\\_clinical.8.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2017/04000/hyperbaric_oxygen_therapy_exploring_the_clinical.8.aspx)
- [75] P. D. Dejours Sally, “The Effects of Barometric Pressure According to Paul Bert: The Question Today,” *Int J Sports Med*, vol. 13, no. S 1, pp. S1–S5, 1992, doi: 10.1055/s-2007-1024577.
- [76] M. A. Ortega et al., “A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: Applications, mechanisms and translational opportunities,” Sep. 01, 2021, MDPI. doi: 10.3390/medicina57090864.
- [77] E. M. Camporesi, “Side effects of hyperbaric oxygen therapy,” *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, vol. 41, no. 3, pp. 253–257, 2014, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/24984321>
- [78] R. G. Frykberg, “Topical wound oxygen therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers,” Sep. 01, 2021, MDPI. doi: 10.3390/medicina57090917.

- [79] J. Dissemond, K. Kröger, M. Storck, A. Risse, and P. Engels, “Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review,” *J Wound Care*, vol. 24, no. 2, pp. 53–63, Feb. 2015, doi: 10.12968/jowc.2015.24.2.53.
- [80] M. Mutluoglu, A. Cakkalkurt, G. Uzun, and S. Aktas, “Topical Oxygen for Chronic Wounds: A PRO/CON Debate,” *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, vol. 5, no. 3, pp. 61–65, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2014.12.003>.
- [81] L. R. Sayadi et al., “Topical oxygen therapy & micro/nanobubbles: a new modality for tissue oxygen delivery,” *Int Wound J*, vol. 15, no. 3, pp. 363–374, Jun. 2018, doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12873>.
- [82] R. OSCAR, “Uber die Wirkung fluoresciender Stoffe auf Infusorien,” *Ztschr Biol*, vol. 39, pp. 524–546, 1900, Accessed: Sep. 13, 2024. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599897445248.bib?lang=ja>
- [83] Y. Wan, L.-H. Fu, C. Li, J. Lin, and P. Huang, “Conquering the Hypoxia Limitation for Photodynamic Therapy,” *Advanced Materials*, vol. 33, no. 48, p. 2103978, Dec. 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/adma.202103978>.
- [84] A. P. Castano, P. Mroz, M. X. Wu, and M. R. Hamblin, “Photodynamic therapy plus low-dose cyclophosphamide generates antitumor immunity in a mouse model,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, no. 14, pp. 5495–5500, Apr. 2008, doi: 10.1073/pnas.0709256105.
- [85] L. Huang et al., “Photodynamic therapy for hypoxic tumors: Advances and perspectives,” *Coord Chem Rev*, vol. 438, p. 213888, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213888>.
- [86] X. Yu et al., “Targeting EGFR/HER2/HER3 with a Three-in-One Aptamer-siRNA Chimera Confers Superior Activity against HER2+ Breast Cancer,” *Mol Ther Nucleic Acids*, vol. 10, pp. 317–330, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.omtn.2017.12.015.
- [87] X. Wang et al., “Photodynamic Therapy Is an Effective Adjuvant Therapy for Image-Guided Surgery in Prostate Cancer,” *Cancer Res*, vol. 80, no. 2, pp. 156–162, Jan. 2020, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0201.
- [88] A. Labani-Motlagh, M. Ashja-Mahdavi, and A. Loskog, “The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses,” May 15, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2020.00940.
- [89] S. Maharjan et al., “Symbiotic Photosynthetic Oxygenation within 3D-Bioprinted Vascularized Tissues,” *Matter*, vol. 4, no. 1, pp. 217–240, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.matt.2020.10.022.
- [90] S. Liu, H. Yang, M. Y. Ho, and B. Xing, “Recent Advances of Material-Decorated Photosynthetic Microorganisms and Their Aspects in Biomedical Applications,” Jun. 05, 2023, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1002/adom.202203038.

- [91] C. A. Santos and A. Reis, "Microalgal symbiosis in biotechnology," *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 98, no. 13, pp. 5839–5846, 2014, doi: 10.1007/s00253-014-5764-x.
- [92] T. Sun et al., "Cyanobacteria-Based Bio-Oxygen Pump Promoting Hypoxia-Resistant Photodynamic Therapy," *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 8, Mar. 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.00237.
- [93] J. Zhao et al., "Oxygen generating biomaterials at the forefront of regenerative medicine: advances in bone regeneration," 2024, *Frontiers Media SA*. doi: 10.3389/fbioe.2024.1292171.
- [94] Z. I. Elbially et al., "Healing potential of *Spirulina platensis* for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model," May 01, 2021, Elsevier Masson s.r.l. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111349.
- [95] T. Matsuhira and H. Sakai, "Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells," *Particuology*, vol. 64, pp. 43–55, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.08.010>.
- [96] C. M. Agapakis et al., "Towards a Synthetic Chloroplast," *PLoS One*, vol. 6, no. 4, p. e18877, Apr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0018877.
- [97] A. Hasan, M. Morshed, A. Memic, S. Hassan, T. J. Webster, and H. E. S. Marei, "Nanoparticles in tissue engineering: Applications, challenges and prospects," 2018, Dove Medical Press Ltd. doi: 10.2147/IJN.S153758.
- [98] S. Phogat, A. Saxena, N. Kapoor, C. Aggarwal, and A. Tiwari, "Diatom mediated smart drug delivery system," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 63, p. 102433, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102433>.
- [99] T.-L. Schenck et al., "Photosynthetic Biomaterials: A Pathway Towards Autotrophic Tissue Engineering," *Acta Biomater*, vol. 15, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.actbio.2014.12.012.
- [100] U. Hopfner et al., "Development of photosynthetic biomaterials for in vitro tissue engineering," *Acta Biomater*, vol. 10, no. 6, pp. 2712–2717, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.055>.
- [101] H.-Y. Lee, H.-W. Kim, J. H. Lee, and S. H. Oh, "Controlling oxygen release from hollow microparticles for prolonged cell survival under hypoxic environment," *Biomaterials*, vol. 53, pp. 583–591, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.117>.
- [102] M. Huo, L. Wang, L. Zhang, C. Wei, Y. Chen, and J. Shi, "Photosynthetic Tumor Oxygenation by Photosensitizer-Containing Cyanobacteria for Enhanced Photodynamic Therapy," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 59, no. 5, pp. 1906–1913, Jan. 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201912824>.

- [103] C. Gao et al., “Conjugation of Macrophage-Mimetic Microalgae and Liposome for Antitumor Sonodynamic Immunotherapy via Hypoxia Alleviation and Autophagy Inhibition,” *ACS Nano*, vol. 17, no. 4, pp. 4034–4049, Feb. 2023, doi: 10.1021/acsnano.3c00041.
- [104] J. Lopes et al., “Macrophage Cell Membrane-Cloaked Nanoplatforms for Biomedical Applications,” *Small Methods*, vol. 6, no. 8, p. 2200289, Aug. 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/smt.202200289>.
- [105] F. Zhang et al., “Biohybrid Microalgae Robots: Design, Fabrication, Materials, and Applications,” *Advanced Materials*, vol. 36, no. 3, p. 2303714, Jan. 2024, doi: <https://doi.org/10.1002/adma.202303714>.
- [106] M. L. Obaíd et al., “Case report: Long-term follow-up of a large full-thickness skin defect treated with a photosynthetic scaffold for dermal regeneration,” *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 10, Dec. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.1004155.
- [107] H. Huang, Y. Lang, S. Wang, and M. Zhou, “Microalgae-based drug delivery systems in biomedical applications,” *Engineered Regeneration*, vol. 5, no. 3, pp. 361–374, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2024.01.002>.
- [108] J. E. Cohen et al., “An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart,” *Sci Adv*, vol. 3, no. 6, p. e1603078, Sep. 2024, doi: 10.1126/sciadv.1603078.
- [109] Y. Qiao et al., “Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cancer,” *Sci Adv*, vol. 6, no. 21, p. eaba5996, Sep. 2024, doi: 10.1126/sciadv. aba5996.
- [110] Y. Goto, S. Iwata, M. Miyahara, and E. Miyako, “Discovery of Intratumoral Oncolytic Bacteria Toward Targeted Anticancer Theranostics,” *Advanced Science*, vol. 10, no. 20, p. 2301679, Jul. 2023, doi: <https://doi.org/10.1002/advs.202301679>.
- [111] R. H. Wijffels and M. J. Barbosa, “An Outlook on Microalgal Biofuels,” *Science* (1979), vol. 329, no. 5993, pp. 796–799, Aug. 2010, doi: 10.1126/science.1189003.
- [112] N. G. A. Willemen et al., “Oxygen-Releasing Biomaterials: Current Challenges and Future Applications,” Nov. 01, 2021, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.tibtech.2021.01.007.
- [113] H. E. Barker, J. T. E. Paget, A. A. Khan, and K. J. Harrington, “The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence,” *Nat Rev Cancer*, vol. 15, no. 7, pp. 409–425, 2015, doi: 10.1038/nrc3958.
- [114] H. Wang et al., “Photosynthetic microorganisms coupled photodynamic therapy for enhanced antitumor immune effect,” *Bioact Mater*, vol. 12, pp. 97–106, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.10.028>.

- [115] M. Chang et al., “Persistent luminescence phosphor as in-vivo light source for tumoral cyanobacterial photosynthetic oxygenation and photodynamic therapy,” *Bioact Mater*, vol. 10, pp. 131–144, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.030>.
- [116] H. Wang et al., “Light-controlled oxygen production and collection for sustainable photodynamic therapy in tumor hypoxia,” *Biomaterials*, vol. 269, p. 120621, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120621>.
- [117] J. Delasoie, P. Schiel, S. Vojnovic, J. Nikodinovic-Runic, and F. Zobi, “Photoactivatable Surface-Functionalized Diatom Microalgae for Colorectal Cancer Targeted Delivery and Enhanced Cytotoxicity of Anticancer Complexes,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 5, 2020, doi: [10.3390/pharmaceutics12050480](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050480).
- [118] H. Cui, Y. Su, W. Wei, F. Xu, J. Gao, and W. Zhang, “How Microalgae is Effective in Oxygen Deficiency Aggravated Diseases? A Comprehensive Review of Literature,” 2022, Dove Medical Press Ltd. doi: [10.2147/IJN.S368763](https://doi.org/10.2147/IJN.S368763).
- [119] S. Hua et al., “Photosynthetic bacteria-based whole-cell inorganic-biohybrid system for multimodal enhanced tumor radiotherapy,” *J Nanobiotechnology*, vol. 22, no. 1, Dec. 2024, doi: [10.1186/s12951-024-02654-7](https://doi.org/10.1186/s12951-024-02654-7).
- [120] L. M. Stapleton et al., “Microfluidic encapsulation of photosynthetic cyanobacteria in hydrogel microparticles augments oxygen delivery to rescue ischemic myocardium,” *J Biosci Bioeng*, vol. 135, no. 6, pp. 493–499, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2023.03.001>.
- [121] Y. Zhu and Y. J. Woo, “Photosynthetic symbiotic therapeutics – An innovative, effective treatment for ischemic cardiovascular diseases,” *J Mol Cell Cardiol*, vol. 164, pp. 51–57, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.11.007>.
- [122] Z. Liu et al., “Systemic and local delivery of mesenchymal stem cells for heart renovation: Challenges and innovations,” *Eur J Pharmacol*, vol. 876, p. 173049, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173049>.
- [123] L. Lu, M. Liu, R. Sun, Y. Zheng, and P. Zhang, “Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments,” *Cell Biochem Biophys*, vol. 72, no. 3, pp. 865–867, 2015, doi: [10.1007/s12013-015-0553-4](https://doi.org/10.1007/s12013-015-0553-4).
- [124] K. M. Williams et al., “Safety of photosynthetic *Synechococcus elongatus* for in vivo cyanobacteria–mammalian symbiotic therapeutics,” *Microb Biotechnol*, vol. 13, no. 6, pp. 1780–1792, Nov. 2020, doi: [10.1111/1751-7915.13596](https://doi.org/10.1111/1751-7915.13596).
- [125] Y. Haraguchi, Y. Kagawa, K. Sakaguchi, K. Matsuura, T. Shimizu, and T. Okano, “Thicker three-dimensional tissue from a ‘symbiotic recycling system’ combining mammalian cells and algae,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 41594, 2017, doi: [10.1038/srep41594](https://doi.org/10.1038/srep41594).

- [126] T. Xu, C. Baicu, M. Aho, M. Zile, and T. Boland, "Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues," *Biofabrication*, vol. 1, no. 3, p. 035001, 2009, doi: 10.1088/1758-5082/1/3/035001.
- [127] T. Agarwal et al., "Recent advances in bioprinting technologies for engineering cardiac tissue," May 01, 2021, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.msec.2021.112057.
- [128] S. A. Aboushanab, A. H. El-Far, V. R. Narala, R. F. Ragab, and E. G. Kovaleva, "Potential therapeutic interventions of plant-derived isoflavones against acute lung injury," *Int Immunopharmacol*, vol. 101, p. 108204, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108204>.
- [129] A. Mackay and M. Al-Haddad, "Acute lung injury," *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, vol. 11, no. 11, pp. 487–489, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2010.08.003>.
- [130] H. Dombrowsky, M. Barrenschee, M. Kunze, and S. Uhlig, "Conserved responses to trichostatin A in rodent lungs exposed to endotoxin or stretch," *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 22, no. 6, pp. 593–602, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.005>.
- [131] J. Yu, X. Bi, B. Yu, and D. Chen, "Isoflavones: Anti-inflammatory benefit and possible caveats," Jun. 10, 2016, MDPI AG. doi: 10.3390/nu8060361.
- [132] S. Özugur, M. N. Chávez, R. Sanchez-Gonzalez, L. Kunz, J. Nickelsen, and H. Straka, "Green oxygen power plants in the brain rescue neuronal activity," *iScience*, vol. 24, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.isci.2021.103158.
- [133] J. Schneider et al., "Local oxygen homeostasis during various neuronal network activity states in the mouse hippocampus," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 39, no. 5, pp. 859–873, Nov. 2017, doi: 10.1177/0271678X17740091.
- [134] J. Liao et al., "Recent Advances in Targeted Nanotherapies for Ischemic Stroke," *Mol Pharm*, vol. 19, no. 9, pp. 3026–3041, Sep. 2022, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00383.
- [135] S. Özugur, L. Kunz, and H. Straka, "Relationship between oxygen consumption and neuronal activity in a defined neural circuit," *BMC Biol*, vol. 18, no. 1, Jul. 2020, doi: 10.1186/s12915-020-00811-6.
- [136] L. J. Voss, N. Whittle, O. Lamber, G. Envall, and J. Sleight, "Cerebrospinal fluid oxygen optimisation for rescue of metabolically challenged in vitro cortical brain tissue," *IBRO Rep*, vol. 9, pp. 302–309, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.ibror.2020.10.007.
- [137] J. Jägers, A. Wrobeln, and K. Ferenz, "Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology," *Pflugers Arch*, vol. 473, pp. 1–12, Feb. 2021, doi: 10.1007/s00424-020-02482-2.
- [138] A. I. Alayash, "Mechanisms of Toxicity and Modulation of Hemoglobin-based Oxygen Carriers," *Shock*, vol. 52, no. 1S, 2019, [Online]. Available:

[https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/mechanisms\\_of\\_toxicity\\_and\\_modulation\\_of.7.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/mechanisms_of_toxicity_and_modulation_of.7.aspx)

# ANEXO

# Terapia fotosintética como técnica innovadora en biomedicina

Jary Sharan Jimènez

Universidad Latina de Panamá  
Escuela de ingeniería Biomédica  
Ciudad de Panamá, Panamá  
jaryjs16@hotmail.com

ORCID: 0009-0005-8845-8765

Kevin Mottley

Escuela de ingeniería Biomédica  
Universidad Latina de Panamá  
Ciudad de Panamá, Panamá  
mottleykevin24@gmail.com

ORCID: 0009-0003-8221-3615

Dr. Diego Reginensi

Universidad Latina de Panamá  
Escuela de ingeniería Biomédica  
Ciudad de Panamá, Panamá  
mottleykevin24@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7709-1663

**Resumen—** Este artículo analiza la terapia fotosintética, que emplea organismos fotosintéticos tanto eucariotas como procariotas para generar oxígeno en tejidos hipóxicos. Se comparan sus resultados con métodos tradicionales, como los perfluorocarbonos y la hemoglobina artificial. Los estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que las cianobacterias liberan oxígeno de manera eficiente, sin generar respuestas inmunológicas adversas. En comparación, esta técnica es más sostenible y menos tóxica. La terapia fotosintética ofrece un enfoque innovador y prometedor para tratar la hipoxia en diversas áreas médicas, superando algunas limitaciones de los métodos actuales.

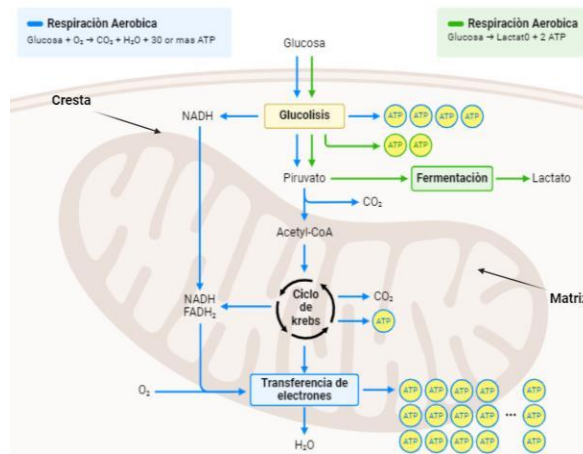
**Palabras claves —** Biocompatible, cianobacterias, fotosíntesis, hipoxia, organismos fotosintéticos, oxígeno, perfluorocarbono (PFC).

*Abstract – This article discusses photosynthetic therapy, which employs both eukaryotic and prokaryotic photosynthetic organisms to generate oxygen in hypoxic tissues. Their results are compared with traditional methods, such as perfluorocarbons and artificial hemoglobin. In vitro and in vivo studies show that cyanobacteria release oxygen efficiently, without generating adverse immune responses. In comparison, this technique is more sustainable and less toxic. Photosynthetic therapy offers an innovative and promising approach to treating hypoxia in various medical areas, overcoming some limitations of current methods.*

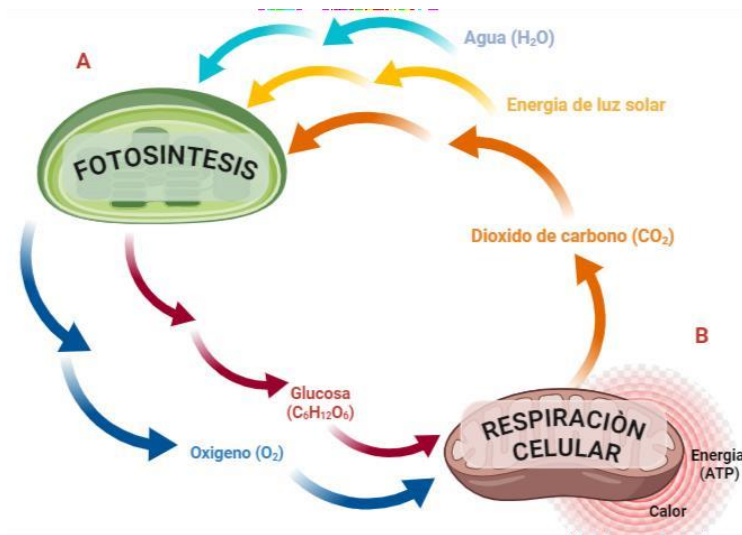
**Keywords –** biocompatible, cyanobacteria, hypoxia, photosynthesis, photosynthetic organisms, oxygen, perfluorocarbon (PFC).

## I. INTRODUCCIÓN

El mantenimiento de la homeostasis del oxígeno es esencial para la supervivencia celular y de los organismos [1] por ende, el oxígeno es una molécula vital [2] la cual participa de la viabilidad celular, el crecimiento, el metabolismo, la comunicación entre células [2], [3], [4], [5] hasta la respiración mitocondrial [6]. Durante la respiración celular el oxígeno tiene un papel importante en la respiración aeróbica porque junto con la glucosa generan energía, todo esto se lleva a cabo dentro de la mitocondria como se muestra en la figura 1. La mitocondria como fuente energía no solo la produce, sino que también participa en la diferenciación, señalización y muerte celular [7]. La respiración celular y la fotosíntesis son importantes en el ciclo de carbono como se muestra en la figura 2, lo que ayuda a regular el nivel atmosférico de oxígeno y dióxido de carbono. El oxígeno es de gran relevancia en el proceso de regeneración tisular y un intermediario importante en la cicatrización de heridas [5] dado que está implicado en la síntesis de colágeno, angiogénesis y epitelización [8], [9], [10], [11]. Varias patologías pueden causar degradación de los tejidos, incluida la mala irrigación sanguínea [12] lo que puede desarrollar enfermedades como problemas cardiovasculares, necrosis tisular hasta heridas crónicas [13]. En los tejidos sanos, el oxígeno es proporcionado por el sistema circulatorio [5]. La pérdida de flujo sanguíneo conduce, en ocasiones, a una necrosis tisular severa e incluso daño localizado a los microvasos a través de procedimientos quirúrgicos, diabetes, integridad de la vasculatura comprometida o enfermedad arterial periférica, puede llevar a la hipoxia y posterior desgaste funcional [9].



**Figura 1** – Esquema de la interacción de oxígeno con los procesos celulares. En donde el trifosfato de adenosina (ATP) es la moneda energética para la principal productora de energía del cuerpo, la mitocondria [14]. En su matriz ingresa el acetyl-CoA (la degradación del glucolisis) para que se realice el ciclo de Krebs, en paralelo se lleva a cabo la cadena de electrones en la cresta de la mitocondria gracias al aporte del oxígeno. El resultado de este proceso culmina en más de 30 moléculas de ATP lo que se traduce en energía y calor para las células.



**Figura 2** – Esquema del ciclo de carbono A) Cloroplastos en la fotosíntesis: El dióxido de carbono y agua reaccionan, usando energía lumínica, para producir glucosa y oxígeno. B) Mitocondria en la respiración celular: Glucosa y oxígeno reaccionan para producir dióxido de carbono, agua y energía (ATP).

Durante los últimos 20 años se ha empleado el uso de los organismos fotosintéticos por medio de la terapia fotosintética como fuente local y controlable de oxígeno [5] siendo una estrategia innovadora en el ámbito médico. Los datos biotecnológicos históricos sobre el uso de microalgas en ingeniería tisular se remontan a la población azteca en donde cosechaban *Artrospira Plantensis* para alimentarse [15]. Sin embargo, el primer estudio realizado para el tratamiento de la hipoxia tisular in vivo se reportó en 2012 en donde se utilizó una microalga fotosintética *Chlorella Vulgaris* en la cavidad peritoneal para suplementar el intercambio de gases en ratas con insuficiencia respiratoria [16]. Sin embargo, en el campo de la ingeniería tisular su uso se remonta al 2006, en donde se encapsularon células de islote pancreáticos de ratón combinados con *Chlorella Sonkiniana* resultando en el buen mantenimiento de la viabilidad celular [17]. Esto prueba que estos organismos son una estrategia prometedora para terapia respiratoria. Los estudios clínicos iniciales utilizaron parches de hidrogel con microalgas para tratar heridas crónicas, mostrando resultados prometedores en la cicatrización y regeneración tisular [18]. Estos avances abrieron nuevas

aplicaciones, como el uso de estas tecnologías en oncología, donde la hipoxia tumoral es un desafío significativo [1].

Esta terapia fotosintética ha surgido ante la necesidad de buscar formas para tratar las complicaciones generadas en pacientes que presentaban bajo suministro de oxígeno resultando en el desarrollo de hipoxia. La hipoxia se define como la falta de oxígeno en los tejidos [19] técnicamente, es cuando la presión parcial de oxígeno cae por debajo del 5% [20] puede causar daño celular o tisular dependiendo de la gravedad [21]. En condiciones de hipoxia significativa, se interrumpe la producción mitocondrial de ATP y fallan los sistemas de transporte de membrana dependientes de ATP [22]. Varias patologías pueden causar degradación en los tejidos, incluida la mala irrigación sanguínea que da como resultado el mal suministro de oxígeno a la herida [12]. Se produce en los tejidos y células humanas por diferentes afecciones incluyendo los trastornos pulmonares y los problemas cardíacos [23] hasta la incapacidad del cuerpo para utilizar el oxígeno de manera efectiva debido a daños en las células o tejidos. Se estima que alrededor del 50 al 60 % de los tumores

sólidos experimentan algún grado de hipoxia [24]. En el caso del cáncer de mamá se ha observado hasta el 90% de tumores puede tener regiones hipóxicas [25]. La capacidad de la terapia fotosintética para generar oxígeno in situ permite mitigar los efectos negativos de la hipoxia, mejorando así la regeneración tisular y ofreciendo un enfoque de gran interés para aplicaciones clínicas avanzadas [26].

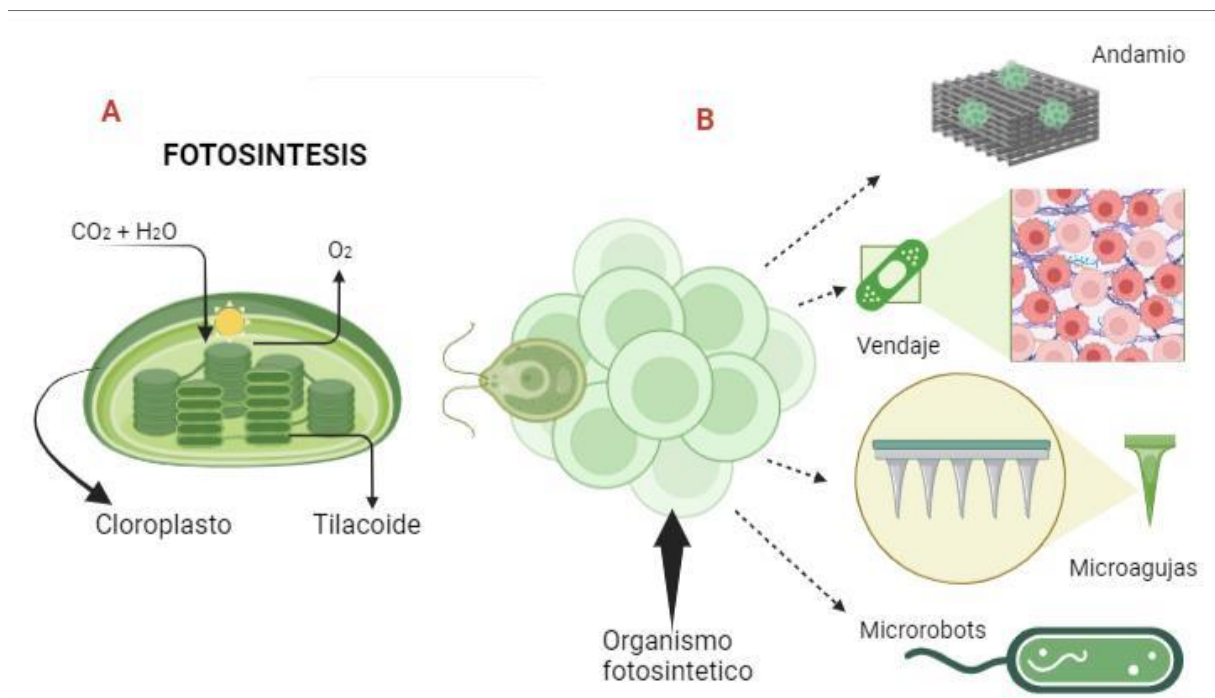
La terapia fotosintética ofrece una solución novedosa al generar oxígeno in situ, es decir, directamente en los tejidos afectados [27]. El mecanismo de producción de oxígeno fotosintético elegido por estos organismos implica la molécula de clorofila sensible a la luz para fijar el dióxido de carbono y el agua, y generar oxígeno como subproducto [17]. Este suministro continuo de oxígeno no solo mejora la regeneración tisular, sino que también facilita la cicatrización de heridas crónicas, como las úlceras por presión y las úlceras diabéticas, condiciones que, debido a la falta de oxigenación, son difíciles de tratar con métodos convencionales [24], [26]. La terapia fotosintética no solo se limita a la generación de oxígeno; su potencial para diversas aplicaciones biomédicas es extenso, incluyendo la regeneración de tejidos blandos y duros, y la preservación de órganos para trasplantes [28] hasta la reversión de las células tumorales contra varias modalidades terapéuticas [17].

Uno de los avances más notables en los últimos años ha sido la integración de microalgas y cianobacterias en sistemas biomédicos, como hidrogeles o apósitos [29], que al exponerse a la luz producen oxígeno de manera controlada. Estos organismos, como *Synechococcus elongatus* y *Chlorella vulgaris*, han demostrado ser efectivos para mejorar la oxigenación en modelos preclínicos, y su aplicación en áreas como la

medicina regenerativa y la preservación de órganos abre nuevas posibilidades en el tratamiento de la hipoxia [5], [19].

A pesar de los avances, aún existen retos importantes que la terapia fotosintética debe superar para su implementación a gran escala en la práctica clínica. Uno de los principales desafíos es la penetración de la luz en tejidos profundos, lo que limita la eficacia de la terapia en algunas aplicaciones [30]. Sin embargo, recientes avances en nanotecnología, como el desarrollo de nanopartículas fotosensibles, están ayudando a mejorar esta limitación, permitiendo que la terapia fotosintética se aplique de manera más eficiente y con mayor control [26]. Al mismo tiempo, se están investigando nuevos métodos para aumentar la biocompatibilidad de los organismos fotosintéticos y asegurar su funcionalidad a largo plazo sin causar respuestas inmunológicas adversas [19].

A partir de los efectos que surgen de la hipoxia, este artículo plantea una revisión sobre las aplicaciones de la terapia fotosintética que se utilizan en la actualidad para la generación de oxígeno in situ, comparando cada una de las fortalezas y debilidades que presentan los diferentes organismos fotosintéticos con el fin de plantear oportunidades de esta área en el campo de la medicina. En ese sentido, se plantea la interrogante ¿De qué manera la terapia fotosintética puede convertirse en una técnica innovadora en biomedicina?



**Figura 3 - A)** Producción de oxígeno: La fotosíntesis es un proceso mediante el cual, un organismo fotosintético como las microalgas convierten el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y agua (H<sub>2</sub>O) en oxígeno (O<sub>2</sub>) y glucosa, utilizando la luz como fuente de energía [12]. **B)** Organismo fotosintético resultante: Dado este proceso, se obtiene un organismo fotosintético el cual se utiliza como materia prima para diferentes aplicaciones en biomedicina.

## II. FORMAS ALTERNATIVAS DE GENERACIÓN DE OXÍGENO

Se define como generación de oxígeno al proceso mediante el cual se produce oxígeno, ya sea de manera natural o artificial, en este caso para el uso en medicina [31]. En biomedicina, este término se utiliza especialmente en el contexto de tecnologías y terapias que buscan

aumentar la concentración de oxígeno en tejidos afectados por hipoxia, utilizando métodos como la fotosíntesis de microorganismos para generar oxígeno in situ [17].

Anteriormente, se utilizaban las transfusiones de glóbulos rojos para garantizar la entrega inmediata de oxígeno a los órganos vitales y restaurar

el volumen circulatorio [31]. No obstante, las transfusiones pueden conllevar riesgos para los pacientes, por lo que han surgido alternativas como el transporte artificial de oxígeno. Este campo se divide en dos categorías principales: los sistemas basados en hemoglobina y los basados en PFC, cada uno con una alta capacidad para transportar oxígeno [31].

Los métodos actuales de oxigenación, como la oxigenoterapia y la terapia de oxígeno hiperbárico, han demostrado ser útiles en ciertas circunstancias, sin embargo, presentan limitaciones significativas. Estas técnicas a menudo no logran proporcionar un suministro continuo y adecuado de oxígeno a los tejidos afectados, y pueden conllevar riesgos asociados con la biosíntesis de compuestos oxidativos. Estas limitaciones subrayan la necesidad de alternativas más efectivas. Es en este contexto donde la terapia fotosintética puede marcar una diferencia crucial, proporcionando una solución innovadora para superar las barreras actuales y mejorar los resultados clínicos en condiciones relacionadas con la hipoxia [26].

## 2.1 PERFLUOROCARBONO

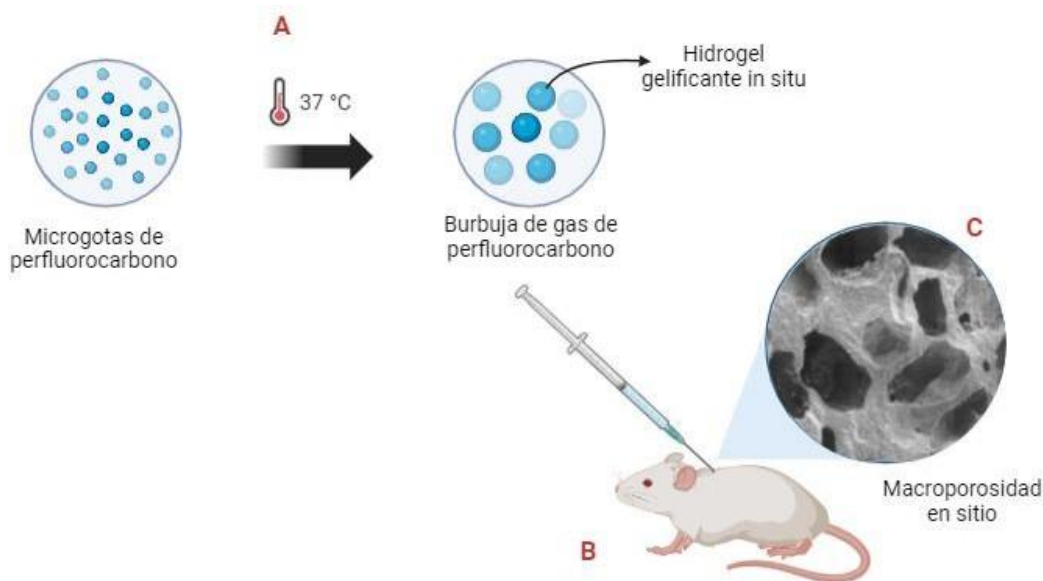
Los Perfluorocarbonos (PFC) son moléculas sintéticas químicamente inertes que poseen una gran afinidad por el oxígeno [28] está compuesta principalmente de carbono y flúor. Por otro lado, se pueden generar a partir de hidrocarburos mediante fluoración para sustituir los átomos de hidrogeno por flúor en donde como resultado se obtiene PFOB [32] un agente de contraste para imágenes médicas. Esta característica los convierte en candidatos ideales para el transporte de oxígeno. A diferencia de otros transportadores, los PFC disuelven el oxígeno en lugar de unirse a él, y su solubilidad es directamente proporcional a la presión parcial de oxígeno aplicada [28]. Se utiliza en la ventilación líquida parcial como una técnica de soporte ventilatorio donde los espacios de aire del pulmón se reemplazan por PFC líquido y luego con insuflados con oxígeno periódicamente [33]. Sin embargo, uno de los desafíos es la posibilidad de causar toxicidad por oxígeno en el sistema debido a la exposición de altas concentraciones [28].

Desde la década de 1960 se ha investigado el potencial de los PFC para la ventilación líquida y como agentes de suministro de oxígeno [34]. Se describió por primera vez su potencial como agentes transportadores de oxígeno en 1966 por Clark y Gollan con un estudio que demostró que los ratones pueden sobrevivir cuando se sumergen en una solución de PFC oxigenada [35]. Sin embargo, las primeras preparaciones de perfluorocarbono utilizado como sustituto sintético de la sangre se dieron hasta 1990 en Japón por Green Cross Corporation [36] el producto final se llamó Fluosol-DA y su administración fue dada para pacientes con sangrado gastrointestinal grave [37] cuya desventaja era producir efectos secundarios en el paciente.

El proceso de degradación de las PFC dentro del organismo conlleva varias horas y se distribuye por fases. La primera fase durante las primeras 24 horas, el PFC es eliminado de la circulación por el sistema fagocítico acumulándose en el hígado, el bazo y la médula ósea. En la segunda fase, que puede durar días o semanas, es eliminado del sistema endotelial a través de compartimentos lipídicos de la sangre hacia los pulmones [38]. En la última fase se describe síntomas similares a resfriado común o fiebre leve [39]. Los factores que afectan la vida media de los PFC es el tamaño de las gotas, el peso molecular, la activación del complemento y la especie animal [38].

Los PFC, son empleados como portadores de oxígeno en aplicaciones tanto in vitro como in vivo (Ver Figura 4). Estas moléculas no se metabolizan en el organismo y se excretan por exhalación, lo que las hace seguras para su uso en medicina regenerativa [40]. El oxígeno disuelto en los PFC se libera según las demandas metabólicas y la disponibilidad de oxígeno en los tejidos, proporcionando una fuente de oxígeno inmediata y eficiente. Se ideó una estrategia para el uso de las emulsiones de PFC de tamaño nanométrico para acumularse en tumores sólidos [41] contribuyendo a la radio sensibilización de los tejidos [42]. Los PFC no se mezclan en sistemas acuosos incluyendo los fluidos biológicos como el plasma, se deben combinar para su administración vascular y su uso en reactores biológicos [43].

Los PFC se utilizan con frecuencia para la mayoría de las modalidades de imágenes médicas como agente de contraste [32] llamados PFOB. Se han ideado otros coloides basados en PFC incluidas las nanopartículas y los andamios tanto orgánicos como inorgánicos [40] los cuales facilitan el transporte de cantidades importantes de oxígeno. A pesar de sus diversas aplicaciones los PFC puros no son adecuados para las inyecciones en el sistema vascular [40]. Como alternativa se crearon los transportadores de oxígeno basados en PFC (PFOC) que sí pueden ser suministrados vascularmente. Por otro lado, los PFC se combinan con otros compuestos para tratar diversas afecciones, en este caso las nanopartículas basadas en PFC derivadas de albumina, mencionada en la Tabla II, que cumplen con las demandas requeridas por un transportador de oxígeno artificial [44]. Otro método utilizado, el cual se menciona en la Tabla II, es la preparación de emulsiones de PFC la cual implica la dispersión de PFC en gotitas submicrónicas en una fase salina continua en presencia del surfactante [45]. A pesar de su adaptabilidad, los problemas con la fabricación y el desarrollo han hecho que se descontinúen en su mayoría [37].



**Figura 4:** Aplicación del PFC en biomedicina. **A)** Proceso de combinación para la creación de hidrogel inyectable, emulsiones de PFC no citotóxicas y de rápida evaporación se combinan con hidrogeles gelificantes in situ [46]. **B)** Se inyecta el hidrogel al ratón, en donde la generación de microporos puede ocurrir en paralelo a la gelificación a medida que el componente de PFC se evapora al calentarse a temperatura corporal. **C)** Macroporosidad resultante in situ, los macroporos pueden formarse a diferentes densidades dependiendo de la concentración de PFC sin inducir citotoxicidad o respuesta inflamatoria local o sistémica [46].

## 2.2 NANOPARTICULAS Y MICROBURBUJAS

Existen otras formas alternativas de liberación de oxígeno como son las micropartículas huecas, se cargan con oxígeno en condiciones hiperbáricas [2]. El oxígeno puede esparcirse fuera de ellos en donde depende de gran medida del espesor. Los gases de perfluorocarbono son esenciales para estabilizar las microburbujas inyectables por vía intravenosa [47]. Un ejemplo de las nanopartículas son las microburbujas de oxígeno, las cuales se han utilizado como agentes de contraste de ultrasonidos que ayuda a tratar sitios tumorales hipóxicos [48], [49] esto se debe a las diferencias de impedancia acústica entre órganos y tejidos. La mayoría de las nanopartículas / microburbujas se aplican por vía parental por el torrente sanguíneo [50].

Usualmente, el estabilizador o complemento (puede ser, lípidos, proteínas o fluorosurfante) y el tipo de PFC utilizado determinan las propiedades físicas de las gotitas de PFC, incluyendo el tamaño, la distribución, la carga superficial y la estabilidad [51]. En un estudio, se utilizaron nanoemulsiones de PFCE (Perfluoro-15-corona-5-éter) como un compuesto formador de núcleo en la segunda generación de PFC, manifestaron propiedades de contraste para resonancia magnética [52]. El 50% de estas nanogotas permanece en circulación por 2 horas después de una inyección sistémica [52].

Las microburbujas están formadas por huecos o cavidades esféricas rellenas de gas perfluorocarbonado [50]. Pueden medir entre 1 a 8  $\mu\text{m}$  y su estructura comprende un núcleo de gas que se encuentra envuelto en una capa un tanto flexible de proteína o polímero [53], [54]. Dichas microburbujas al ser sometidas a pulsos acústicos proveniente del transductor del ultrasonido, se experimentan oscilaciones volumétricas que hacen que las burbujas experimenten ondas de presión las cuales posteriormente producen un pulso acústico secundario detectable por el sistema de imagenología [50]. Las microburbujas rellenas de fármacos propulsadas por la aplicación del ultrasonido tienen el potencial de poder mover el tratamiento a lugares específicos [55] en donde solo se activan in situ [41]. Por otro lado, las microburbujas presentan limitaciones como el corto tiempo en circulación y el gran tamaño de las partículas afectando

la permeabilidad efectiva en el tumor y a su vez limitando su capacidad para cargar agentes terapéuticos [56].

## 2.3 HEMOGLOBINA ARTIFICIAL

Los esfuerzos para desarrollar alternativas a la sangre datan del siglo XVII con un éxito limitado [56]. A pesar de las muchas limitaciones continúa el esfuerzo para encontrar sustancias o alternativas sintéticas que puedan hacer frente a los desafíos de un transportador basado en hemoglobina que alcance a entregar oxígeno de manera eficiente a los tejidos sin toxicidad asociada [56]. Los transportadores de oxígeno artificiales producidos mediante modificaciones químicas o genéticas, y mediante encapsulación de Hb humana, animal o recombinante se denominan transportadores de oxígeno basados en Hb (HBOC), en donde todos producen utilizando Hb con un diámetro de 6,4 nm [57].

La hemoglobina (Hb) es una proteína globular que tiene una estructura cuaternaria con cuatro grupos hemo que están formados en anillos de porfirina con un átomo de hierro central que puede unirse al oxígeno [56]. Los glóbulos rojos son células bicóncavas de 8  $\mu\text{m}$  de diámetro llenas de Hb las cuales son biopartículas transportadoras de oxígeno que funcionan con la circulación sanguínea [57]. La hemoglobina artificial, utilizada como nanopartículas en forma de polímeros, actúa como transportadores artificiales de oxígeno. Este enfoque ha tenido diversas aplicaciones en la investigación biomédica para el desarrollo de nuevos tratamientos [58]. En el diseño de la hemoglobina artificial como se observa en la Tabla I, son utilizados materiales como proteínas recombinantes, materiales basados en hierro y polímeros sintéticos que mimetizan la estructura y función de la hemoglobina natural [59]. No obstante, uno de los retos es garantizar su estabilidad y funcionalidad a largo plazo.

La primera generación de sustitutos de la sangre que se produjo fueron los productos de hemoglobina libre de estromas (SFH) en donde se prepararon mediante la lisis de glóbulos rojos concentrados que formaban hemoglobina soluble [56]. La segunda generación era conjugada de hemoglobina-polioxi-etileno piridoxilados (PHPC) que se prepararon a

partir de la modificación química de SFH [60]. Actualmente no existe ningún sustituto de la sangre aprobado por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) debido a las toxicidades de estos agentes [56].

Los HBOC se clasifican por métodos de modificación, fuente de Hb y el tamaño molecular en cinco categorías: Hb reticulada, Hb polimerasa, Hb conjugada con polímero, Hb encapsulada, Hb regulada estructuralmente con polímero y cada Hb tiene un tamaño determinado por el método a utilizar [57].

### **2.3.1 Hb reticulada**

Anteriormente, se administraban Hb libres de estroma a humanos provocando efectos adversos en los sistemas cardiovasculares y renales [61]. Se desarrollaron Hb reticuladas para mejorar la estabilidad al prevenir la disociación en la circulación [57]. La Hb reticulada con diaspirina (DCLHb) tiene una estabilidad térmica mayor que la del agua, mostrando una afinidad por el oxígeno similar a los glóbulos rojos [57]. La vida media se extendió a 12 – 24 horas debido a la inhibición de la disociación de subunidades [62]. La primera DCLHb denominada HemAssist desarrollada por Baxter Corp fue el primero que avanzó a la fase III de ensayo clínicos, sin embargo, se suspendió en 1998 por el aumento de la mortalidad por los efectos hipertensivos y toxicidad miocárdica [63]. Por otro lado, se implementó una Hb reticulada mediante un enfoque de ingeniería genética, esta se le denominó Optro y entró en uso en 1990 pero se interrumpió su uso debido a efectos adversos cardiovasculares, muy similar al DCLHb [57], [63].

### **2.3.2 Hb polimerizada**

La Hb polimerizada (Poli-Hb) son producidas mediante la fijación de múltiples moléculas de Hb utilizando aldehídos biofuncionales o multifuncionales [57]. Se evaluaron tres tipos de Poli-Hb en estudios clínicos realizados entre 1990 y 2000 detallados a continuación: Polihemo, Hemolink y hemopure [64], [65], [66], [67]. Tanto el PolyHeme como el Hemolink son Hb humana polimerizada, pero utilizaban diferentes fijadores mientras que Hemopure es una Hb bovina polimerizada con glutaraldehído fue aprobada para su uso en Sudáfrica para la anemia aguda en 2001 y en Rusia en 2010 [57].

### **2.3.3 Hb conjugada con polímero**

Este tipo reduce la toxicidad de la Hb mediante la conjugación con polímeros altamente biocompatibles y no inmunogénicos como son el polietilenglicol y la albumina [57]. Una Hb combinada con polietilenglicol (PEG) denominada PHP tiene como componente principal de 5 a 6 polioxitileno unido a grupos amino de lisina en la superficie de la Hb [68]. El PHP se sometió a un estudio clínico de fase III para pacientes con shock distributivo en donde se probó que es un eliminador de óxido nítrico, no como transportador de oxígeno [57].

### **2.3.4 Hb encapsulada**

Estos tipos de Hb son producidos cuando se encapsulan moléculas de Hb intactas con polímeros sintéticos, polimerosomas o en liposomas que imitan estructuras celulares de los glóbulos rojos [57]. Se produjeron glóbulos rojos artificiales de dimensiones nanométricas utilizando un copolímero de polilactida-PEG degradable [69]. Los estudios *in vivo* de infusión en ratas demostraron que la protección de la membrana elimina la toxicidad de la Hb libre [57].

## **2.4 TERAPIA DE OXIGENO HIPERBARICO**

La terapia de oxígeno hiperbárica (TOHB) es una opción de tratamiento sistemático, en donde se le suministra oxígeno al paciente 100% de manera intermitente mientras se encuentra dentro de una cámara de tratamiento a una presión superior a una atmósfera [70], [71]. La TOHB

mejora el suministro de oxígeno en las heridas y por lo tanto agiliza la curación [12]. Sus mecanismos principales se basan en la generación intracelular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno [10]. Esta se administra con frecuencia en diversas situaciones clínicas [14], [72]. Puede ser utilizada en pie diabético, hipoxia del tejido en heridas, angiogénesis [72] incluidas la insuficiencia arterial y la enfermedad por descompresión [2]. En determinadas circunstancias, representa la única manera de tratamiento principal, mientras que otras es un complemento de las intervenciones quirúrgicas [73].

El primer uso documentado fue en 1662 por Henshaw, un médico británico, se colocó a los pacientes en un recipiente con aire presurizado [74]. Mas tarde, en 1872 Paul Bert, describió la base fisiológica del aire presurizado en el cuerpo humano, definiendo a su vez los efectos neurotóxicos de oxígeno en el cuerpo humano llamando así el efecto Paul Bert [75]. En la última conferencia europea de consenso sobre medicina hiperbárica se destacó su uso como tratamiento primario para algunas afecciones según su grado de evidencia moderado a alto [76].

El tratamiento se puede llevar a cabo en una cámara monoplaza o multiplaza, en el caso de monoplaza se aloja a un solo paciente y el paciente respira el oxígeno de ambiente de la cámara; mientras que la multiplaza pueden alojarse de dos a más personas y se presuriza con aire comprimido mientras los pacientes respiran oxígeno a través de las máscaras o tubos endotraqueales [73].

Los dos efectos secundarios más frecuentes son el barotrauma del oído medio (se presenta en el 2% de los pacientes) y claustrofobia [77].

En el cuidado de heridas, la TOHB se utiliza como complemento al tratamiento estándar, y los protocolos generalmente implican tratamientos con TOHB de 1 hora y media a dos horas por tratamiento durante 20 a 40 tratamientos [10] llegando incluso hasta 60 tratamientos [74].

## **2.5 TERAPIA TÓPICA DE OXIGENO**

La oxigenoterapia tópica (TOT) es la administración de oxígeno aplicado de manera tópica sobre el tejido lesionado mediante sistemas de difusión continua [78]. La TOT ha mejorado las deficiencias de la TOHB porque aumenta la presión parcial de oxígeno en el tejido de la herida [27]. Para ser una TOT eficaz, requiere que el oxígeno se difunda a través de la fase líquida o sólida del tejido y migre a las células deficientes en oxígeno [79].

Se clasifica en tres tipos de suministro físico de oxígeno detallan a continuación,

- Suministro continuo de oxígeno (CDO): aplican una difusión continua tópica de oxígeno puro no presurizado a través de tubos delgados sobre apósitos para heridas [78]. No presenta ningún riesgo de toxicidad sistemática por oxígeno y por esta razón, se puede administrar hasta que la herida este curada [80]. Desde el punto de vista clínico, Fisher Scientific fue uno de los primeros en utilizarlo en pacientes con úlceras por presión y úlceras cutáneas [81].
- Presión baja y constante en una cámara contenida: Suministran oxígeno en una bota de plástico simple que se coloca sobre la extremidad de la herida [78].
- Presurización y humidificación cíclica en una cámara contenida: aplica oxígeno puro presurizado cíclicamente dentro de una cámara de extremidades desechables conectada a un concentrador de oxígeno estacionario y se le puede agregar humedad de necesitarlo [78].

## **2.6 TERAPIA FOTODINAMICA**

La terapia fotodinámica (TFD) se basa fundamentalmente en la generación de oxígeno, a través de la excitación de un fotosensibilizador de modo que las células objetivo sean destruidas [57]. Su primera aplicación preclínica data del 1900, en donde Raab señaló la dependencia de la luz y la necesidad de que la luz sea de longitudes de onda que fueran absorbidas por tinte sensibilizador [82] [57]. Posteriormente se acuñó el término "Fotodinámica" por el Dr. Von Tappeiner, basándose en la fotosensibilización [57]. Después de 70 años del estudio de Raab, se reconoció el verdadero potencial de las PDF en aplicaciones terapéuticas contra tejidos tumorales [57]. La TFD ha despertado un gran interés en los últimos años debido a su alta selectividad espacial-temporal, mínimamente invasiva y baja toxicidad sistémica [83].

La TFD es un método común de terapia tumoral local que utiliza fotosensibilizantes como el cloro e6 (Ce6) o microalgas para convertir la energía luminosa en oxígeno [57] en donde las células cancerosas absorben los fotosensibilizadores. Requiere principalmente tres componentes para funcionar: fotosensibilizador, luz y oxígeno [72] [57]. Estas comprenden dos etapas de tratamiento, la primera se basa en la excitación del fotosensibilizador, ya que ellos se encuentran inactivos antes de ser expuestos [57]. La segunda etapa se basa en la combinación del fotosensibilizador activo con la energía lumínica y el oxígeno para destruir las células tumorales después de encender la luz [84].

La TFD ha sido la tecnología que mejor se adaptó al tratamiento de tumores superficiales resaltando sus ventajas de selectividad alta [85]. Las TFD dirigidas al tumor se divide en dos grupos, la focalización pasiva y la focalización activa, en donde, la pasiva se beneficia de las diferencias morfológicas y fisiológicas entre los tejidos normales y los tumorales para lograr focalizar selectivamente el tumor, así como el fotosensibilizador acumulado [85]. Por otro lado, la focalización activa puede detectar los receptores de superficie que expresan las células tumorales [[86].

Se tienen algunos estudios en donde se ha combinado la terapia fotodinámica con cirugía guiada por imágenes para tratar el cáncer de próstata [87]. También tiene potencial de aumentar la inmunidad antitumoral cuando se combina con inmunoterapia [88]. Sus principales limitaciones relacionadas con la luz y la oxigenación celular [89].

## 2.7 ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS

Los sistemas simbióticos, por otro lado, implican una interacción estrecha entre diferentes especies [32]. La fotosimbiosis (una forma específica de simbiosis) se refiere a la relación mutualista entre huésped heterotrófico y un socio fotosintético, generalmente microalgas fotoautotróficas, que suministran productos fotosintéticos como oxígeno y glucosa [89]. En un entorno médico, estas bacterias pueden ser utilizadas para generar oxígeno directamente en el sitio de la herida o en órganos trasplantados, mejorando la viabilidad y la recuperación de tejidos afectados [90]. Este enfoque ha demostrado ser prometedor en estudios preclínicos, donde la fotosíntesis in situ ha ayudado a restaurar los niveles de oxígeno en tejidos hipoxémicos [91].

Los biomateriales fotosintéticos utilizados para la generación de oxígeno representan una oportunidad para el tratamiento de la isquemia tisular y la hipoxia. Estos biomateriales convierten el dióxido de carbono y agua en oxígeno y glucosa utilizando la luz como fuente de energía. Aunado a esto, se desarrollan simbiosis entre cianobacterias y otras algas fotoautotróficas y células heterotróficas.

Dentro de los organismos fotosintéticos, encontramos a *Chlorella*, *Chlorella pyrenoidosa* y *Chlorella vulgaris*, que son algas verdes unicelulares pertenecientes al grupo de los eucariotas, y que funcionan con longitudes de onda de 600-700 nm, 635 nm y 660 nm [2] respectivamente. Por otro lado, en el grupo de las procariotas se incluyen

varias especies de *Synechococcus elongatus*, una cianobacteria. Estas especies funcionan con longitudes de onda de 980 nm y 660 nm para *S. elongatus PCC 7942*, 660 nm para *S. elongatus PCC 7943*, y 640 nm para *S. elongatus UTEX 2973* [92]. Estos organismos han sido utilizados en estudios para la generación de oxígeno y en terapias fotodinámicas, aprovechando su capacidad fotosintética bajo diversas condiciones lumínicas.

Las microalgas pueden producir oxígeno mediante la fotosíntesis de 10 a 50 veces más que las plantas terrestres [40]. Un ejemplo relevante es el uso de *Chlorella vulgaris* en terapias para mejorar la viabilidad de órganos trasplantados y tejidos injertados. Este enfoque no solo mejora la oxigenación, sino que también contribuye a la homeostasis metabólica del tejido afectado [32]. Las microalgas fotosintéticas, como *Chlorella sorokiniana*, han sido utilizadas para suministrar oxígeno a tejidos biofabricados, mejorando la función celular. Un estudio pionero encapsuló islas pancreáticas de ratón juntos con *C. sorokiniana* en alginato, demostrando que las microalgas podían suministrar suficiente oxígeno bajo condiciones de iluminación, mejorando la secreción de insulina [40]. Este enfoque tiene un gran potencial para aplicaciones futuras en la regeneración de tejidos.

Otro organismo fotosintético utilizado son las cianobacterias, los cuales son microorganismos procariotas que están presentes en casi todos los rincones de los hábitats vivos, especialmente en ambientes marinos o de agua dulce [30]. Las cianobacterias son fundamentales en la producción de oxígeno y la conversión de carbono mediante la fotosíntesis. Durante este proceso, capturan energía solar y la transforman en energía química, almacenada en metabolitos como carbohidratos, proteínas, lípidos y pigmentos [29]. Estos microorganismos sintetizan y acumulan nutrientes de alto valor con una mínima dependencia de recursos externos [24]. Un ejemplo de su aplicación como podemos ver en la Tabla V, fue en un estudio donde se utilizó *Synechococcus elongatus*, el cual se encargaba de absorber el CO<sub>2</sub> derivado de los cardiomiocitos liberando a su vez nuevo oxígeno para el metabolismo aeróbico. En otro estudio que se menciona en la Tabla III se obtuvo una aceleración en la formación de tejido de granulación mediante el uso de parches de oxígeno fotosintético para el tratamiento de úlceras por presión.

La innovación de la terapia fotosintética se basa en el uso de organismos fotosintéticos que generan oxígeno de manera natural. Durante la fotosíntesis, estos organismos capturan la luz solar y convierten el dióxido de carbono en oxígeno, un recurso esencial en el tratamiento de condiciones donde la falta del mismo compromete la salud de los tejidos [17]. Este mecanismo abre nuevas posibilidades en tratamientos médicos, ofreciendo un suministro continuo y controlado de oxígeno, lo que podrá transformar el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hipoxia [26].

El uso de microorganismos fotosintéticos en medicina es una necesidad, estos organismos no solo pueden mejorar los resultados clínicos, sino que también presentan ventajas como la reducción de complicaciones y costos en comparación con las técnicas actuales [26]. Esta innovación no se limita solo a la generación de oxígeno; su potencial para diversas aplicaciones biomédicas es extenso, abarcando desde la curación de heridas crónicas hasta la preservación de órganos para trasplantes [26].

La integración de organismos fotosintéticos en la medicina representa una solución revolucionaria para los problemas de oxigenación convencional. A través de la fotosíntesis, estos organismos absorben el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en el área de interés y suministran oxígeno directamente según la necesidad, mejorando así la cicatrización y la regeneración de tejidos [91]. El uso de organismos fotosintéticos en medicina comenzó con la identificación de microalgas y cianobacterias capaces de generar oxígeno de manera eficiente. Estas especies, como *Chlorella vulgaris* y *Synechococcus elongatus*, se emplearon en

experimentos iniciales que demostraron su potencial para mejorar la oxigenación en contextos clínicos, especialmente en situaciones de hipoxia [93].

El primer estudio realizado para el tratamiento de la hipoxia tisular in vivo se reportó en 2012 [16], en donde se utilizó la microalga *Spirulina Plantesis* (SP) para tratar la insuficiencia respiratoria en ratones con metástasis pulmonares en cáncer de mama. El sistema SP@DOX (doxorubicina) se administró por inyección intravenosa, y debido a la forma espiral y el tamaño micrométrico de la *Spirulina*, pudo ser capturado fácilmente por los capilares pulmonares, lo que permitió una

focalización pasiva del fármaco hacia los pulmones. Los resultados indicaron que este sistema presentó una excelente capacidad terapéutica dirigida para el tratamiento de las metástasis pulmonares del cáncer de mama en los ratones. Esto prueba que estos organismos son una estrategia prometedora para terapia respiratoria. Con el tiempo, la ingeniería genética permitió optimizar estos organismos, mejorando su eficiencia y adaptabilidad en el cuerpo humano [94]. Se ha avanzado en estudios clínicos iniciales utilizando parches de hidrogel con microalgas para tratar heridas crónicas, mostrando resultados prometedores en la cicatrización y regeneración tisular [17].

TABLA I. COMPARACIÓN DE MÉTODOS TRADICIONALES Y ALTERNATIVOS PARA LA GENERACIÓN DE OXIGENO EN MEDICINA				
Método	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Perfluorocarbonos	Moléculas sintéticas con alta afinidad por el oxígeno, usadas como portadores de oxígeno.	Alta capacidad de transporte de oxígeno, sin necesidad de hemoglobina.	Potencial toxicidad por oxígeno y difícil administración.	[2] [3]
Hemoglobina Artificial	Nanopartículas diseñadas para imitar la función de la hemoglobina natural.	Sustituto potencial para transfusiones, sin riesgo de infecciones.	Desafíos en la estabilidad y funcionalidad a largo plazo.	[4]
Transfusión de Glóbulos Rojos	Transfusión de sangre para suministrar oxígeno a tejidos y restaurar el volumen circulante.	Inmediata disponibilidad de oxígeno.	Riesgo de reacciones inmunológicas y transmisión de infecciones.	[1]
Nanopartículas y microburbujas	Son utilizados como agentes de contraste de ultrasonidos que ayudan a tratar sitios tumorales hipóxicos	-Sitúan el tratamiento a un lugar específico. -Solo se activan en sitio.	-Corto tiempo de circulación. -Partículas de gran tamaño afectando la permeabilidad del tumor.	[49] [50] [54]
Terapia de oxígeno hiperbárico	Generación intracelular de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno	-Mejora el suministro de oxígeno. -Agiliza la curación	-El 2% de los pacientes presentaron barotrauma. -Claustrofobia por el tamaño de la cámara.	[21], [72], [76]
Terapia tópica de oxígeno	Administra oxígeno tópico sobre el tejido lesionado mediante sistemas de difusión continua.	Mejora los resultados de la TOHB llevando oxígeno a los tejidos de manera más efectiva.	Se enfoca en heridas artificiales porque no puede tratar tejidos profundos.	[27][78][79]
Terapia Fotodinámica	Es un método común de terapia tumoral local que utiliza fotosensibilizantes como el cloro e6 (Ce6) o microalgas para convertir la energía luminosa en oxígeno	-Complemento con tratamientos existentes para el cáncer -Selectividad especial -Mínimamente invasivo -Baja toxicidad	-Limitaciones de la energía lumínica al penetrar los tejidos -Falta oxigenación celular.	[87], [88], [95]
Organismos Fotosintéticos	Microalgas y cianobacterias que producen oxígeno a través de la fotosíntesis.	Producción continua de oxígeno, reduce la hipoxia local.	Dependencia de la luz para la fotosíntesis, control biológico.	[5]

El método tradicional de transfusión de glóbulos rojos brinda una respuesta rápida, pero tiene sus limitaciones por ello se han creado otros métodos alternativos de suministro de oxígeno a los tejidos, dichos métodos se desglosan en la **Tabla I** en donde se describen y se comparan las ventajas y desventajas de los resultados obtenidos.

### III. TERAPIA FOTOSINTÉTICA CUTÁNEA

La terapia fotosintética cutánea es una técnica innovadora que utiliza organismos fotosintéticos, como microalgas y cianobacterias, para favorecer la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos en lesiones crónicas como se expresa en la figura 5. Estos organismos producen oxígeno al estar expuestos a la luz, lo cual resulta particularmente útil en el tratamiento de heridas con hipoxia persistente, como úlceras diabéticas y escaras [26], [27]. Al generar oxígeno de forma local, estos organismos mejoran notablemente el proceso de cicatrización,

el cual, en condiciones normales, se ve afectado por la falta de oxígeno [96].

Uno de los usos más relevantes de esta técnica es su aplicación en la regeneración de tejidos y en la cicatrización de heridas crónicas. En pacientes con enfermedades como la diabetes, la hipoxia es un factor clave que retrasa la curación. En estos casos, los hidrogeles fotosintéticos, que contienen cianobacterias o microalgas, han demostrado ser eficaces para mejorar la cicatrización al proporcionar oxígeno de forma continua en la zona afectada [97].

Recientemente se demostró que el uso de hidrogeles fotosintéticos en heridas crónicas aceleró de manera significativa el proceso de curación, disminuyó la inflamación y promovió la formación de vasos sanguíneos, lo cual mejoró el flujo de sangre en la zona dañada [46]. Este hallazgo es especialmente relevante en el caso de las úlceras diabéticas, donde la hipoxia local no solo dificulta la cicatrización, sino que también incrementa el riesgo de infecciones [90].

Otro aspecto prometedor de la terapia fotosintética es su posible combinación con otras terapias regenerativas, como las terapias con células madre o la terapia génica, para optimizar los resultados clínicos en la reparación de tejidos [16]. El oxígeno suministrado por los organismos fotosintéticos puede favorecer la proliferación y viabilidad de las células madre, acelerando la reparación de los tejidos dañados.

Asimismo, se han desarrollado parches y apósitos con microalgas que generan oxígeno cuando son expuestos a la luz (ver Figura 3). Estos dispositivos no solo oxigenan el tejido, sino que también favorecen la formación de nuevos vasos sanguíneos y la reepitelización, lo que los convierte en una solución innovadora y eficaz para el tratamiento de heridas difíciles [98].

Las heridas crónicas, como las úlceras venosas, las úlceras por presión y las del pie diabético, son un desafío en la práctica médica debido a la hipoxia local que obstaculiza la curación adecuada [99]. Estudios recientes han explorado el uso de parches de hidrogel fotosintético cargados con microalgas, como *Chlorella vulgaris*, para aumentar la oxigenación en estos casos y promover la curación de heridas crónicas [100]. En uno de estos estudios, se observó que un parche con *Chlorella vulgaris* mejoró significativamente la formación de vasos sanguíneos y aceleró la regeneración de la piel en comparación con los tratamientos convencionales [101].

La integración de cianobacterias en estructuras biomédicas ha abierto nuevas posibilidades para la ingeniería de tejidos. Estas estructuras permiten crear tejidos oxigenados, mejorando la viabilidad de trasplantes

y la regeneración de órganos. Este enfoque ha sido especialmente efectivo en la regeneración de piel en injertos cardíacos, donde la oxigenación es crucial para el éxito del tratamiento [102].

Entre las innovaciones más recientes se encuentran las suturas fotosintéticas, que incluyen organismos como *Chlamydomonas reinhardtii* para generar oxígeno en la herida [13]. Estas suturas, además de proporcionar soporte mecánico, liberan oxígeno de forma continua, mejorando el ambiente de la herida y acelerando la regeneración del tejido. Los resultados obtenidos en estudios preclínicos son prometedores, sugiriendo que estas aplicaciones podrían ser muy útiles en casos donde los métodos tradicionales no logran una cicatrización adecuada [27].

También se han desarrollado hidrogeles con microalgas sensibles al pH, que no solo liberan oxígeno de manera controlada, sino que también responden a cambios en el ambiente ácido de las heridas crónicas, adaptándose a las necesidades específicas de cada caso. Estos hidrogeles ayudan a estabilizar el pH del entorno de la herida, favoreciendo la cicatrización [103]. Además, la combinación de estos hidrogeles con otras terapias avanzadas, como la fotodinámica, podría transformar el tratamiento de heridas crónicas complejas, especialmente en pacientes con enfermedades metabólicas como la diabetes [104], [105].

## ESTUDIOS REALIZADOS

Si bien hasta ahora hemos visto el potencial que tiene la terapia fotosintética, o en su defecto el uso de organismos fotosintéticos para tratamientos cutáneos, es importante también estudiar y resaltar los estudios que se han realizado hasta la fecha que nos sirven para recopilar los datos y analizar los resultados obtenidos. El primer ensayo clínico se realizó en el Hospital del Salvador en Santiago de Chile, en el mismo se trató a una paciente de 56 años con una contractura cicatricial en la fosa cubital, la cual limitaba significativamente la extensión de su codo y afectaba su calidad de vida. La intervención comenzó con la resección completa de la cicatriz, lo que generó una herida de espesor completo de aproximadamente 134 cm<sup>2</sup>. El tratamiento consistió en dos procedimientos quirúrgicos. Primero, se implantó un andamio fotosintético en la zona afectada. Este andamio estaba compuesto por parches de 25 cm<sup>2</sup> del **Integra® Dermal Regeneration Template** sembrados con microalgas *Chlamydomonas reinhardtii*, las cuales

producen oxígeno al ser estimuladas mediante iluminación con un dispositivo LED diseñado específicamente para este propósito [106].

El andamio fotosintético se iluminó durante 7 días continuos para asegurar la producción local de oxígeno, lo que facilitó la integración del andamio al lecho de la herida. Durante este período, se realizó un monitoreo clínico exhaustivo, evaluando los signos vitales, las condiciones de la herida y la ausencia de infecciones o inflamación [106]. El sistema de iluminación fue retirado tras los 7 días, y el paciente fue dado de alta con seguimiento ambulatorio hasta la segunda cirugía.

Tres semanas después de la implantación del andamio, se realizó un autoinjerto dérmico para cubrir el área tratada. **El injerto fue obtenido del muslo de la paciente y se fijó sobre el andamio utilizando suturas de nylon no absorbible. Posteriormente, se aplicó una terapia de presión negativa en la zona injertada para facilitar la integración del injerto al tejido subyacente** [106].

El seguimiento de la paciente se extendió durante 17 meses. **Los resultados mostraron una mejora significativa en la funcionalidad del codo, con la restauración casi completa de la extensión, así como una mejora estética y funcional en la zona tratada** [106]. La paciente, que inicialmente solo podía extender el codo hasta 20° desde la extensión completa, recuperó la capacidad de extender completamente el brazo por primera vez desde la infancia. Además, se evaluaron parámetros como la hidratación, la pérdida de agua transepidérmica y la elasticidad de la piel regenerada [106]. La terapia de masaje con vacío, aplicada 16 meses después de la cirugía inicial, mejoró la flexibilidad y elasticidad de la piel tratada, alcanzando valores similares a los de la piel sana de su otro brazo.

Este estudio demostró que el uso de andamios fotosintéticos no solo es seguro a largo plazo, sino que también permite una integración exitosa del autoinjerto y una recuperación funcional significativa sin efectos adversos locales o sistémicos.

El siguiente estudio a mencionar se realizó en marzo de 2020 y fue publicado en la revista "Frontiers in Bioengineering and Biotechnology". Consiste en la evaluación de un sistema de terapia foto-oxígeno-dinámica (PODT) utilizando la cianobacteria *Synechococcus 2973* (S. 2973) en células tumorales 4T1, que son una línea celular de cáncer de mama derivada de ratones BALB/c. El procedimiento involucró la inyección de S. 2973 en los ratones, seguida de la exposición a irradiación láser para observar su capacidad de generar oxígeno disuelto y su efecto en la actividad celular. Los resultados fueron prometedores, mostrando una inhibición casi del 100% en el crecimiento de los tumores 4T1, con baja citotoxicidad y escasos efectos secundarios en los ratones sanos, lo que sugiere que esta estrategia podría ser efectiva para tratar tumores resistentes a la hipoxia. La combinación de S. 2973 con la terapia fotodinámica (PDT) tuvo efectos significativos en las células tumorales 4T1, aumentando la tasa de apoptosis de aproximadamente 22% a un 56% tras la irradiación secuencial con láser de 640 nm y 808 nm. Además, esta combinación mejoró la generación de oxígeno y redujo la hipoxia en el microambiente tumoral, lo que contribuyó a la eficacia del tratamiento. En general, la combinación demostró ser más efectiva que la PDT basada solo en el uso de indocianina verde (ICG).

### Aplicaciones futuras: preservación de órganos y trasplantes

Otra área de potencial impacto es la preservación de órganos para trasplantes. Actualmente, la mayoría de los órganos se conservan en soluciones frías, lo que reduce la demanda de oxígeno y ralentiza el metabolismo. Sin embargo, este método tiene un límite de tiempo antes de que los tejidos comiencen a dañarse por la falta de oxígeno [16]. La inclusión de microorganismos fotosintéticos en los órganos durante su preservación podría extender significativamente el tiempo disponible al generar oxígeno de manera controlada [107].

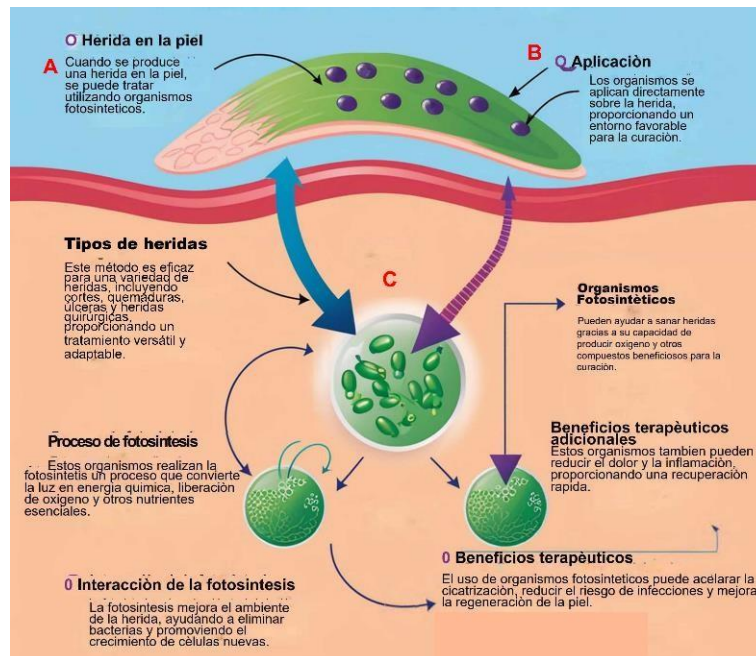
Estudios preclínicos han demostrado que el uso de organismos fotosintéticos en hígados y riñones antes del trasplante puede reducir el daño causado por la falta de oxígeno y mejorar la viabilidad del órgano trasplantado [108]. Este avance podría mejorar los resultados en trasplantes de órganos, disminuyendo el riesgo de rechazo y aumentando la supervivencia a largo plazo del injerto [28].

Por último, la terapia fotosintética también podría aplicarse en trasplantes más complejos, como injertos de piel en quemaduras graves, donde la falta de oxígeno es un obstáculo importante para la integración y supervivencia del injerto [89]. La capacidad de estos microorganismos para generar

oxígeno en entornos hipóxicos podría mejorar la integración del injerto y reducir las complicaciones postoperatorias.

TABLA II. APLICACIONES DE ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS EN BIOMEDICINA				
Tipo de Lesión Cutánea	Organismo Fotosintético Utilizado	Método de Aplicación	Resultados Clínicos	Ref
Úlceras diabéticas crónicas	Chlorella vulgaris	Parche de hidrogel fotosintético	Mejora significativa en la angiogénesis y reepitelización	[12]
Heridas crónicas (general)	Chlamydomonas reinhardtii	Suturas fotosintéticas	Suministro continuo de oxígeno, mejorando el entorno de cicatrización	[28], [29]
Úlceras por presión	Synechococcus elongatus	Parche de oxígeno fotosintético	Aceleración de la formación de tejido de granulación	[12]

**Tabla II.** Resumen de aplicaciones clínicas de la terapia fotosintética cutánea en diferentes tipos de lesiones cutáneas, destacando los organismos fotosintéticos utilizados y los resultados observados.



**Figura 5:** Aplicaciones de la terapia fotosintética. **A)** Herida de la piel: al producirse una herida en la piel se puede tratar utilizando organismos fotosintéticos; **B)** Aplicación: Los organismos adheridos al andamio se aplican directamente sobre la herida. **C)** Estas ingresan a través de la matriz extracelular y se liberan moléculas recombinantes y oxígeno como factores de crecimiento, acelerando la cicatrización, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

#### IV. TERAPIA FOTOSINTÉTICA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

##### A. Cáncer

La hipoxia local en los tumores es un impedimento grave para las terapias contra el cáncer, lo que lleva a una efectividad muy reducida, particularmente para la radioterapia (RT) [109].

Las células tumorales pueden aumentar su resistencia a la quimioterapia o radioterapia debido a la hipoxia, por consiguiente, es de gran importancia mejorar la eficiencia de la terapia dirigida a la hipoxia en células tumorales [110]. Es por esto que la terapia fotosintética es funcional para el tratamiento del cáncer ya que ayuda a oxigenar las células tumorales [111]. La oxigenación dada por los microorganismos fotosintéticos puede aliviar la hipoxia en tumores sólidos mejorando así

la eficacia de la radioterapia [109]. Los organismos fotosintéticos tienen diversas aplicaciones en el tratamiento del cáncer como se detalla en la Tabla IV, en donde se mencionan los estudios que especifican el tipo de cáncer que puede ser tratado [90]. Las cianobacterias, por ejemplo, como la *Synechococcus elongatus* (*S. elongatus*) puede ser utilizada para aumentar los niveles de oxígeno en microambientes tumorales, mejorando la sensibilidad del tumor a la radiación [112]. Por otro lado, con la *Spirulina Plantensis* (*S. Plantensis*) se crearon robots magnéticos para dirigirse a las células tumorales como se muestran en la Figura 5, demostrando una eficacia terapéutica sinérgica para múltiples células tumorales [90]. A diferencia de otros portadores, los microrobots pueden administrar mejor los agentes terapéuticos en las zonas más profundas de la herida [27].

Al igual que su uso en la regeneración tisular, la terapia fotosintética ha mostrado un potencial considerable en el tratamiento del cáncer. *Chlorella vulgaris* (*C. Vulgaris*), con su alta concentración de clorofila y rápida tasa de crecimiento, se ha propuesto como un sistema generador de oxígeno para mejorar la eficacia de la radioterapia y la terapia fotodinámica en tumores, como se describe en la Tabla IV [46]. La hipoxia tumoral es uno de los principales factores que limitan la efectividad de estos tratamientos; al aumentar la oxigenación del tumor, se mejora la sensibilidad del tejido maligno a la radiación y la luz, lo que puede llevar a resultados terapéuticos más favorables. Aunque este enfoque aún está en fases preclínicas, los resultados preliminares sugieren que podría convertirse en un complemento clave en los tratamientos oncológicos, especialmente en tumores resistentes.

Se ideó un método innovador para vencer la hipoxia tumoral mediante la generación de O<sub>2</sub> en sitio utilizando un sistema fotosintético natural basado en la microalga *C. Vulgaris*, con la cual se diseñó la membrana de los glóbulos rojos para modificar la superficie del alga para poder reducir la captación de macrófagos y a su vez la eliminación del alga [109]. Las algas al estar inducidas a la luz roja realizan una mayor actividad fotosintética que con la luz natural [109]. Se inyectó el alga modificada por intravenosa a ratones con tumores subcutáneos en donde se retiran del cuerpo por la vía renal o hepatobiliar [109]. Resulto tener varios avances prometedores que se utilizó para investigar aplicaciones en otros tipos de Cáncer como las células tumorales de mama y de ovario [109]. Este mismo producto se probó combinado con otra técnica de generación de oxígeno como es la TFD y la radioterapia en ratones inyectados con células de cáncer de mama, seguido a la exposición de la luz roja [113], [114]. Esta combinación dio como resultado en la irradiación total del tumor, lo que indica que es funcional [109], [113], esto permite erradicar la hipoxia tumoral mejorando la calidad de vida del paciente [114].

Estos hallazgos señalan que las algas modificadas pueden sensibilizar la radioterapia y trabajar en conjunto con otras formas de generación de oxígeno *in vivo* e inhibir el crecimiento de células tumorales e inducir la muerte celular [109]. Se practico el mismo procedimiento con TFD pero

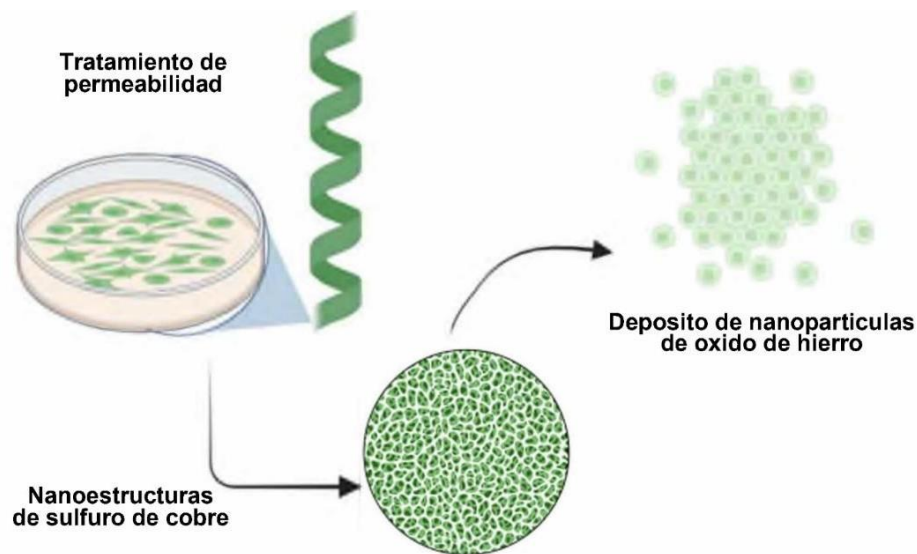
utilizando otro tipo de microorganismo, la cianobacteria modificada *S. elongatus* sin irradiación exógena ayudado de un emisor de luz azul [115] en donde su respuesta la generación de oxígeno permitiendo mejor penetración a tejidos profundos.

Por otro lado, Se estudio la producción de oxígeno por *C-Gel* (mezcla entre *C. Vulgaris* y alginato de sodio) con necesidad de iluminación y el volumen de PFC para manejar oxígeno, en donde el productor del oxígeno sería el alga para el alivio de la hipoxia mientras el PFC recolecta oxígeno y enriquece su concentración alrededor de fotosensibilizador [116], en donde el tratamiento permitió activar la respuesta inmune del cuerpo.

Se diseñó un sistema híbrido bioinspirado en administración de fármacos multifuncional para suministrar agentes quimioterapéuticos a los sitios tumorales utilizando una Diatomea [117]. Mientras tanto, vitamina B12 se unía a la superficie de la diatomea para poder unirse a las células de cáncer colorrectal en donde pueden reconocer las células del tumor y realizar la quimioterapia siguiendo el láser [118]. En ese sentido, permite reducir la dosis de fármacos orales para disminuir los efectos secundarios causados por el tratamiento.

Además, se diseñó un sistema biohíbrido inorgánico de células completas basados en *S. Plantesis* acompañada con nanoagrupaciones o nanoclusters de oro, eso hizo que se sensibilizara la radioterapia produciendo oxígeno esto se comprobó al revisar *ex vivo* los órganos tratados se reveló una captación tumoral efectiva [119]. Se excretó por degradación rápida por medio de los riñones.

Se demuestra que la capacidad de los organismos fotosintéticos para generar oxígeno, destacando a la *C. Vulgaris* por su alto contenido de clorofila y permite la fotosíntesis en un rango específico de longitud de onda [109] esto se aplica para diferentes formas de tratamiento e incorporando biomateriales para el flujo de aire llegue de forma correcto a los tejidos.



**Figura 6:** Ilustración esquemática de la plantilla de *S. plantesis* que es cargada por nanoestructuras de sulfuro de cobre que luego se le agregaran nanopartículas de oxido de hierro para la creación de microrobots biohíbridos capaces de tratar el cáncer de ovarios por su mínimo tamaño y biocompatibilidad, este estudio de detalla en la Tabla III.

TABLA III. APLICACIONES CLINICAS DE ORGANISMOS FOTOSINTETICOS EN TRATAMIENTOS PARA EL CANCER						
Estudio	Organismo fotosintético utilizado	Órgano	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.

Microrobots biohíbrido	Spirulina Plantesis	Ovarios	Se dirige magnéticamente al sitio del tumor bajo un campo magnético externo con la ayuda de magnetita	-Actuación precisa -Transporte orientado -Porosidad	Citotoxicidad Apoptosis	[11] [37] [44] [45] [76]
Micro robots biohíbrido para el transporte de medicamentos	Chlamydomonas Reinhardtii	Mama	Unión de la membrana externa con quitosano cargado positivamente a través de una interacción electrostática directa.	-Alta interacción electrostática. -Encapsulamiento celular.	Rendimiento y eficiencia bajos	[11] [43]
Micro portador basado en frústulas de las diatomeas	Thalassiosira Pseudonana	mama	Permite la unión de anticuerpos dirigidos a las células la cual se libera en la región tumoral por el microambiente ácido.	-Porosidad - Biocompatibilidad -Carga eficiente	-Gran tamaño -Administración inexacta	[11] [42] [46]
Andamio fotosintético de terapia fotodinámica	Synechococcus elongatus	Óseo (osteosarcoma)	Modificación con fotosensibilizador cloro e6 para el aumento de oxígeno tumoral durante la fotosíntesis.	Modificación genética Biocompatibilidad	Estimulo externo para su funcionamiento	[11] [47]
Depósito de Hidrogeles inyectables de nanobarras de oro, algas y albumina de suero bovino	Chlorella Vulgaris	mama	Sistema de depósito de hidrogel combinado con albumina y el alga en respuesta a la luz reacciona	Generación de oxígeno	Requiere alta dosis de luz para su reacción	[38] [60] [74]
Inyección de cianobacteria en modelo de ratón	Arthrospira Plantesis	colón	Combinan la bacteria con un carboximeilquitosano / alginato de sodio junto con radiación laser	-Promueve la angiogénesis -Inhibe la inflamación	Requiere iluminación para funcionar	[74] [75]

**Tabla III.** Resumen de aplicaciones clínicas de la terapia fotosintética oncológica. Entre los tipos de cáncer tratados en la tabla, destaca el Cáncer mama que cuenta con varios tipos de microalgas con la capacidad para brindar tratamiento que se requiere.

### B. Enfermedades Cardiovasculares.

Las enfermedades cardíacas, como el infarto de miocardio están asociadas a la isquemia y son causadas principalmente por enfermedades de las arterias coronarias [120]. La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muerte a nivel mundial [121]. En el inicio de las enfermedades cardíacas, la obstrucción del flujo sanguíneo ocurre con frecuencia debido al daño persistente e incluso la muerte del miocardio. [122] terapia fotosintética mantiene el metabolismo miocárdico y produce mejoras a largo plazo en la función cardíaca durante y después de la inducción de la isquemia [108]. La isquemia es causada por la reducción del flujo sanguíneo del corazón. En el infarto de miocardio la obstrucción de la arteria coronaria causada por la acumulación de placa reduce el flujo de sangre provocando un ambiente hipóxico lesionando los músculos cardíacos de forma irreversible [123]. Es por ello que se han innovado en nuevos tratamientos de la hipoxia, asegurando la oxigenación continua como podemos ver los estudios detallados en la Tabla V.

En el ámbito cardiovascular, la cianobacteria *Synechococcus elongatus* (*S. Elongatus*), se ha utilizado para suministrar oxígeno intramiocárdico tras un infarto de miocardio [15], este estudio se detalla en la Tabla IV. Esta aplicación tiene el potencial de revolucionar la manera en que tratamos la isquemia cardíaca, al proporcionar una fuente continua de oxígeno directamente en el tejido infartado, lo que podría reducir el daño tisular y mejorar la recuperación funcional del corazón [28]. Aunque se requieren más estudios para evaluar la viabilidad a largo plazo y la seguridad de este enfoque en humanos, los estudios en modelos animales han mostrado resultados prometedores.

Un ejemplo de estas aplicaciones son las inyecciones de intravenosa de *S. Elongatus*, en donde la cianobacteria absorbe el CO<sub>2</sub> proveniente de los cardiomiocitos y a cambio libera oxígeno, este proceso se amplía en la Figura 7, en donde se demuestra que es necesario para prevenir la hipoxia [124]. En otro estudio con el mismo microorganismo, se creó una nano cápsula de cianobacteria moduladora de oxígeno controlable por láser infrarrojo cercano (NIR) tanto para la prevención de la hipoxia de infarto de miocardio como para la oxigenoterapia local dando un resultado positivo a los análisis realizados por efectos de calidad [57]

En otro estudio, se realizó un sistema de co-cultivo *in vitro* que combina células de mamíferos y algas, *Chlorococcum littorale*, para la obtención de un tejido tridimensional cardíaco de un ratón, este consumía oxígeno de forma activa [125]. El co-cultivo mejoró las condiciones de los tejidos más gruesos con un resultado prometedor, sin embargo, se presentó daños graves en las células cardíacas, como detallamos en la tabla IV, estas se pudieron eliminar por la temperatura corporal del huésped, de modo que la célula permanezca en el tejido trasplantado.

En un estudio diferente y con el fin de crear tejidos cardíacos más gruesos, como se detalló en la tabla V, se colocó en capas de cinco a diez láminas de células cardíacas de rata con o sin algas y luego los tejidos en capas de múltiples células se co-cultivaron en una cámara con luz [125]. En el cultivo de tejidos más gruesos y densos en células sin algas, se produjo daño celular dentro de los tejidos [108], [125]. Al utilizar algas se vio un menor consumo en glucosa y se tuvo más producción de oxígeno [125].

En el ámbito de tecnología 3D se han desarrollado bioimpresión basada en inyección de tinta en donde se fabricó una estructura de medio corazón mediante la impresión por inyección de tinta capa por capa de un reticulante de cloruro de calcio sobre una formulación de alginato [126]

demonstrando que se podía obtener una microestructura y una porosidad controlada lo que resalta su potencial para fabrica tejidos cardiacos funcionales [127].

### C. Enfermedades respiratorias.

La terapia fotosintética se ha exponenciado en los últimos años ya que también se ha utilizado para otras aplicaciones clínicas, como es el caso de las enfermedades respiratorias mencionadas en la Tabla VII, tienen la capacidad de generar oxígeno in situ cuando se exponen a la luz como por ejemplo los microorganismos fotosintéticos *Chlorella vulgaris* y *Synechococcus elongatus*. Otro enfoque prometedor es el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar, donde la hipoxia es un problema central. Estas enfermedades se caracterizan por la obstrucción del flujo de aire y la rigidez pulmonar, lo que dificulta el intercambio gaseoso y resulta en una insuficiencia crónica de oxígeno.

El uso de microorganismos fotosintéticos podría revolucionar el tratamiento de estas afecciones. Estos organismos tienen la capacidad de generar oxígeno in situ cuando se exponen a la luz, realizando el proceso que se explica en la **Figura 3**, lo que podría ser aprovechado para mejorar la oxigenación directamente en los pulmones de los pacientes afectados. Estos microorganismos podrían ser administrados a través de inhaladores o nebulizadores, y activados mediante fuentes de luz específicas para producir oxígeno, aliviando así los síntomas asociados con la hipoxia crónica [31].

En el caso de la EPOC, donde la inflamación crónica y la obstrucción de las vías respiratorias disminuyen la capacidad pulmonar, la fototerapia fotosintética podría mejorar la función pulmonar al suministrar oxígeno directamente en los alveolos dañados. Esto no solo podría reducir la necesidad de oxígeno suplementario constante, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes al aliviar la fatiga y mejorar la tolerancia al ejercicio [36].

Para los pacientes con fibrosis pulmonar, una enfermedad caracterizada por la formación excesiva de tejido cicatricial en los pulmones, esta terapia podría ofrecer una vía para retrasar la progresión de la enfermedad. Al proporcionar oxígeno directamente a las áreas fibrosas del pulmón, se podría mejorar el intercambio de gases, reduciendo los síntomas de insuficiencia respiratoria y mejorando la función respiratoria general [40].

Con respecto a la lesión pulmonar aguda (LPA) es un síndrome potencialmente mortal ya que no existe terapia [128]. La LPA es una enfermedad inflamatoria generalizada mediada por neutrófilos que afecta al parénquima pulmonar [129] lo que termina en inflamación. Por otro lado, los fitoestrógenos son compuestos bioactivos derivados de plantas con capacidades antiinflamatorias y anticancerígenas [130].

En un estudio se utilizaron isoflavonas como compuesto fitoestrógeno proveniente de la familia de plantas *Leguminosae* [131]. Se evaluaron los mecanismos protectores de la glabridina, un tipo de isoflavonas, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda inducido por lipopolisacáridos (LPS) en ratas [128], estas resultaron tener un impacto prometedor en el tratamiento para la lesión pulmonar aguda ayudando a reducir la inflamación por la hipoxia.

En la ingeniería de tejidos, *Chlamydomonas reinhardtii* y *Chlorella vulgaris* han sido investigadas para su uso en el cáncer de mama y el transporte de medicamentos como se explica en la Tabla III. Estas aplicaciones destacan por su capacidad para promover la regeneración de

tejidos en entornos controlados, donde la disponibilidad de oxígeno es un factor crítico. La posibilidad de integrar estos organismos fotosintéticos en matrices biocompatibles abre nuevas fronteras en la creación de tejidos artificiales que no solo imitan las funciones naturales, sino que también pueden autoabastecerse de oxígeno, lo que es fundamental para su viabilidad a largo plazo [12].

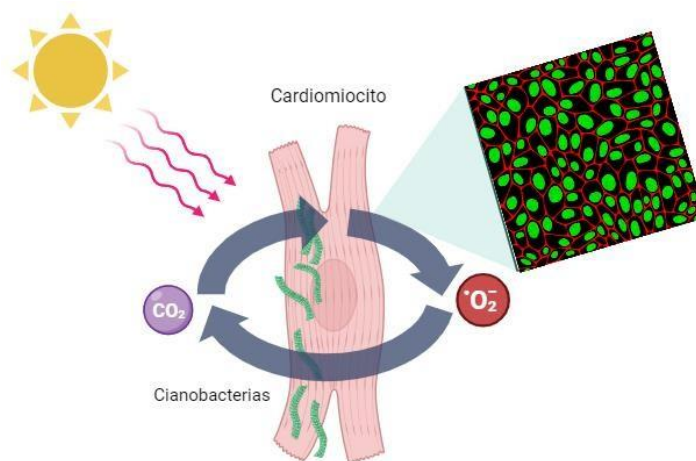
### D. Accidente cerebrovascular.

La actividad neuronal en el cerebro depende de un suministro constante de oxígeno [132] Se requiere que sea constante para el procesamiento sensoriomotor y las funciones cognitivas [133]. En ocasiones se producen condiciones hipóxicas anormales a causa de accidentes cerebrovasculares (ACV) lo que puede afectar irreversiblemente la función cerebral [46], [132]. El ACV es una enfermedad neurológica grave causada por el estrechamiento de los vasos sanguíneos cerebrales [134]. La lesión cerebral hipóxica es una de las principales causas de pérdida de la calidad de vida a nivel mundial y en la actualidad no se cuenta con un tratamiento eficaz para ella [46], [133]. Los estudios de recuperación de coágulos han demostrado que existe una sombra de tejido que rodea un área de tejidos infartados que es isquémica pero que no se encuentra infartada aún y puede ser rescatada mediante la restauración normal de oxígeno [133]. Los fármacos dirigidos al ACV son poco comunes y el desarrollo de nuevas terapias se ve obstaculizado por la baja disponibilidad y estabilidad de muchos fármacos [134].

En un estudio se empleó una inyección transcervical de cianobacteria *Synechocystis Sp.* Y una microalga *C. Reinhardtii* en renacuajos del tipo *Xenopus Laevis* para la distribución vascular de algas verdes o cianobacterias en el cerebro del huésped, luego de la iluminación del cerebro se desencadenó una producción robusta y constante de oxígeno [132] las suspensiones fueron inyectadas de manera separadas para probar su funcionamiento a todo el sistema nervioso central. El nivel de oxígeno en el cerebro se controló mediante un electrodo de oxígeno adicional dentro del ventrículo [135]. El entomo similar al in vivo permitió probar la capacidad de los microorganismos para alimentar a los procesos dependientes de oxígeno y así satisfacer las necesidades energéticas para los cálculos neuronales [132] lo que resulto tener una perspectiva innovadora del uso de estos microorganismos para aplicaciones en ACV.

Una vía propuesta para suministra oxígeno al cerebro es a través del líquido cefalorraquídeo (LCRA) circulante [136]. Se utilizo la microalga *Chlamydomonas Reinhardtii* en un estudio *in vitro* de cultivos para preservar el suministro de oxígeno a cortes de corteza cerebral de ratón, demostrando que puede producir suficiente oxígeno para satisfacer las demandas metabólicas del LCRA bajo iluminación sin efectos tóxicos [46] el tejido del corte cortical se encuentra bañado en LCRA.

En otro estudio sobre un biosistema de nanofotosíntesis impulsado por luz infrarroja cercana (NIR) rescató a las neuronas de la isquemia para el tratamiento de ACV, a través de la administración de *S. Elongatus* en ratón con isquemia cerebral que convierte las nanopartículas en luz visible influenciado por el NIR y activa la generación de oxígeno in vivo [30].



**Figura 7:** Ilustración esquemática de terapia simbiótica fotosintética. **A)** Proceso de intercambio: se muestran múltiples cianobacterias (*S. Elongatus*) en cocultivo con un cardiomiocito. En presencia de luz las cianobacterias fotosintéticas reciclan el dióxido de carbono producido por el cardiomiocito y genera oxígeno para la respiración anaeróbica. **B)** Resultado del intercambio: Microscopía electrónica de barrido de los cardiomiocitos cocultivados con *S. Elongatus*.

TABLA IV. APLICACIONES CLÍNICAS DE ORGANISMOS FOTOSINTÉTICOS EN TRATAMIENTOS CARDIACOS.					
Estudio	Organismo fotosintético utilizado <b>A</b>	Descripción	Ventajas	Desventajas <b>B</b>	Ref.
Inyecciones intravenosas de Cianobacterias para el tratamiento de la isquemia cardiaca en ratas.	<i>Synechococcus Elongatus</i>	La cianobacteria absorbe el dióxido de carbono derivado de los cardiomiocitos y libera nuevo oxígeno para el metabolismo aeróbico.	-Mejora el metabolismo celular -Aumenta el gasto cardiaco. -Porosidad	Lagrimo en los ojos. Disminución de las plaquetas.	[124] [50]
Cocultivo de células de mamífero y algas para crear tejidos más gruesos.	<i>Chlorococcum littorale</i>	Se colocaron de cinco a diez láminas de células cardiacas de ratas con y sin algas.	-utilizando algas se crean tejidos más fuertes.	Se requiere alta dosis lumínica para la producción de oxígeno que demanda el tejido.	[15] [51]
Esteras de nanofibras de policoprolactona cargadas con extracto de microalgas	<i>Haematococcus Pluvialis</i>  <i>Chlorella Vulgaris</i>	Se utilizó técnica de electrohilado a base de policoprolactona mezcladas con extractos de microalgas	-Proliferación celular	Se debe agregar la cantidad correcta de policoprolactona para que funcione.	[53] [12] [77]

**Tabla IV.** Resumen de aplicaciones clínicas de la terapia fotosintética utilizadas en cardiología. Entre ellas se tiene combinación de algas para obtener un extracto para combinarlo con una estructura sólida (poliéster) como lo realizó H. Wang et al en su investigación [12]. Por otro lado, se obtuvo buenos resultados de las bacterias y de las algas.

TABLA V. APLICACIONES CLINICAS DE ORGANISMO FOTOSINTETICOS EN OTROS TRATAMIENTOS						
Estudio	Organismo fotosintético utilizado	Enfermedad	Descripción	Ventajas	Desventajas	Ref.
Cultivos de microalgas	<i>Chlamydomona Reinhardtii</i>	Isquemia cerebral	Se exploró el suministro de oxígeno a cortes de corteza cerebral de ratón. Es de suma	Mantiene la actividad de la red cortical	Requiere iluminación para su funcionamiento	[10]

			importancia que corte este bien preparado			[62] [63]
Biosistema de nanofotosíntesis impulsado por NIR utilizado una cianobacteria.	<i>Synechococcus Elongatus</i>	Isquemia cerebral	Convierte las nanopartículas en luz visible influenciado por el NIR y activa la generación de oxígeno <i>in vivo</i>	-Rescato las neuronas de la isquemia -No produjo efectos tóxicos a mediano plazo. - Reduce el infarto.	-No es aplicable para tejidos muy profundos.	[30] [134]
Inyecciones transcervicales de cianobacterias y microalgas	<i>Chlamydomona Reinhardtii</i>  <i>Synechococcus Elongatus</i>	Accidente cerebrovascular	La inyección fue deposita en el sistema vascular transcárdico próximo al cerebro para que el mismo llegara al sistema nervioso central.	-Aumento en la concentración de oxígeno. - Eficientes en el abastecimiento de vías metabólicas.	-Acumulación de microalgas en la aurícula del corazón.	[132], [135]
Desarrollo de un pulmón artificial fotosintético.	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Respiratoria	Iluminación fuente de luz LED con lampara híbrida lo que le brinda la energía requerida para su funcionamiento.	-Volumen de funcionamiento se mantuvieron estables. -Crecimiento celular	-Deficiencia en la transferencia de gas. -Alto consumo de energía	[48] [84]

**Tabla V.** Resumen de aplicaciones clínicas de otras terapias que resulta más factible el uso de organismos fotosintéticos para tu mejora. Podemos revisar la variedad de aplicaciones que tienen estos organismos y la adaptabilidad que puede tener un mismo organismo para diferentes patologías.

### Desafíos y Limitaciones Identificados

A pesar de los resultados prometedores, la implementación efectiva de la terapia fotosintética enfrenta varios desafíos que requieren atención adicional, como se detalla en la Tabla VII. Uno de los principales obstáculos es la limitación en la penetración y distribución uniforme de la luz necesaria para activar los procesos fotosintéticos, especialmente en tejidos profundos o en órganos internos [19], [28]. Este problema puede afectar la eficiencia y consistencia de la producción de oxígeno, comprometiendo los resultados terapéuticos.

Otro desafío significativo es garantizar la biocompatibilidad y la seguridad a largo plazo de los microorganismos fotosintéticos introducidos en el cuerpo humano. Existen preocupaciones sobre posibles respuestas inmunológicas, mutaciones no deseadas y la eliminación efectiva de estos organismos después de cumplir su función terapéutica [22], [32]. Además, cuestiones relacionadas con la escalabilidad de la producción y la estandarización de estos tratamientos también representan barreras para su adopción clínica generalizada.

A pesar de los beneficios potenciales, la terapia fotosintética cutánea enfrenta varios desafíos técnicos y prácticos. Uno de los mayores obstáculos es la dependencia de la luz para activar la fotosíntesis. En áreas del cuerpo donde la luz no penetra fácilmente, se requiere el uso de dispositivos de iluminación artificial, lo que puede aumentar la complejidad del tratamiento [37]. Además, la persistencia y funcionalidad de los microorganismos fotosintéticos en el cuerpo a largo plazo todavía no se entienden completamente. Aunque no se han observado respuestas inmunológicas adversas significativas en estudios preclínicos, existe el riesgo de que los microorganismos puedan ser rechazados o perder su efectividad con el tiempo [28].

El costo y la complejidad técnica de la producción y aplicación de estos tratamientos también son consideraciones importantes. La necesidad de un procesamiento post-cosecha adicional para liberar los nutrientes en algunos microorganismos, como *Chlorella pyrenoidosa*, puede limitar su eficiencia y aumentar los costos [29]. Sin embargo, a medida que la tecnología avanza, se espera que se desarrollen métodos más eficientes y económicos para la producción y administración de terapias fotosintéticas [12].

A pesar de los avances, la terapia fotosintética enfrenta desafíos técnicos y biológicos que deben superarse para garantizar su éxito clínico. La dependencia de estos organismos de la luz para llevar a cabo la fotosíntesis sigue siendo una limitante importante. Aunque se han desarrollado nanomateriales fotoajustables para ampliar el espectro de absorción de luz, estos materiales aún necesitan optimización para garantizar que la terapia sea efectiva en tejidos profundos o en áreas donde la luz es difícil de administrar [13].

La biocompatibilidad sigue siendo un área de preocupación, a pesar de que los estudios han mostrado que las matrices biocompatibles pueden proteger a los organismos fotosintéticos y mejorar su integración en los tejidos, la respuesta inmune del cuerpo humano a largo plazo aún no está completamente entendida. Como se destaca en la Tabla VI, algunos organismos como *Chlorella Pyrenoidosa* tienen paredes celulares duras que pueden limitar la disponibilidad de nutrientes y requerir procesamiento adicional, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento y la respuesta inmune [12].

Otro desafío es la variabilidad en la eficiencia fotosintética de estos organismos bajo diferentes condiciones ambientales. *Chlamydomonas reinhardtii*, por ejemplo, es altamente versátil y fácil de manipular genéticamente, pero su rendimiento puede verse afectado por cambios en las condiciones ambientales, como fluctuaciones en la temperatura o la calidad del agua, tal como se describe en la Tabla V [12]. Esto subraya la necesidad de desarrollar métodos de cultivo más robustos y sistemas de administración que puedan mantener condiciones óptimas para estos organismos en un entorno clínico.

### V. METODOLOGÍA

El objetivo de esta revisión está orientada a la terapia fotosintética y su suministro de oxígeno in situ para la cicatrización de heridas. Como primera fase de revisión general se incluyeron todos los estudios de 1991 a la fecha, en idioma inglés, utilizando las palabras clave: *cyanobacteria*, *hypoxia*, *photosynthesis*, *photosynthetic organisms*, *oxygen*, *perfluorocarbon (PFC)*, en las bases de datos académicas reconocidas como PubMed, Google Académico, Elsevier y LatIndex, proporcionando una literatura de revisión científica amplia y actualizada de 3,120 artículos. Posteriormente se filtraron los artículos relacionados a los

modelos de generación de oxígeno y los hallazgos en cicatrización cutánea mediante operadores booleanos como AND, OR y NOT. Se excluyeron artículos que no aportaban datos empíricos o resultados clínicos en donde se obtuvieron 600 artículos.

En una segunda fase, al realizar la revisión se excluyeron aquellos artículos que sus diseños no contribuían al estudio resultando 300 artículos. Luego, se llevó a cabo una revisión más exhaustiva de los estudios encontrados, lo cuáles se filtraron y se extrajeron los que contenían estudios sobre los organismos fotosintéticos y su aplicación en el campo del tratamiento de las heridas cutáneas, así como los estudios que se enfocaban en los diferentes tipos de tratamientos que existen en la actualidad para combatir la hipoxia en donde de 300 artículos se referenciaron 105 estudios.

## VI. DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica ha permitido analizar de manera detallada el estado actual y el potencial futuro de la terapia fotosintética y las tecnologías alternativas de generación de oxígeno en aplicaciones médicas. Los resultados recopilados y organizados en las tablas correspondientes destacan varios aspectos clave que se alinean con los objetivos planteados en esta investigación, enfocándose en evaluar la eficacia, los desafíos y las oportunidades asociadas con el uso de organismos fotosintéticos como *Synechococcus elongatus*, *Chlorella vulgaris* y *Chlamydomonas reinhardtii* en diversos contextos clínicos.

Los estudios analizados demuestran consistentemente que la terapia fotosintética es efectiva en la mejora de la oxigenación en tejidos afectados por hipoxia. Múltiples investigaciones reportan aumentos significativos en los niveles de oxígeno local cuando se emplean microorganismos fotosintéticos en modelos de tejido dañados. Por ejemplo, *Chlorella vulgaris* ha mostrado una capacidad notable para incrementar la oxigenación en heridas crónicas, acelerando el proceso de cicatrización y reduciendo el riesgo de infecciones secundarias [17], [23]. De manera similar, *Synechococcus elongatus* ha sido efectivo en la revascularización de tejidos cardíacos post-isquemia, contribuyendo a la recuperación funcional del miocardio dañado [20], [25].

La comparación entre diferentes organismos fotosintéticos, sugiere que cada especie posee ventajas específicas dependiendo de la aplicación clínica. *Chlamydomonas reinhardtii*, por ejemplo, ha demostrado una alta eficiencia fotosintética bajo condiciones de baja intensidad lumínica, lo que la hace particularmente útil en contextos donde la penetración de la luz es limitada, como en tejidos más profundos o en entornos internos [21], [28].

Estos avances permiten el uso de nuevas aplicaciones, como el uso de estas tecnologías en oncología, donde la hipoxia tumoral es un desafío significativo [30]. A pesar de las limitaciones iniciales, como la penetración limitada de la luz en tejidos profundos, los recientes avances en nanotecnología, incluyendo nanopartículas fotosensibles, han mejorado significativamente la eficiencia y aplicabilidad clínica de la terapia fotosintética [137].

La terapia fotosintética ha evolucionado considerablemente en las últimas décadas. Actualmente se perfila como una solución prometedora en el campo de la biomedicina, especialmente en el tratamiento de condiciones donde la hipoxia juega un papel crítico [16].

La aplicación de terapias fotosintéticas se ha explorado en una variedad de contextos clínicos, cuyos resultados son prometedores. En el ámbito de la oncología, la incorporación de microalgas fotosintéticas en tejidos tumorales ha permitido no solo mejorar la oxigenación, sino también potenciar la eficacia de tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia, al reducir la resistencia hipóxica comúnmente observada en tumores sólidos [12], [29]. Este enfoque integrado puede conducir a tasas de supervivencia más altas y a una reducción en los efectos secundarios asociados con tratamientos convencionales.

En cuanto a la regeneración tisular, especialmente en tejidos cardíacos y cutáneos, los estudios señalan que la terapia fotosintética facilita un entorno más propicio para la reparación y el crecimiento celular. La producción in situ de oxígeno por parte de los microorganismos fotosintéticos no solo mejora la viabilidad celular, sino que también promueve la angiogénesis y la formación de nuevos vasos sanguíneos, acelerando el proceso de regeneración [18], [26].

Al comparar la terapia fotosintética con tecnologías convencionales de generación de oxígeno, como el uso de PFC y dispositivos mecánicos, se observan varias ventajas distintivas. Los organismos fotosintéticos ofrecen una producción sostenible y controlada de oxígeno, adaptándose dinámicamente a las necesidades del tejido y reduciendo el riesgo de hiperoxia o daño oxidativo [12], [24]. Además, estos métodos suelen ser menos invasivos y presentan una mayor biocompatibilidad, disminuyendo la probabilidad de respuestas inmunológicas adversas y complicaciones asociadas con materiales sintéticos.

Un avance significativo en tecnologías biomiméticas es el desarrollo de micropartículas diseñadas para mejorar la circulación sanguínea [125]. Estas micropartículas, que imitan la forma y las propiedades de los glóbulos rojos, han demostrado una capacidad notable para prolongar el tiempo de circulación en el sistema vascular, lo que a su vez mejora la oxigenación de los tejidos [138]. Este enfoque biomimético presenta una ventaja clara en comparación con las tecnologías tradicionales, ya que las micropartículas pueden ser diseñadas para liberar oxígeno de manera controlada y específica, minimizando el riesgo de daño oxidativo y mejorando la eficacia del tratamiento. La integración de estas micropartículas con organismos fotosintéticos podría ofrecer un enfoque combinado que maximice los beneficios de ambos sistemas, ofreciendo una solución más eficiente y adaptable para el manejo de la hipoxia.

No obstante, es importante reconocer que las tecnologías convencionales aún tienen un papel importante en situaciones donde la terapia fotosintética puede no ser viable o efectiva, subrayando la necesidad de enfoques combinados y personalizados en el manejo clínico de la hipoxia tisular.

## VII. CONCLUSIÓN

A lo largo de esta investigación, se ha evidenciado que la terapia fotosintética y las tecnologías de generación de oxígeno tienen un potencial significativo en la medicina moderna. Organismos como *Synechococcus elongatus*, *Chlorella vulgaris*, y *Chlamydomonas reinhardtii* han demostrado mejorar la oxigenación en tejidos afectados por hipoxemia, aportando beneficios en la curación de heridas crónicas, el tratamiento de tumores y la regeneración cardíaca post-isquemia.

A pesar del potencial identificado, la implementación efectiva de la terapia fotosintética en la práctica clínica enfrenta varios desafíos. Uno de los principales retos es la optimización de la absorción de luz en tejidos profundos, donde la penetración de la luz es limitada, lo que puede reducir la eficacia del proceso fotosintético. Además, es fundamental mejorar la biocompatibilidad a largo plazo de los organismos fotosintéticos utilizados, para evitar respuestas inmunológicas adversas o la pérdida de funcionalidad con el tiempo. También es necesario desarrollar dispositivos que faciliten la integración de estas terapias en diferentes entornos clínicos sin requerir un soporte externo complejo.

Por otro lado, las oportunidades derivadas de esta investigación son amplias. Las tecnologías fotosintéticas tienen el potencial de modificar el tratamiento de enfermedades dependientes de oxígeno, ofreciendo soluciones innovadoras para condiciones crónicas y emergencias médicas. El desarrollo e implementación de organismos fotosintéticos en conjunto con las técnicas ya existentes han permitido una administración más eficiente y controlada de oxígeno en tejidos afectados, lo que reduce los efectos secundarios y mejora la eficacia terapéutica. Estos organismos pueden responder a estímulos específicos, lo que los hace especialmente útiles en el tratamiento de tumores y otras condiciones complejas [9].

Además, estas terapias podrían integrarse con otras modalidades de tratamiento, como la administración de fármacos, ampliando su aplicabilidad y mejorando los resultados clínicos. La investigación futura podría enfocarse en la combinación de fotosíntesis con bioimpresión 3D y otros avances en ingeniería de tejidos, abriendo nuevas vías para la regeneración de órganos completos y la creación de terapias personalizadas.

Un aspecto destacado de la terapia fotosintética cutánea es su sostenibilidad. Al aprovechar los procesos fotosintéticos naturales de estos organismos, se minimiza la necesidad de intervenciones externas para la generación de oxígeno, lo que reduce costos y disminuye el impacto ambiental de los tratamientos médicos. Este enfoque no solo mejora la eficacia clínica, sino que también representa un avance hacia una medicina regenerativa más sostenible y respetuosa con el medio ambiente [12].

Además, la implementación de tecnologías fotosintéticas en el ámbito médico contribuye significativamente a la reducción del uso de recursos no renovables y la disminución de residuos médicos. Por ejemplo, los sistemas basados en microalgas no solo generan oxígeno de manera continua y controlada, sino que también tienen el potencial de capturar dióxido de carbono, lo que contribuye a la mitigación del cambio climático al reducir la huella de carbono en los entornos clínicos [66], [67].

Las terapias fotosintéticas también pueden integrarse con otras tecnologías sostenibles, como los materiales biodegradables, para crear sistemas de tratamiento que sean completamente reciclables y ecológicos. El uso de biomateriales fotosintéticos, como hidrogeles biodegradables, en combinación con cianobacterias u otros microorganismos fotosintéticos, permite desarrollar apósitos y dispositivos médicos que no solo son efectivos en la regeneración tisular, sino que también se descomponen de manera segura después de su uso, eliminando la necesidad de residuos médicos no degradables [67].

La sostenibilidad de la terapia fotosintética también se ve reforzada por su capacidad para ser utilizada en entornos con recursos limitados. Dado que estas tecnologías pueden operar de manera autónoma utilizando la luz solar como fuente de energía, resultan ideales para su aplicación en regiones rurales o en países en desarrollo donde el acceso a equipos médicos avanzados y energía eléctrica es limitado [68]. Este enfoque puede democratizar el acceso a tratamientos avanzados, reduciendo la brecha en la atención médica global y promoviendo una mayor equidad en salud.

Finalmente, la combinación de terapias fotosintéticas con avances recientes en tecnologías de impresión 3D permite la producción de estructuras médicas personalizadas y ajustadas a las necesidades individuales de los pacientes, todo ello con un enfoque de bajo impacto ambiental. Estas soluciones no solo mejoran la eficiencia del tratamiento, sino que también reducen el desperdicio de materiales y recursos en el proceso de producción [69].

Aunque se requieren más investigaciones para superar las barreras técnicas actuales, el potencial de la terapia fotosintética para transformar el tratamiento de enfermedades es claro. Con un enfoque continuo en la innovación y el desarrollo, estas tecnologías están bien posicionadas para integrarse en la práctica clínica, ofreciendo nuevas soluciones para mejorar la salud y el bienestar de los pacientes.

#### ***Oportunidades y Direcciones Futuras de Investigación***

Los hallazgos de esta revisión también señalan numerosas oportunidades para el avance y la optimización de la terapia fotosintética en medicina. La integración de tecnologías emergentes, como la nanomedicina y la ingeniería genética, puede ayudar a superar algunas de las limitaciones actuales. Por ejemplo, el desarrollo de nanopartículas fotosensibles o la modificación genética de microorganismos para mejorar su eficiencia fotosintética y adaptabilidad en diferentes entornos fisiológicos [28], [33].

Asimismo, la combinación de la terapia fotosintética con otras modalidades terapéuticas, como la terapia génica y la administración dirigida de fármacos, abre nuevas vías para tratamientos más efectivos y personalizados [34]. La investigación futura podría enfocarse en la creación de sistemas híbridos que incorporen múltiples funciones terapéuticas, maximizando los beneficios y minimizando los riesgos asociados.

Además, estudios adicionales son necesarios para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia fotosintética en ensayos clínicos a gran escala, estableciendo protocolos estandarizados y criterios de evaluación robustos. La colaboración interdisciplinaria entre investigadores, clínicos y especialistas en tecnología será crucial para avanzar en este campo y traducir los hallazgos de investigación en aplicaciones clínicas prácticas y efectivas.

La terapia fotosintética cutánea tiene un potencial significativo para convertirse en una herramienta estándar en el tratamiento de heridas crónicas y otras afecciones cutáneas. A medida que se superen los desafíos actuales, es probable que veamos una mayor adopción de estas tecnologías en la práctica clínica [32]. La integración de terapias fotosintéticas con otras modalidades de tratamiento, como la administración de fármacos y la terapia génica, podría ampliar aún más su aplicabilidad y mejorar los

resultados clínicos [28]. En particular, la introducción de genes fotosintéticos en células humanas ofrece una vía innovadora para la producción autónoma de oxígeno en tejidos no vascularizados, lo que es crucial para la regeneración en áreas con limitación de flujo sanguíneo. Este enfoque no solo mejora la viabilidad de los tejidos trasplantados, sino que también podría revolucionar la ingeniería de tejidos al combinarse con tecnologías avanzadas como la bioimpresión 3D, superando uno de los mayores desafíos actuales: la hipoxia en estructuras complejas y no vascularizadas [41], [42].

A medida que se continúan abordando estos desafíos, las oportunidades de investigación en terapia fotosintética son vastas. Una de las direcciones más prometedoras es la personalización de la terapia en función de las necesidades específicas del paciente. Por ejemplo, adaptar el tipo de microorganismo fotosintético y su sistema de administración en función de la ubicación y la gravedad de la lesión, como se indica en la Tabla III, podría mejorar significativamente los resultados clínicos.

Otra área de interés es la combinación de la terapia fotosintética con otras modalidades terapéuticas, como la terapia génica o la administración de fármacos. Esto podría potenciar los efectos terapéuticos, aprovechando la capacidad de estos organismos para generar oxígeno y otros compuestos bioactivos mientras simultáneamente actúan como vehículos para la entrega dirigida de medicamentos o genes terapéuticos.

En resumen, aunque la terapia fotosintética enfrenta barreras técnicas y biológicas, su potencial para revolucionar el tratamiento de una amplia gama de enfermedades es innegable. Con un enfoque continuo en la investigación y el desarrollo, es probable que estas terapias se integren cada vez más en la práctica clínica, ofreciendo soluciones innovadoras y eficaces para mejorar la salud y el bienestar de los pacientes.

#### **VIII. REFERENCIAS**

- [1] I. Daskalaki, I. Gkikas, and N. Tavernarakis, "Hypoxia and Selective Autophagy in Cancer Development and Therapy," *Front Cell Dev Biol*, vol. 6, 2018, doi: 10.3389/fcell.2018.00104.
- [2] T. Agarwal *et al.*, "Oxygen releasing materials: Towards addressing the hypoxia-related issues in tissue engineering," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 122, p. 111896, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111896>.
- [3] C. Mas-Bargues *et al.*, "Relevance of Oxygen Concentration in Stem Cell Culture for Regenerative Medicine," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 5, 2019, doi: 10.3390/ijms20051195.
- [4] D. S. Kim *et al.*, "Effect of low oxygen tension on the biological characteristics of human bone marrow mesenchymal stem cells," *Cell Stress Chaperones*, vol. 21, no. 6, pp. 1089–1099, 2016, doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0733-1>.
- [5] M. N. Chávez, N. Moellhoff, T. L. Schenck, J. T. Egaña, and J. Nickelsen, "Photosymbiosis for Biomedical Applications," Oct. 06, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fbioe.2020.577204.

- [6] M. L. Obaíd *et al.*, “A First in Human Trial Implanting Microalgae Shows Safety of Photosynthetic Therapy for the Effective Treatment of Full Thickness Skin Wounds,” *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.772324.
- [7] Y. Zhang and H. S. Wong, “Are mitochondria the main contributor of reactive oxygen species in cells?” *Journal of Experimental Biology*, vol. 224, no. 5, p. jeb221606, Mar. 2021, doi: 10.1242/jeb.221606.
- [8] P. G. RODRIGUEZ, F. N. FELIX, D. T. WOODLEY, and E. K. SHIM, “The Role of Oxygen in Wound Healing: A Review of the Literature,” *Dermatologic Surgery*, vol. 34, no. 9, 2008, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2008/09000/the\\_role\\_of\\_oxygen\\_in\\_wound\\_healing\\_a\\_review\\_of.1.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2008/09000/the_role_of_oxygen_in_wound_healing_a_review_of.1.aspx)
- [9] C. K. Sen, “Wound healing essentials: Let there be oxygen,” *Wound Repair and Regeneration*, vol. 17, no. 1, pp. 1–18, 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00436.x>.
- [10] S. R. Thom, “Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms and Efficacy,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 127, 2011, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2011/01001/hyperbaric\\_oxygen\\_its\\_mechanisms\\_and\\_efficiency.20.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2011/01001/hyperbaric_oxygen_its_mechanisms_and_efficiency.20.aspx)
- [11] S. Schreml, R. M. Szeimies, L. Prantl, S. Karrer, M. Landthaler, and P. Babilas, “Oxygen in acute and chronic wound healing,” *British Journal of Dermatology*, vol. 163, no. 2, pp. 257–268, Aug. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09804.x.
- [12] B. M. H. M. J. M. S. A. D. S. E. Kranke P and S. Weibel, “Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4.
- [13] Y. Wang *et al.*, “Photosynthetic biomaterials: applications of photosynthesis in algae as oxygen generator in biomedical therapies,” *Biodes Manuf*, vol. 4, no. 3, pp. 596–611, 2021, doi: 10.1007/s42242-021-00129-4.
- [14] . Plafki, P. Peters, M. Almeling, W. Welslau, and R. Busch, “Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy,” *Aviat Space Environ Med*, vol. 71, no. 2, pp. 119–124, 2000, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/10685584>
- [15] T. Fernandes and N. Cordeiro, “Microalgae as sustainable biofactories to produce high-value lipids: Biodiversity, exploitation, and biotechnological applications,” Oct. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/md19100573.
- [16] I. Yamaoka, T. Kikuchi, T. Arata, and E. Kobayashi, “Organ preservation using a photosynthetic solution,” *Transplant Res*, vol. 1, no. 1, Dec. 2012, doi: 10.1186/2047-1440-1-2.
- [17] T. Agarwal, M. Costantini, and T. K. Maiti, “Recent advances in tissue engineering and anticancer modalities with photosynthetic microorganisms as potent oxygen generators,” *Biomedical Engineering Advances*, vol. 1, p. 100005, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bea.2021.100005>.
- [18] F. J. Cunningham, N. S. Goh, G. S. Demirer, J. L. Matos, and M. P. Landry, “Nanoparticle-Mediated Delivery towards Advancing Plant Genetic Engineering,” Sep. 01, 2018, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.03.009.
- [19] R. P. Accolla *et al.*, “Engineering Modular, Oxygen-Generating Microbeads for the In Situ Mitigation of Cellular Hypoxia,” *Adv Healthc Mater*, vol. 12, no. 19, Jul. 2023, doi: 10.1002/adhm.202300239.
- [20] K. M. Park and S. Gerecht, “Hypoxia-inducible hydrogels,” *Nat Commun*, vol. 5, no. 1, p. 4075, 2014, doi: 10.1038/ncomms5075.
- [21] J. Cantley, S. T. Grey, P. H. Maxwell, and D. J. Withers, “The hypoxia response pathway and  $\beta$ -cell function,” *Diabetes Obes Metab*, vol. 12, no. s2, pp. 159–167, 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01276.x>.
- [22] D. E. Eisenbud, “Oxygen in Wound Healing: Nutrient, Antibiotic, Signaling Molecule, and Therapeutic Agent,” *Clin Plast Surg*, vol. 39, no.

- 3, pp. 293–310, 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2012.05.001>.
- [23] C. Grasso, G. Jansen, and E. Giovannetti, “Drug resistance in pancreatic cancer: Impact of altered energy metabolism,” *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 114, pp. 139–152, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.026>.
- [24] S. Qin, Y. Xu, H. Li, H. Chen, and Z. Yuan, “Recent advances in in situ oxygen-generating and oxygen-replenishing strategies for hypoxic-enhanced photodynamic therapy,” *Biomater. Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 51–84, 2022, doi: [10.1039/D1BM00317H](https://doi.org/10.1039/D1BM00317H).
- [25] P. Edward E. Graves and P. Amato J. Giaccia, “Imaging Tumoral Hypoxia: Oxygen Concentrations and Beyond,” *Cancer network home of journal oncology*, vol. 21, no. 3, 2007.
- [26] M. N. Chávez *et al.*, “Towards autotrophic tissue engineering: Photosynthetic gene therapy for regeneration,” *Biomaterials*, vol. 75, pp. 25–36, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.10.014>.
- [27] S. Tian *et al.*, “Hypoxic environment of wounds and photosynthesis-based oxygen therapy,” 2024, *Oxford University Press*. doi: [10.1093/burnst/tkae012](https://doi.org/10.1093/burnst/tkae012).
- [28] S. Maharjan, D. P. Bonilla-Ruelas, G. Orive, and Y. S. Zhang, “Photosymbiotic tissue engineering and regeneration,” *Progress in Biomedical Engineering*, vol. 4, no. 4, p. 43001, Sep. 2022, doi: [10.1088/2516-1091/ac8a2f](https://doi.org/10.1088/2516-1091/ac8a2f).
- [29] T. Zhang, D. Liu, Y. Zhang, L. Chen, W. Zhang, and T. Sun, “Biomedical engineering utilizing living photosynthetic cyanobacteria and microalgae: Current status and future prospects,” *Mater Today Bio*, vol. 27, p. 101154, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101154>.
- [30] J. Wang *et al.*, “Oxygen-Generating Cyanobacteria Powered by Upconversion-Nanoparticles-Converted Near-Infrared Light for Ischemic Stroke Treatment,” *Nano Lett*, vol. 21, no. 11, pp. 4654–4665, Jun. 2021, doi: [10.1021/acs.nanolett.1c00719](https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c00719).
- [31] Habler, A. Pape, J. Meier, and B. Zwißler, “Künstliche Sauerstoffträger als Alternative zur Bluttransfusion,” *Anaesthesist*, vol. 54, no. 8, pp. 741–754, 2005, doi: [10.1007/s00101-005-0893-3](https://doi.org/10.1007/s00101-005-0893-3).
- [32] R. Holman, O. Lorton, P. C. Guillemain, S. Desgranges, C. Contino-Pépin, and R. Salomir, “Perfluorocarbon Emulsion Contrast Agents: A Mini Review”, doi: [10.3389/fchem.2021.810029](https://doi.org/10.3389/fchem.2021.810029).
- [33] E. Mates Vanlorensels, V. Vanlorensels, J. C. Anderson, J. Hildebrandt, and M. P. Hlastala, “Modeling diffusion limitation of gas exchange in lungs containing perfluorocarbon We reported changes in alveolar-arterial PO<sub>2</sub> gradient, ventilation-perfusion heterogeneity, and arterial-alveolar PCO<sub>2</sub> gradient during partial liquid ventilation (PLV) in healthy piglets,” 1999. [Online]. Available: <http://www.jap.org>
- [34] S. E. Hill, “Perfluorocarbons: Knowledge Gained From Clinical Trials,” *Shock*, vol. 52, no. 1S, 2019, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/perfluorocarbons\\_\\_\\_knowledge\\_gained\\_from\\_clinical.10.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/perfluorocarbons___knowledge_gained_from_clinical.10.aspx)
- [35] L. C. Clark and F. Gollan, “Survival of Mammals Breathing Organic Liquids Equilibrated with Oxygen at Atmospheric Pressure,” *Science (1979)*, vol. 152, no. 3730, pp. 1755–1756, Jun. 1966, doi: [10.1126/science.152.3730.1755](https://doi.org/10.1126/science.152.3730.1755).
- [36] S. I. Vorob’ev, “First- and second-generation perfluorocarbon emulsions,” *Pharm Chem J*, vol. 43, no. 4, pp. 209–218, 2009, doi: [10.1007/s11094-009-0268-1](https://doi.org/10.1007/s11094-009-0268-1).
- [37] F. Khan, K. Singh, and M. T. Friedman, “Artificial Blood: The History and Current Perspectives of Blood Substitutes,” *Discoveries*, vol. 8, no. 1, p. e104, Mar. 2020, doi: [10.15190/d.2020.1](https://doi.org/10.15190/d.2020.1).
- [38] M. Nieuwoudt, G. H. C. Engelbrecht, L. Sentle, R. Auer, D. Kahn, and S. W. van der Merwe, “Non-toxicity of IV Injected Perfluorocarbon Oxygen Carrier in an Animal Model of Liver Regeneration Following Surgical Injury,” *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, vol. 37, no. 3, pp. 117–124, Jan. 2009, doi: [10.1080/10731190902916380](https://doi.org/10.1080/10731190902916380).

- [39] M. P. Krafft and J. G. Riess, "Perfluorocarbons: Life sciences and biomedical uses Dedicated to the memory of Professor Guy Ourisson, a true RENAISSANCE man.," *J Polym Sci A Polym Chem*, vol. 45, no. 7, pp. 1185–1198, 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/pola.21937>.
- [40] M. P. Krafft and J. G. Riess, "Therapeutic oxygen delivery by perfluorocarbon-based colloids," 2021, doi: [10.1016/j.cis.2021.102407i](https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102407i).
- [41] Y. Xiang, N. Bernards, B. Hoang, J. Zheng, and N. Matsuura, "Perfluorocarbon nanodroplets can reoxygenate hypoxic tumors in vivo without carbogen breathing," *Nanotheranostics*, vol. 3, no. 2, pp. 135–144, 2019, doi: [10.7150/ntno.29908](https://doi.org/10.7150/ntno.29908).
- [42] C. Thomas, J. Riess, and M. Guichard, "Influence of the 100% w/v Perfluorooctyl Bromide (PFOB) Emulsion Dose on Tumour Radiosensitivity," *Int J Radiat Biol*, vol. 59, no. 2, pp. 433–445, Jan. 1991, doi: [10.1080/09553009114550391](https://doi.org/10.1080/09553009114550391).
- [43] M. G. Freire, A. M. A. Dias, M. A. Z. Coelho, J. A. P. Coutinho, and I. M. Marrucho, "Aging mechanisms of perfluorocarbon emulsions using image analysis," *J Colloid Interface Sci*, vol. 286, no. 1, pp. 224–232, 2005, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.12.036>.
- [44] A. Wrobeln *et al.*, "Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: A physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 115, pp. 52–64, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.015>.
- [45] S. Benita, "SUBMICRON EMULSIONS IN DRUG TARGETING AND DELIVERY."
- [46] L. J. Voss, M. Plouviez, and N. Whittle, "Microalgae-based photosynthetic strategy for oxygenating a vascularised mouse brain tissue – An in vitro proof of concept study," *Brain Res*, vol. 1768, p. 147585, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147585>.
- [47] E. G. Schutt, D. H. Klein, R. M. Mattrey, and J. G. Riess, "Injectable Microbubbles as Contrast Agents for Diagnostic Ultrasound Imaging: The Key Role of Perfluorochemicals," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 42, no. 28, pp. 3218–3235, Jul. 2003, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.200200550>.
- [48] J. R. Eisenbrey *et al.*, "Development of an ultrasound sensitive oxygen carrier for oxygen delivery to hypoxic tissue," *Int J Pharm*, vol. 478, no. 1, pp. 361–367, Jan. 2015, doi: [10.1016/j.ijpharm.2014.11.023](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.023).
- [49] P. S. Sheeran, K. Yoo, R. Williams, M. Yin, F. S. Foster, and P. N. Burns, "More Than Bubbles: Creating Phase-Shift Droplets from Commercially Available Ultrasound Contrast Agents," *Ultrasound Med Biol*, vol. 43, no. 2, pp. 531–540, Feb. 2017, doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.003).
- [50] T.-L. Hwang, C.-L. Fang, S. A. Al-Suwayeh, L.-J. Yang, and J.-Y. Fang, "Activated human neutrophil response to perfluorocarbon nanobubbles: Oxygen-dependent and -independent cytotoxic responses," *Toxicol Lett*, vol. 203, no. 2, pp. 172–180, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.022>.
- [51] N. Amir *et al.*, "18F-Labeled perfluorocarbon droplets for positron emission tomography imaging," *Nucl Med Biol*, vol. 54, pp. 27–33, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.07.001>.
- [52] N. Rapoport *et al.*, "Ultrasound-mediated tumor imaging and nanotherapy using drug loaded, block copolymer stabilized perfluorocarbon nanoemulsions," *Journal of Controlled Release*, vol. 153, no. 1, pp. 4–15, 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.01.022>.
- [53] S. Tinkov, R. Bekeredian, G. Winter, and C. Coester, "Microbubbles as ultrasound triggered drug carriers," *J Pharm Sci*, vol. 98, no. 6, pp. 1935–1961, 2009, doi: <https://doi.org/10.1002/jps.21571>.
- [54] Z. Liu, Y. Shi, and C. Liu, "Emerging trends in drug-device combination for advanced disease diagnosis and therapy," *Nano Today*, vol. 50, p. 101853, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2023.101853>.
- [55] J.-Y. Fang, C.-F. Hung, S.-C. Hua, and T.-L. Hwang, "Acoustically active perfluorocarbon nanoemulsions as drug delivery carriers for

- camptothecin: Drug release and cytotoxicity against cancer cells,” *Ultrasonics*, vol. 49, no. 1, pp. 39–46, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2008.04.009>.
- [56] Y. Li *et al.*, “Study on phase transition and contrast-enhanced imaging of ultrasound-responsive nanodroplets with polymer shells,” *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 189, p. 110849, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110849>.
- [57] T. Matsuhira and H. Sakai, “Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells,” *Particuology*, vol. 64, pp. 43–55, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.08.010>.
- [58] M. A. Majid *et al.*, “Development of novel polymer haemoglobin based particles as an antioxidant, antibacterial and an oxygen carrier agents,” *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 3031, 2024, doi: 10.1038/s41598-024-53548-5.
- [59] Y. He, Q. Chang, and F. Lu, “Oxygen-releasing biomaterials for chronic wounds breathing: From theoretical mechanism to application prospect,” Jun. 01, 2023, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100687.
- [60] J. G. Riess, “Perfluorocarbon-based oxygen delivery,” in *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, Dec. 2006, pp. 567–580. doi: 10.1080/10731190600973824.
- [61] J. P. Savitsky, J. Doczi, J. Black, and J. D. Arnold, “A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin,” *Clin Pharmacol Ther*, vol. 23, no. 1, pp. 73–80, Jan. 1978, doi: <https://doi.org/10.1002/cpt197823173>.
- [62] K. E. Burhop and T. H. Schmitz, “Chapter 6 - Overview of the Effects of Diaspirin Crosslinked Hemoglobin (DCLHb) on Oxygenation, Perfusion of the Microcirculation, and Clinical Studies,” in *Blood Substitutes, Present and Future Perspectives*, E. Tsuchida, Ed., Lausanne: Elsevier Science, 1998, pp. 75–90. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-044420524-7/50007-2>.
- [63] P. Sloan, M. Koenigsberg, J. M. Clark, W. B. Weir, and N. Philbin, “Shock index and prediction of traumatic hemorrhagic shock 28-day mortality: Data from the DCLHb resuscitation clinical trials,” *Western Journal of Emergency Medicine*, vol. 15, no. 7, pp. 795–802, 2014, doi: 10.5811/westjem.2014.7.21304.
- [64] S. A. Gould *et al.*, “The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable,” *J Am Coll Surg*, vol. 195, no. 4, pp. 445–452, 2002, doi: [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01335-2](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01335-2).
- [65] T. K. Day, “Current development and use of hemoglobin-based oxygen-carrying (HBOC) solutions,” *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, vol. 13, no. 2, pp. 77–93, Jun. 2003, doi: <https://doi.org/10.1046/j.1435-6935.2003.00084.x>.
- [66] E. Tsuchida and H. Nishide, “Hemoglobin model — Artificial oxygen carrier composed of porphinatoiron complexes,” in *Biomimetic and Bioorganic Chemistry II*, F. Vögtle and E. Weber, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1986, pp. 63–99.
- [67] J. Y. Chen, M. Scerbo, and G. Kramer, “A review of blood substitutes: Examining the history, clinical trial results, and ethics of hemoglobin-based oxygen carriers,” 2009. doi: 10.1590/S1807-59322009000800016.
- [68] Y. IWASHITA, “Pyridoxalated hemoglobin-polyoxyethylene conjugate (PHP) as an oxygen carrier,” *Artif Organs Today*, vol. 1, p. 89, 1991, Accessed: Sep. 10, 2024. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570291224411064704/b?lang=ja>
- [69] W. Gao, Y. Bian, and T. M. S. Chang, “Novel Nanodimension artificial red blood cells that act as O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> carrier with enhanced antioxidant activity: PLA-PEG nanoencapsulated PolySFHb-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase,” *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, vol. 41, no. 4, pp. 232–239, Aug. 2013, doi: 10.3109/21691401.2012.751180.
- [70] S. Kaur, M. Pawar, N. Banerjee, and R. Garg, “Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing

- ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial,” *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, vol. 28, no. 1, 2012, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/joacp/fulltext/2012/2810/evaluation\\_of\\_the\\_efficacy\\_of\\_hyperbaric\\_oxygen.16.aspx](https://journals.lww.com/joacp/fulltext/2012/2810/evaluation_of_the_efficacy_of_hyperbaric_oxygen.16.aspx)
- [71] A. M. Eskes, D. T. Ubbink, M. J. Lubbers, C. Lucas, and H. Vermeulen, “Hyperbaric Oxygen Therapy: Solution for Difficult to Heal Acute Wounds? Systematic Review,” *World J Surg*, vol. 35, no. 3, p. 2014, Mar. 2011, doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0923-4>.
- [72] B. A. Lipsky and A. R. Berendt, “Hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot wounds: Has hope hurdled hype?,” May 2010. doi: 10.2337/dc10-0393.
- [73] J. Shah, “Hyperbaric Oxygen Therapy,” *J Am Coll Certif Wound Spec*, vol. 2, no. 1, pp. 9–13, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcws.2010.04.001>.
- [74] G. Lam, R. Fontaine, F. L. Ross, and E. S. Chiu, “Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence,” *Adv Skin Wound Care*, vol. 30, no. 4, 2017, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2017/04000/hyperbaric\\_oxygen\\_therapy\\_exploring\\_the\\_clinical.8.aspx](https://journals.lww.com/aswcjournal/fulltext/2017/04000/hyperbaric_oxygen_therapy_exploring_the_clinical.8.aspx)
- [75] P. D. Dejours Sally, “The Effects of Barometric Pressure According to Paul Bert: The Question Today,” *Int J Sports Med*, vol. 13, no. S 1, pp. S1–S5, 1992, doi: 10.1055/s-2007-1024577.
- [76] M. A. Ortega *et al.*, “A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: Applications, mechanisms and translational opportunities,” Sep. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/medicina57090864.
- [77] E. M. Camporesi, “Side effects of hyperbaric oxygen therapy,” *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, vol. 41, no. 3, pp. 253–257, 2014, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/24984321>
- [78] R. G. Frykberg, “Topical wound oxygen therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers,” Sep. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/medicina57090917.
- [79] J. Dissemond, K. Kröger, M. Storck, A. Risse, and P. Engels, “Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: a review,” *J Wound Care*, vol. 24, no. 2, pp. 53–63, Feb. 2015, doi: 10.12968/jowc.2015.24.2.53.
- [80] M. Mutluoglu, A. Cakkalkurt, G. Uzun, and S. Aktas, “Topical Oxygen for Chronic Wounds: A PRO/CON Debate,” *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, vol. 5, no. 3, pp. 61–65, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2014.12.003>.
- [81] L. R. Sayadi *et al.*, “Topical oxygen therapy & micro/nanobubbles: a new modality for tissue oxygen delivery,” *Int Wound J*, vol. 15, no. 3, pp. 363–374, Jun. 2018, doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12873>.
- [82] R. OSCAR, “Über die Wirkung fluorescender Stoffe auf Infusorien,” *Ztschr Biol*, vol. 39, pp. 524–546, 1900, Accessed: Sep. 13, 2024. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571698599897445248.bib?lang=ja>
- [83] Y. Wan, L.-H. Fu, C. Li, J. Lin, and P. Huang, “Conquering the Hypoxia Limitation for Photodynamic Therapy,” *Advanced Materials*, vol. 33, no. 48, p. 2103978, Dec. 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/adma.202103978>.
- [84] A. P. Castano, P. Mroz, M. X. Wu, and M. R. Hamblin, “Photodynamic therapy plus low-dose cyclophosphamide generates antitumor immunity in a mouse model,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, no. 14, pp. 5495–5500, Apr. 2008, doi: 10.1073/pnas.0709256105.
- [85] L. Huang *et al.*, “Photodynamic therapy for hypoxic tumors: Advances and perspectives,” *Coord Chem Rev*, vol. 438, p. 213888, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213888>.
- [86] X. Yu *et al.*, “Targeting EGFR/HER2/HER3 with a Three-in-One Aptamer-siRNA Chimera Confers Superior Activity against HER2+ Breast Cancer,” *Mol Ther Nucleic Acids*, vol. 10, pp. 317–330, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.omtn.2017.12.015.

- [87] X. Wang *et al.*, “Photodynamic Therapy Is an Effective Adjuvant Therapy for Image-Guided Surgery in Prostate Cancer,” *Cancer Res*, vol. 80, no. 2, pp. 156–162, Jan. 2020, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0201.
- [88] A. Labani-Motlagh, M. Ashja-Mahdavi, and A. Loskog, “The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses,” May 15, 2020, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2020.00940.
- [89] S. Maharjan *et al.*, “Symbiotic Photosynthetic Oxygenation within 3D-Bioprinted Vascularized Tissues,” *Matter*, vol. 4, no. 1, pp. 217–240, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.matt.2020.10.022.
- [90] S. Liu, H. Yang, M. Y. Ho, and B. Xing, “Recent Advances of Material-Decorated Photosynthetic Microorganisms and Their Aspects in Biomedical Applications,” Jun. 05, 2023, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1002/adom.202203038.
- [91] C. A. Santos and A. Reis, “Microalgal symbiosis in biotechnology,” *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 98, no. 13, pp. 5839–5846, 2014, doi: 10.1007/s00253-014-5764-x.
- [92] T. Sun *et al.*, “Cyanobacteria-Based Bio-Oxygen Pump Promoting Hypoxia-Resistant Photodynamic Therapy,” *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 8, Mar. 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.00237.
- [93] J. Zhao *et al.*, “Oxygen generating biomaterials at the forefront of regenerative medicine: advances in bone regeneration,” 2024, *Frontiers Media SA.* doi: 10.3389/fbioe.2024.1292171.
- [94] Z. I. Elbially *et al.*, “Healing potential of *Spirulina platensis* for skin wounds by modulating bFGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1 and  $\alpha$ -SMA genes expression targeting angiogenesis and scar tissue formation in the rat model,” May 01, 2021, *Elsevier Masson s.r.l.* doi: 10.1016/j.biopha.2021.111349.
- [95] T. Matsuhira and H. Sakai, “Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells,” *Particuology*, vol. 64, pp. 43–55, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.08.010>.
- [96] M. Agapakis *et al.*, “Towards a Synthetic Chloroplast,” *PLoS One*, vol. 6, no. 4, p. e18877, Apr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0018877.
- [97] A. Hasan, M. Morshed, A. Memic, S. Hassan, T. J. Webster, and H. E. S. Marei, “Nanoparticles in tissue engineering: Applications, challenges and prospects,” 2018, *Dove Medical Press Ltd.* doi: 10.2147/IJN.S153758.
- [98] S. Phogat, A. Saxena, N. Kapoor, C. Aggarwal, and A. Tiwari, “Diatom mediated smart drug delivery system,” *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 63, p. 102433, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102433>.
- [99] T.-L. Schenck *et al.*, “Photosynthetic Biomaterials: A Pathway Towards Autotrophic Tissue Engineering,” *Acta Biomater*, vol. 15, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.actbio.2014.12.012.
- [100] U. Hopfner *et al.*, “Development of photosynthetic biomaterials for in vitro tissue engineering,” *Acta Biomater*, vol. 10, no. 6, pp. 2712–2717, 2014, doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.055>.
- [101] H.-Y. Lee, H.-W. Kim, J. H. Lee, and S. H. Oh, “Controlling oxygen release from hollow microparticles for prolonged cell survival under hypoxic environment,” *Biomaterials*, vol. 53, pp. 583–591, 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.117>.
- [102] M. Huo, L. Wang, L. Zhang, C. Wei, Y. Chen, and J. Shi, “Photosynthetic Tumor Oxygenation by Photosensitizer-Containing Cyanobacteria for Enhanced Photodynamic Therapy,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 59, no. 5, pp. 1906–1913, Jan. 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.201912824>.
- [103] C. Gao *et al.*, “Conjugation of Macrophage-Mimetic Microalgae and Liposome for Antitumor Sonodynamic Immunotherapy via Hypoxia Alleviation and Autophagy Inhibition,” *ACS Nano*, vol. 17, no. 4, pp. 4034–4049, Feb. 2023, doi: 10.1021/acsnano.3c00041.
- [104] J. Lopes *et al.*, “Macrophage Cell Membrane-Cloaked Nanoplatforms for Biomedical Applications,” *Small Methods*, vol. 6, no. 8, p.

- 2200289, Aug. 2022, doi:  
<https://doi.org/10.1002/smt.202200289>.
- [105] F. Zhang *et al.*, “Biohybrid Microalgae Robots: Design, Fabrication, Materials, and Applications,” *Advanced Materials*, vol. 36, no. 3, p. 2303714, Jan. 2024, doi:  
<https://doi.org/10.1002/adma.202303714>.
- [106] M. L. Obaíd *et al.*, “Case report: Long-term follow-up of a large full-thickness skin defect treated with a photosynthetic scaffold for dermal regeneration,” *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 10, Dec. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.1004155.
- [107] H. Huang, Y. Lang, S. Wang, and M. Zhou, “Microalgae-based drug delivery systems in biomedical applications,” *Engineered Regeneration*, vol. 5, no. 3, pp. 361–374, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2024.01.002>.
- [108] J. E. Cohen *et al.*, “An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart,” *Sci Adv*, vol. 3, no. 6, p. e1603078, Sep. 2024, doi: 10.1126/sciadv.1603078.
- [109] Y. Qiao *et al.*, “Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cancer,” *Sci Adv*, vol. 6, no. 21, p. eaba5996, Sep. 2024, doi:  
 10.1126/sciadv.aba5996.
- [110] Y. Goto, S. Iwata, M. Miyahara, and E. Miyako, “Discovery of Intratumoral Oncolytic Bacteria Toward Targeted Anticancer Theranostics,” *Advanced Science*, vol. 10, no. 20, p. 2301679, Jul. 2023, doi:  
<https://doi.org/10.1002/advs.202301679>.
- [111] R. H. Wijffels and M. J. Barbosa, “An Outlook on Microalgal Biofuels,” *Science (1979)*, vol. 329, no. 5993, pp. 796–799, Aug. 2010, doi:  
 10.1126/science.1189003.
- [112] N. G. A. Willemen *et al.*, “Oxygen-Releasing Biomaterials: Current Challenges and Future Applications,” Nov. 01, 2021, *Elsevier Ltd.* doi:  
 10.1016/j.tibtech.2021.01.007.
- [113] H. E. Barker, J. T. E. Paget, A. A. Khan, and K. J. Harrington, “The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence,” *Nat Rev Cancer*, vol. 15, no. 7, pp. 409–425, 2015, doi: 10.1038/nrc3958.
- [114] H. Wang *et al.*, “Photosynthetic microorganisms coupled photodynamic therapy for enhanced antitumor immune effect,” *Bioact Mater*, vol. 12, pp. 97–106, 2022, doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.10.028>.
- [115] M. Chang *et al.*, “Persistent luminescence phosphor as in-vivo light source for tumoral cyanobacterial photosynthetic oxygenation and photodynamic therapy,” *Bioact Mater*, vol. 10, pp. 131–144, 2022, doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.030>.
- [116] H. Wang *et al.*, “Light-controlled oxygen production and collection for sustainable photodynamic therapy in tumor hypoxia,” *Biomaterials*, vol. 269, p. 120621, 2021, doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120621>.
- [117] J. Delasoie, P. Schiel, S. Vojnovic, J. Nikodinovic-Runic, and F. Zobi, “Photoactivatable Surface-Functionalized Diatom Microalgae for Colorectal Cancer Targeted Delivery and Enhanced Cytotoxicity of Anticancer Complexes,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 5, 2020, doi:  
 10.3390/pharmaceutics12050480.
- [118] H. Cui, Y. Su, W. Wei, F. Xu, J. Gao, and W. Zhang, “How Microalgae is Effective in Oxygen Deficiency Aggravated Diseases? A Comprehensive Review of Literature,” 2022, *Dove Medical Press Ltd.* doi:  
 10.2147/IJN.S368763.
- [119] S. Hua *et al.*, “Photosynthetic bacteria-based whole-cell inorganic-biohybrid system for multimodal enhanced tumor radiotherapy,” *J Nanobiotechnology*, vol. 22, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s12951-024-02654-7.
- [120] L. M. Stapleton *et al.*, “Microfluidic encapsulation of photosynthetic cyanobacteria in hydrogel microparticles augments oxygen delivery to rescue ischemic myocardium,” *J Biosci Bioeng*, vol. 135, no. 6, pp. 493–499, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2023.03.001>.

- [121] Y. Zhu and Y. J. Woo, "Photosynthetic symbiotic therapeutics – An innovative, effective treatment for ischemic cardiovascular diseases," *J Mol Cell Cardiol*, vol. 164, pp. 51–57, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.11.007>.
- [122] Z. Liu *et al.*, "Systemic and local delivery of mesenchymal stem cells for heart renovation: Challenges and innovations," *Eur J Pharmacol*, vol. 876, p. 173049, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173049>.
- [123] L. Lu, M. Liu, R. Sun, Y. Zheng, and P. Zhang, "Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments," *Cell Biochem Biophys*, vol. 72, no. 3, pp. 865–867, 2015, doi: 10.1007/s12013-015-0553-4.
- [124] K. M. Williams *et al.*, "Safety of photosynthetic *Synechococcus elongatus* for in vivo cyanobacteria–mammalian symbiotic therapeutics," *Microb Biotechnol*, vol. 13, no. 6, pp. 1780–1792, Nov. 2020, doi: 10.1111/1751-7915.13596.
- [125] Y. Haraguchi, Y. Kagawa, K. Sakaguchi, K. Matsuura, T. Shimizu, and T. Okano, "Thicker three-dimensional tissue from a 'symbiotic recycling system' combining mammalian cells and algae," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 41594, 2017, doi: 10.1038/srep41594.
- [126] T. Xu, C. Baicu, M. Aho, M. Zile, and T. Boland, "Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues," *Biofabrication*, vol. 1, no. 3, p. 035001, 2009, doi: 10.1088/1758-5082/1/3/035001.
- [127] T. Agarwal *et al.*, "Recent advances in bioprinting technologies for engineering cardiac tissue," May 01, 2021, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.msec.2021.112057.
- [128] S. A. Aboushanab, A. H. El-Far, V. R. Narala, R. F. Ragab, and E. G. Kovaleva, "Potential therapeutic interventions of plant-derived isoflavones against acute lung injury," *Int Immunopharmacol*, vol. 101, p. 108204, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108204>.
- [129] A. Mackay and M. Al-Haddad, "Acute lung injury," *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, vol. 11, no. 11, pp. 487–489, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2010.08.003>.
- [130] H. Dombrowsky, M. Barrenschee, M. Kunze, and S. Uhlig, "Conserved responses to trichostatin A in rodent lungs exposed to endotoxin or stretch," *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 22, no. 6, pp. 593–602, 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.08.005>.
- [131] J. Yu, X. Bi, B. Yu, and D. Chen, "Isoflavones: Anti-inflammatory benefit and possible caveats," Jun. 10, 2016, *MDPI AG*. doi: 10.3390/nu8060361.
- [132] S. Özugur, M. N. Chávez, R. Sanchez-Gonzalez, L. Kunz, J. Nickelsen, and H. Straka, "Green oxygen power plants in the brain rescue neuronal activity," *iScience*, vol. 24, no. 10, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.isci.2021.103158.
- [133] J. Schneider *et al.*, "Local oxygen homeostasis during various neuronal network activity states in the mouse hippocampus," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 39, no. 5, pp. 859–873, Nov. 2017, doi: 10.1177/0271678X17740091.
- [134] J. Liao *et al.*, "Recent Advances in Targeted Nanotherapies for Ischemic Stroke," *Mol Pharm*, vol. 19, no. 9, pp. 3026–3041, Sep. 2022, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00383.
- [135] S. Özugur, L. Kunz, and H. Straka, "Relationship between oxygen consumption and neuronal activity in a defined neural circuit," *BMC Biol*, vol. 18, no. 1, Jul. 2020, doi: 10.1186/s12915-020-00811-6.
- [136] L. J. Voss, N. Whittle, O. Lamber, G. Envall, and J. Sleight, "Cerebrospinal fluid oxygen optimisation for rescue of metabolically challenged in vitro cortical brain tissue," *IBRO Rep*, vol. 9, pp. 302–309, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.ibror.2020.10.007.
- [137] J. Jägers, A. Wrobeln, and K. Ferenz, "Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology," *Pflugers Arch*, vol. 473, pp. 1–12, Feb. 2021, doi: 10.1007/s00424-020-02482-2.

- [138] A. I. Alayash, "Mechanisms of Toxicity and Modulation of Hemoglobin-based Oxygen Carriers," *Shock*, vol. 52, no. 1S, 2019, [Online]. Available: [https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/mechanisms\\_of\\_toxicity\\_and\\_modulation\\_of.7.aspx](https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2019/10001/mechanisms_of_toxicity_and_modulation_of.7.aspx)

## ANEXO

**TABLA NO. VI ORGANISMOS EMPLEADOS PARA TERAPIA FOTOSINTÉTICAS EN APLICACIONES DE BIOMEDICINA**

Tipos de organismos fotosintéticos	Clasificación de organismo	Características	Ventajas	Desventajas	Aplicaciones clínicas	Ref.
Spirulina plantesis	Cianobacteria filamentosa	Destaca por ser una de las fuentes más ricas en proteínas de origen microbiano.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Altamente eficiente en la conversión de luz solar en biomasa y puede adaptarse a condiciones extremas, lo que la hace ideal para su cultivo en áreas no aptas para la agricultura convencional.</li> <li>- Aumentan los niveles de oxígeno.</li> <li>- Mejora la viabilidad celular en modelos animales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Requiere una cantidad de luz para maximizar el proceso de fotosíntesis.</li> <li>- Enfrenta competencia por nutrientes en cultivos abiertos, lo que afecta su eficiencia.</li> </ul>	Se utiliza como base para microrobots, que por medio de la fototaxia y la propulsión magnética dirige medicamentos a áreas específicas del cuerpo.	<p>[11]</p> <p>[37]</p> <p>[44]</p> <p>[45]</p> <p>[76]</p>
Chlamydomonas reinhardtii	Microalga	Crecimiento celular entre 20 y 25°C en medios líquidos definidos a base de sal o agar pH neutro. Cuenta con propiedad antioxidante y antiinflamatorias	-Versatilidad en el cultivo y la facilidad con la que se puede manipular genéticamente, lo que la convierte en un excelente modelo para estudios de fotosíntesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tasa de crecimiento es moderada.</li> <li>-Sensible a cambios ambientales, lo que puede afectar su eficiencia en condiciones no controladas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se ha utilizado para la entrega controlada de antibióticos mediante enlaces bio-ortogonales que permiten la liberación por medio de luz UV.</li> <li>-Suturas fotosintéticas.</li> </ul>	<p>[27]</p> <p>[28]</p>
Synechococcus elongatus	Cianobacteria unicelular	Capacidad de fotosíntesis y producción de oxígeno. Ha sido investigado como candidato a la biosíntesis fotoautótrofa siendo óptimo a los 30°C.	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alta eficiencia fotosintética.</li> <li>-Capacidad para sobrevivir en condiciones extremas de luz y temperatura, lo que la hace adecuada para la producción de biocombustibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Crecimiento es relativamente lento.</li> <li>-Requiere iluminación continua.</li> <li>-Aumento en costos de producción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Se desarrollaron parches para la producción de oxígeno para promover la curación de injertos de piel y heridas crónicas asociadas a diabetes.</li> <li>-Suministro de oxígeno fotosintético intramiocárdico para aliviar la isquemia tras un infarto del miocardio.</li> <li>-Biosíntesis autótrofa.</li> </ul>	<p>[11]</p> <p>[15]</p> <p>[21]</p> <p>[47]</p> <p>[50]</p>
Chlorococum littorale	Algas verdes unicelular	Altamente tolerante al CO2 con una tasa de crecimiento óptima a 22°C.	tiene la ventaja de poder realizar fotosíntesis en ambientes salinos y producir lípidos para biocombustibles, lo que la hace ideal para zonas costeras.	Sin embargo, su crecimiento es más lento en comparación con otras microalgas, y necesita una cantidad	-Oxigenación in vitro de tejido cardíaco bioartificial multicapa basado en laminas celulares.	<p>[15]</p> <p>[51]</p>

				significativa de luz para maximizar la fotosíntesis.		
Chlorella pyrenoidosa	Algas verdes unicelular	Crece de manera óptima a los 37°C y pH 7,4. Cuando son bioimpresas y encapsuladas producen CO2 que facilita la proliferación, migración y diferenciación de fibroblastos ayudando a mejorar la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular.	-Alta capacidad fotosintética y su adaptabilidad a diversos ambientes, lo que la hace útil en la reducción de CO2 atmosférico y fácil de cultivar.	-Dureza de su pared celular limita la disponibilidad de nutrientes, lo que requiere procesamiento adicional, y puede enfrentar competencia por nutrientes en cultivos abiertos.	-Implementación en el desarrollo de un pulmón artificial fotosintético.	[12] [15]
Chlorella Vulgaris	Alga verde unicelular	Surgió como una materia prima alternativa prometedora. Crecimiento óptimo a los 30°C con pH 8,2 – 8,7. Cuenta con una gran concentración de clorofila.	Rápida tasa de crecimiento y alta eficiencia fotosintética, lo que la hace ideal para la producción masiva de biomasa en una amplia gama de condiciones ambientales.	-Necesita un procesamiento post-cosecha para liberar los nutrientes.  -Sensible a la calidad del agua, lo que puede afectar su eficiencia.	-Oxigenación fotosintética  -Uso potencial como sistema generador de oxígeno para mejorar la terapia radiológica y fotodinámica contra el cáncer.	[12] [21] [38] [53] [60] [74] [77]
Chlorella Sorokiniana	Alga verde unicelular	Potencial de aplicación en tratamiento de aguas residuales y producción de biodiesel. Tolera hasta 42°C y muestra una alta tasa de crecimiento a 37°C.	Es eficiente en la fotosíntesis y tolerante a altas temperaturas, lo que es ventajoso en climas cálidos y para la captura de CO2.	-Requiere condiciones controladas de luz y temperatura.  -Altos costos de cultivo lo que afecta su rendimiento.	-Suministro fotosintético controlado de oxígeno.	[5]
Synechococcus bacillus	Cianobacteria unicelular	Descubrieron que cuenta con ficocianina la cual tiene actividad anticancerígena contra tres tipos: adenocarcinoma colorrectal, carcinoma hepatocelular y carcinoma de mama de glándulas mamarias.	-Crecimiento de vasos linfáticos  -Viabilidad celular	-Debe contar con luz para funcionar	- Co-cultivo de células endoteliales linfáticas con <sup>o</sup> transgénica	[32] [36] [85]
Thalassiosira Pseudonana	microalga	Como todas las diatomeas, <i>Thalassiosira pseudonana</i> es un organismo fotosintético que utiliza la luz solar para convertir el dióxido de	Es altamente eficiente en la fotosíntesis, lo que la convierte en un componente clave del ciclo global del carbono.	Necesita condiciones específicas de luz, temperatura, y nutrientes para	Micro portador basado en frústulas de las diatomeas	[11] [42]

		carbono y el agua en oxígeno y compuestos orgánicos. Es responsable de una parte significativa de la producción primaria en los océanos.		crecer de manera óptima, lo que puede limitar su uso industrial.		[46]
Arthrospira Platensis	Cianobacteria filamentosa	Características morfológicas como ángulo helicoidal lo que permite su uso microneador para transportar terapias a los capilares.	-Aumenta el recuento de glóbulos blancos. - Estimula la fagocitosis	Requiere fuente lumínica para su funcionamiento.	Inyección de cianobacteria en modelo de ratón	[74] [75] [86]

**Tabla No. IV** Organismos empleados para terapia fotosintética en aplicaciones de biomedicina. En esta tabla se explican los organismos fotosintéticos que han sido aplicados en la terapia de enfermedades y como apoyo en estudios de investigación en ingeniería de tejidos. La información fue recopilada de diferentes estudios revisados y verificados.