



FACULTAD DE INGENIERÍA
CARRERA EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

“Desarrollo de andamios fotosintético, como estrategia oxigénica
en el tratamiento de enfermedades hipóxicas”.

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.

Nombre del participante:

Diviany Mendoza

C.I.P 3-747-2113

Director:

Dr. Diego Reginensi

Tutor de Tesis:

Mgtr. Alfredo Lescher

Panamá, República de Panamá

2025

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo con todo mi corazón a mis padres, **Micoye De León** y **Aldo Tuñón**, porque gracias a sus sacrificios, amor y apoyo incondicional, hoy puedo cumplir esta meta. Sin ustedes, nada de esto habría sido posible.

A mis hermanos **Jasmin Leinch**, **Alessa Brearey** y **Aldo Tuñón**, por inspirarme a ser mejor persona y profesional cada día, recordándome siempre que vale la pena esforzarse.

A mis amigos que me acompañaron en todo este proceso, gracias por darme ánimo en los momentos más difíciles y llenos de estrés, por comprenderme y apoyarme cuando más lo necesitaba.

Por último, agradezco a los profesores que me guiaron a lo largo de mi carrera universitaria; de cada uno me llevo una enseñanza que guardaré siempre conmigo.

AGRADECIMIENTO

Agradezco al profesor Dr. Diego Reginensi por su valiosa labor como asesor, por compartir generosamente sus conocimientos y orientarme con paciencia y dedicación. Su exigencia y atención a detalle me motivó a realizar una investigación rigurosa y a crecer tanto personal como profesionalmente.



DECLARACIÓN JURADA

Yo Diviany Jireh Mendoza De León con cédula de identidad personal número, 3-747-2113 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: publicación científica, es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exonero a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada con este aspecto.

Como constancia, firmo la presente declaración el día 29 del mes de Julio del año 2025.

Firma del estudiante: 

Cédula:3-747-2113

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	2
DECLARACIÓN JURADA.....	3
ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO I.....	8
EL PROBLEMA	8
CAPÍTULO I	9
1.0 El Problema	9
1.1 Antecedentes del problema de investigación.....	9
1.2 Planteamiento del problema	10
1.2.1 Déficit de oxígeno, un problema a nivel de la fisiología humana.....	11
1.2.2 Hipoxia en lesiones cutáneas:	11
1.2.3 Hipoxia en lesiones pulmonares	14
1.2.4 Hipoxia en lesiones cardíacas	15
1.2.5 Hipoxia en lesiones cerebrovasculares.....	16
1.2.6 Hipoxia en problemas oncológicos.....	18
1.3 Justificación de la investigación.....	21
1.4 Objetivos	22
1.4.1 Objetivo general	22
1.4.2 Objetivos específicos.....	22
1.5 Alcance y límites de la investigación.....	22
1.6. Línea de investigación a la que pertenece el estudio.....	23
CAPÍTULO II.....	24
MARCO TEÓRICO	24
CAPÍTULO II	25
2.0 Marco Teórico	25
2.1 Antecedentes de investigaciones realizadas en el tema.....	25
2.1.1 Tratamientos convencionales ante la falta de oxígeno en los órganos.....	25
2.1.2 Terapia de Oxígeno Hiperbárico (TOHB).....	25
2.1.3 Perfluorocarbonos (PFC).....	26

2.1.4 Hemoglobina artificial (HBOC).....	27
2.1.5 Andamios fotosintéticos.....	27
2.2 Bases teóricas que sustentan la investigación.....	34
2.2.1. Biomateriales fotosintéticos como aplicaciones en Biomedicina	34
2.2.1.1 Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento terapéutico de lesiones cutáneas.....	34
2.2.1.2. Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento terapéutico en lesiones cardiovasculares y cerebrales.	49
2.2.1.3. Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento de problemas oncológicos.	54
CAPÍTULO III.	65
METODOLOGÍA	65
CAPÍTULO III.....	66
3.0 Metodología.....	66
3.1 Tipo y diseño de la investigación.....	66
CAPÍTULO IV.....	69
ANÁLISIS E INTEPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	69
CAPÍTULO IV	70
4.0 Análisis e interpretación de los resultados	70
CONCLUSIONES.....	76
CONCLUSIONES.....	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXOS	102
ANEXO 1	103
ANEXO 2	106
ANEXO 3	107
ANEXO 4	108
ANEXO 5	109

ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

Tabla 1. Características fisiológicas de organismos fotosintéticos.....	15
Tabla 2. Aplicaciones clínicas y experimentales de andamios fotosintéticos.....	25
Figura 1. Rol del oxígeno en distintos tejidos.....	6
Figura 2. Esquema de la fotosíntesis y respiración celular.....	7
Figura 3. Producción de oxígeno en terapia fotosintética.....	9

INTRODUCCIÓN

La hipoxia representa una barrera fisiológica crítica en la regeneración tisular y el tratamiento de múltiples patologías, al restringir el oxígeno disponible para funciones celulares esenciales como la síntesis de ATP, la proliferación, la angiogénesis y la reparación estructural. En este contexto, los andamios fotosintéticos emergen como una estrategia terapéutica innovadora dentro del campo de la ingeniería biomédica. Esta tecnología se basa en la integración de microorganismos fotosintéticos como microalgas y cianobacterias dentro de biomateriales bioactivos capaces de generar oxígeno in situ mediante fotosíntesis, activada por luz visible. El desarrollo de estos sistemas ha progresado desde estructuras básicas como hidrogeles, hasta plataformas más sofisticadas como andamios tridimensionales impresos en 3D, apósitos inteligentes, micro agujas y sistemas híbridos con funcionalidad antiinflamatoria y antioxidante. Esta evolución tecnológica ha sido respaldada por estudios in vitro, modelos animales y ensayos preliminares en humanos, evidenciando su eficacia en la regeneración cutánea, soporte cardiovascular, reparación ósea y mejora del microambiente tumoral. Además de oxigenar tejidos hipóxicos, estos andamios pueden modular el estrés oxidativo, reducir la inflamación y estimular la neovascularización. El presente artículo ofrece una revisión integral de los fundamentos fisiológicos del oxígeno, las limitaciones de las terapias convencionales y los avances más recientes en terapia autotrófica aplicada a la medicina regenerativa. La evidencia acumulada posiciona a los andamios fotosintéticos como una plataforma terapéutica prometedora, capaz de revolucionar el tratamiento clínico de enfermedades caracterizadas por hipoxia.

Palabras claves: Ingeniería tisular, terapia oxigénica, sistema fotosintético, hipoxia tisular.

CAPÍTULO I.

EL PROBLEMA

CAPÍTULO I

1.0 El Problema

1.1 Antecedentes del problema de investigación

Hace aproximadamente 3 mil millones de años, ciertos microorganismos desarrollaron la capacidad de generar oxígeno (O_2) a partir de la luz, lo que enriqueció progresivamente la atmósfera terrestre. Durante el Gran Evento de Oxidación, ocurrido hace unos 2400 millones de años, la presión parcial de oxígeno en la atmósfera aumentó abruptamente de 10 a 150 mmHg West (2022), lo que facilitó la evolución de las mitocondrias como orgánulos especializados en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) a través de la reducción de O_2 en la cadena respiratoria. Desde entonces, el O_2 atmosférico ha regulado la fisiología de los organismos aeróbicos mediante un sofisticado equilibrio entre su disponibilidad y el suministro sistemático (Sánchez-Baracaldo & Cardona, 2020). El proceso de generación de O_2 , a nivel global, fue posible gracias a la fotosíntesis oxigénica, que correspondió a un proceso desarrollado por cianobacterias y microalgas que convierten la energía solar en energía química, liberando O_2 como subproducto Holloway-Phillips (2018).

Las microalgas, como *Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella vulgaris* y *Haematococcus pluvialis*, presentan una arquitectura eucariota que incluye cloroplastos bien definidos, dentro de los cuales se localizan tilacoides organizados que albergan los fotosistemas I y II, esenciales para la fotosíntesis oxigénica. La presencia de clorofilas a y b, junto con carotenoides accesorias, permite una captura eficiente de la radiación solar, además de asegurar una adecuada compartimentalización de los procesos fotoquímicos dentro del orgánulo plastidial (Häder, 2022).

En contraste, las cianobacterias como *Synechococcus elongatus*, *Anabaena* sp. y *Spirulina platensis* carecen de cloroplastos, pero llevan a cabo la fotosíntesis mediante membranas tilacoidales libres en el citoplasma, frecuentemente

organizadas en estructuras ramificadas o entrelazadas sin delimitación membranosa interna (Liberton et al., 2011); Maréchal (2024). La eficiencia de captura lumínica en estos organismos se ve potenciada por la presencia de ficobilisomas, complejos macromoleculares de ficobiliproteínas (como ficocianina y ficoeritrina) que permiten absorber longitudes de onda no aprovechadas por la clorofila, lo cual amplía el espectro fotosintético útil y optimiza la generación de oxígeno (Häder, 2022; Liberton et al., 2011).

El O₂ representa aproximadamente el 21% del aire atmosférico y es esencial para la fisiología de los organismos aeróbicos. Su principal función es actuar como aceptor final de electrones en la cadena de transporte mitocondrial, permitiendo la generación de ATP, base energética de la vida celular. Este proceso sostiene funciones vitales como la proliferación, diferenciación, migración celular, el transporte transmembrana y la transducción de señales intracelulares (He et al., 2023), entre otras funciones como lo son la desaturación de ácidos grasos y varias reacciones catalizadas por la α -cetoglutarato de oxigenasa. El oxígeno participa en numerosas reacciones metabólicas, como la desmetilación del ARN, el ADN y las histonas (Mao et al., 2022).

1.2 Planteamiento del problema

En condiciones de disponibilidad reducida de oxígeno, las células activan una reprogramación metabólica adaptativa conocida como el “efecto Warburg” en la cual se privilegia la glucólisis anaeróbica frente a la fosforilación oxidativa, incluso cuando las mitocondrias permanecen funcionales. Si bien esta vía permite mantener la viabilidad celular de forma transitoria, su eficiencia energética es limitada y conduce a una sobreproducción de ácido láctico y al desarrollo de acidosis metabólica, comprometiendo la función celular a largo plazo (Z. Chen et al., 2018).

Este fenómeno ocurre en el contexto de la hipoxia, una condición fisiopatológica caracterizada por un déficit sostenido en el suministro de oxígeno, lo que altera la homeostasis celular y desencadena una cascada de respuestas adaptativas (Della

Rocca et al., 2022). Entre estas respuestas, destaca la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), un regulador maestro que promueve la expresión de genes implicados en la angiogénesis, el metabolismo glicolítico y la eritropoyesis, como mecanismos compensatorios frente al estrés hipóxico (Wang et al., 2017). Sin embargo, este cambio metabólico adaptativo conlleva una disminución en la producción de ATP y una mayor acidificación intracelular por acumulación de lactato, exacerbando el desequilibrio redox y aumentando la vulnerabilidad celular al daño (Zhe Chen et al., 2018; Vaupel & Multhoff, 2021).

La hipoxia severa prolongada, produce disfunción mitocondrial, liberación de ROS y de factores proapoptóticos como el citocromo C, que provocan daño oxidativo a nivel celular. Cuando los niveles de ATP caen por debajo de un umbral crítico, tras el déficit de O₂, se producen diferentes formas de muerte celular: en la apoptosis, se desencadena una fragmentación ordenada mediada por caspasas (Zaarour et al., 2021); en la necrosis, el colapso energético produce ruptura de membranas y liberación de contenido citotóxico al medio extracelular y en la autofagia, aunque inicialmente protectora, la degradación excesiva de orgánulos esenciales compromete irreversiblemente la viabilidad celular. Estos mecanismos de muerte inducidos por hipoxia son comunes en diversas patologías clínicas, como: heridas crónicas (Sen, 2009), problemas cardiovasculares (Gregg L. Semenza, 2014), enfermedades pulmonares (Hanumegowda & Mohan, 2025); Thapa et al. (2025). y tumores (Vaupel et al., 2004).

1.2.1 Déficit de oxígeno, un problema a nivel de la fisiología humana.

1.2.2 Hipoxia en lesiones cutáneas:

La piel presenta una microcirculación densa pero distribuida de forma heterogénea a lo largo de sus diferentes capas. Desde esta red vascular, emergen ramificaciones que conforman el plexo dérmico superficial, ubicado en la dermis papilar justo por debajo de la epidermis (Khavkin & Ellis, 2011); como consecuencia se establecen gradientes de oxígeno cutáneo a lo largo de las capas de la piel (Grillon et al., 2012;

Wang et al., 2003). Por ello, un desbalance en los niveles de oxígeno conlleva una serie de problemas fisiopatológicos cutáneos.

El oxígeno participa activamente en todas las etapas del proceso de cicatrización de heridas. Aunque la hipoxia aguda que ocurre inmediatamente después de una lesión estimula la cicatrización al activar factores como el HIF (factor inducido por hipoxia), la recuperación de los niveles adecuados de oxígeno es esencial, ya que una hipoxia crónica puede dificultar el proceso (Hopf & Rollins, 2007).

Durante la fase de hemostasia, que ocurre de forma inmediata tras la lesión, se produce la vasoconstricción y la agregación plaquetaria para detener el sangrado (Tandara & Mustoe, 2004). Aunque esta etapa no requiere una alta disponibilidad de oxígeno, la hipoxia resultante activa a las plaquetas y al endotelio, induciendo la liberación de citocinas, factores de crecimiento y moléculas señalizadoras que preparan el terreno para las siguientes fases de la cicatrización.

Este ambiente hipóxico inicial estimula la liberación de factores proinflamatorios y activa rutas moleculares dependientes de oxígeno, que se vuelven fundamentales en las fases posteriores. Durante la fase inflamatoria, el oxígeno permite la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, fundamental para la producción de ATP y el funcionamiento celular (Görlach et al., 2000).

Además, las especies reactivas de oxígeno (ROS), más allá de su función antimicrobiana, cumplen un rol clave al activar receptores de citocinas y quimiocinas, reclutar neutrófilos y macrófagos, y estimular la liberación de factores de crecimiento como el TGF- β , VEGF y TNF- α (Gurtner et al., 2008). En esta etapa ocurre un aumento drástico en el consumo de oxígeno a través de la enzima NADPH oxidasa, lo que genera un estallido respiratorio, vital para la producción de ROS durante la fagocitosis de bacterias y células muertas (Gottrup, 2004). Estas ROS también cumplen funciones de señalización redox, ya que, aunque inicialmente se creía que eran únicamente dañinas, hoy se sabe que en niveles bajos actúan como mensajeros intracelulares que promueven la proliferación y migración celular (Clark et al., 1985). La producción controlada de peróxido de hidrógeno también genera

oxígeno como subproducto y participa en esta red de señalización (Sen, 1998). Sin embargo, una disminución del oxígeno tisular o una hipoxia sostenida puede limitar estas señales redox, afectando negativamente la función de factores de crecimiento como PDGF y VEGF, así como el reclutamiento leucocitario (Sen & Roy, 2008).

En la fase proliferativa, aunque la hipoxia inicial favorece la migración de queratinocitos y fibroblastos, el oxígeno es fundamental para sostener la angiogénesis y asegurar una correcta síntesis de colágeno (O'Toole et al., 1997). Este proceso requiere oxígeno para la hidroxilación de prolina y lisina, pasos indispensables para el ensamblaje de la triple hélice del colágeno (Cohen et al., 1992). Se ha comprobado que una tensión de oxígeno entre 30 y 40 mmHg es ideal para la producción adecuada de colágeno (Hopf et al., 2005).

Además, la proliferación celular, la migración epitelial y la secreción de factores como el TGF- β 1, EGF, KGF, IGF y PDGF son procesos dependientes del oxígeno, especialmente durante el denominado “estallido proliferativo” que ocurre en los bordes de la herida (Wang et al., 2007). Finalmente, en la fase de remodelación, que puede extenderse por meses o incluso años, el oxígeno sigue siendo esencial. Permite la transición del colágeno tipo III (inicial) al colágeno tipo I (maduro), lo que otorga mayor resistencia a la tensión del nuevo tejido (Wrobel et al., 2002). Las metaloproteinasas de matriz (MMP) y sus inhibidores (TIMP), que modulan esta reestructuración de la matriz extracelular, también requieren oxígeno para su funcionamiento. De este modo, el oxígeno no solo inicia, sino que mantiene y culmina de forma eficiente el proceso de cicatrización tisular (Tomasek et al., 2002).

En las lesiones agudas, el daño al sistema vascular interrumpe de manera inmediata el aporte de O₂ en el sitio de la lesión cutánea, lo cual produce una caída sustancial en la tensión de O₂ local (Botusan et al., 2008; Thangarajah et al., 2010; Thangarajah et al., 2009). En las heridas crónicas no se observan signos de cicatrización durante más de 30 días, es por eso por lo que, en este tipo de lesiones el tejido dañado activa de forma permanente a células fagocíticas como neutrófilos y macrófagos, que inician la fagocitosis de los patógenos invasores. Este proceso va acompañado de un aumento del metabolismo oxidativo conocido como estallido

respiratorio, el cual requiere un elevado consumo de oxígeno (Babior, 1978). En el caso de heridas infectadas, el microambiente local se encuentra alterado de forma persistente, dificultando la cicatrización (Bezold et al., 2019). Este ambiente favorece la acumulación excesiva de células inflamatorias principalmente neutrófilos y macrófagos que incrementan aún más la producción de ROS, perpetuando un estado inflamatorio crónico. Adicionalmente, estas células consumen oxígeno y nutrientes esenciales, exacerbando la hipoxia tisular y la desnutrición celular (J. Liu et al., 2024; Zhou et al., 2023), la baja de la presión parcial de oxígeno por debajo del umbral crítico, retrasa la cicatrización considerablemente (Darby & Hewitson, 2016). Este tipo de lesión va asociada, en muchas ocasiones, a la presencia de colonización bacteriana, la activación de la respuesta inmunitaria y el desencadenamiento de procesos inflamatorios que pueden dar lugar a complicaciones graves (Malone & Schultz, 2022).

1.2.3 Hipoxia en lesiones pulmonares

Esta respuesta inflamatoria exacerbada no se limita al tejido cutáneo, sino que puede extenderse a órganos vitales para la homeostasis, en diversas enfermedades pulmonares, como la fibrosis pulmonar idiopática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras afecciones intersticiales dificultan el intercambio gaseoso eficiente, exacerbando la hipoxia sistémica (Bhutta et al., 2025). La hipoxia pulmonar puede comprometer significativamente la funcionalidad pulmonar, alterando tanto la fisiología como la estructura anatómica (Bhutta et al., 2025; Christenson et al., 2022), conllevando una disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre (hipoxemia arterial). A nivel molecular, la hipoxia activa el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), que regula genes responsables de la angiogénesis, el metabolismo y la supervivencia celular (Hanumegowda & Mohan, 2025).

No obstante, la activación prolongada de esta vía contribuye a mecanismos patológicos como la fibrosis pulmonar, al inducir la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, promoviendo la deposición excesiva de colágeno y la rigidez del tejido (Hanumegowda & Mohan, 2025; Thapa et al., 2025). En la fibrosis pulmonar idiopática, estas alteraciones se agravan con el tiempo, disminuyendo la elasticidad

pulmonar, intensificando la disnea y limitando la capacidad funcional del paciente (Thapa et al., 2025). De forma similar, en la EPOC, la destrucción de alvéolos y bronquiolos conduce a una hipoxia persistente, acompañada de inflamación crónica, aumento de la producción de moco y remodelado del epitelio respiratoria.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una inflamación crónica persistente en el tejido pulmonar, que afecta de manera predominante a las vías respiratorias periféricas y al parénquima pulmonar. Esta inflamación conlleva el desarrollo progresivo de fibrosis en las pequeñas vías aéreas y enfisema, lo que compromete severamente el intercambio gaseoso (Barnes et al., 2015). En la patogénesis de la EPOC participan múltiples células inmunitarias, incluyendo macrófagos derivados de monocitos circulantes, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T y B, los cuales son reclutados hacia los pulmones como parte de la respuesta inflamatoria (Agustí & Hogg, 2019). A su vez, las células estructurales del pulmón, como las células epiteliales de las vías respiratorias, los fibroblastos y las células endoteliales, también desempeñan un papel activo en la generación y mantenimiento del proceso inflamatorio (Barnes, 2017). Estas células secretan mediadores bioactivos, incluyendo citocinas proinflamatorias y quimioquinas, que amplifican la respuesta inmune y perpetúan el daño tisular. Además, tanto las células inmunitarias como las estructurales son fuentes importantes de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales inducen un entorno de estrés oxidativo persistente.

La hipoxia es una condición común en estadios avanzados de la EPOC, esta potencia aún más la producción de ROS, exacerbando el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la senescencia celular y el daño epitelial (Thapa et al., 2025). Estos mecanismos se hallan implicados tanto en las lesiones pulmonares agudas como en la progresión hacia fibrosis pulmonar irreversible (Weissmann, 2008).

1.2.4 Hipoxia en lesiones cardíacas

El corazón consume una cantidad significativa de energía suministrada casi en su totalidad por la producción de ATP mitocondrial derivada del metabolismo oxidativo (Doenst et al., 2013), esta elevada demanda energética convierte al corazón en uno

de los órganos más vulnerables ante la falta de oxígeno. En un estado de hipoxia o isquemia, en el sistema cardiovascular se produce un infarto agudo de miocardio; conllevando que las células cardíacas deban mantener sus demandas energéticas, de forma compensatoria, a través de glucólisis anaeróbica, lo que genera la acumulación de ácido láctico, disfunción electrolítica y daño celular progresivo, a nivel cardíaco (Liu et al., 2020). Ante este déficit, se activa el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), que promueve la expresión de genes relacionados con la angiogénesis, el metabolismo glucolítico y la supervivencia celular. (L. Chen et al., 2009). Si bien estas respuestas buscan preservar la viabilidad miocárdica, su efecto es limitado frente a una hipoxia sostenida, en la cual se observa disfunción mitocondrial, producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), liberación de citocromo C y activación de caspasas proapoptóticas (Nakazawa et al., 2016). La deficiencia en el suministro de oxígeno es un factor etiológico crítico en numerosas enfermedades cardiovasculares, conllevando el riesgo de sufrir daños irreversibles (Hofmann & James, 2018; Liu et al., 2020). A nivel estructural, el daño hipóxico repetido induce una remodelación ventricular negativa, caracterizada por hipertrofia de cardiomiocitos, fibrosis intersticial, pérdida de miocitos viables y reducción de la elasticidad ventricular. Esta remodelación se asocia a disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca progresiva y aumento del riesgo de muerte súbita (Leancă et al., 2022). Asimismo, la activación crónica de HIF-1 α puede ser contraproducente al inducir disfunción endotelial, inflamación persistente y depósitos de matriz extracelular (G. L. Semenza, 2014).

1.2.5 Hipoxia en lesiones cerebrovasculares

El oxígeno (O₂) es esencial para la supervivencia neuronal. Dado que el cerebro carece de reservas propias de O₂, requiere un suministro continuo para mantener su principal fuente de energía: el trifosfato de adenosina. Para garantizar una adecuada disponibilidad de oxígeno cerebral, son indispensables dos condiciones fundamentales: un flujo sanguíneo cerebral suficiente y un contenido arterial de oxígeno adecuado. En condiciones fisiológicas normales, el cerebro consume solo alrededor del 33% del O₂ que recibe, pero puede incrementar su extracción en

situaciones donde la disponibilidad de oxígeno se ve comprometida (Marín-Caballos et al., 2008; Zauner et al., 2002).

Cuando la disponibilidad de O_2 es insuficiente o las mitocondrias pierden la capacidad de utilizar el oxígeno suministrado, se produce lo que se conoce como hipoxia tisular cerebral. Esta condición actúa como una agresión secundaria que exacerba la lesión cerebral primaria, empeorando significativamente los desenlaces clínicos, especialmente en casos de traumatismo craneoencefálico grave (Marín-Caballos et al., 2008).

El sistema nervioso central muestra una alta susceptibilidad frente a la hipoxia (Hochachka et al., 1994). Interrupciones en el flujo sanguíneo cerebral o una deficiente oxigenación arterial pueden reducir la entrega de oxígeno al tejido nervioso, afectando gravemente su funcionamiento. Esto puede derivar en síntomas neurológicos de intensidad variable, desde manifestaciones transitorias hasta efectos permanentes (Rodrigo et al., 2005). En etapas leves, la hipoxia cerebral puede manifestarse mediante dificultades en tareas de aprendizaje complejo, falta de atención y amnesia (Malle et al., 2013).. En casos moderados, se observa una disminución en la coordinación motora y el deterioro de las funciones cognitivas superiores. La hipoxia grave puede causar síncope, convulsiones e incluso la muerte neurológica (Malle et al., 2013). Es relevante destacar que los seres humanos presentan una baja percepción de los síntomas progresivos de la hipoxia, lo cual disminuye las posibilidades de reconocer la condición y aplicar medidas de autor rescate (Malle et al., 2013).

La hipoxia cerebral impacta profundamente la estructura y función del cerebro, extendiendo sus efectos al conjunto del sistema nervioso central (Verma et al., 2024). Al tratarse de un órgano altamente dependiente del oxígeno, la hipoxia desencadena una cascada de eventos moleculares y celulares que afectan tanto la viabilidad neuronal como la integridad estructural de las espinas dendríticas (Hours et al., 2023). Estas estructuras, pequeñas prolongaciones localizadas en las dendritas de las neuronas, son fundamentales en la recepción de señales sinápticas

(Priel et al., 2022), por lo que sus alteraciones pueden ser indicativas de deterioro en la conectividad y funcionalidad neuronal.

En contextos hipóxicos, es común observar alteraciones morfológicas en las espinas dendríticas, tales como la reducción en su número, acortamiento de su longitud y adopción de formas anómalas (Gao et al., 2021). Estas modificaciones afectan negativamente la función sináptica, provocando una transmisión de señales deficiente y una integración neuronal deteriorada, lo que contribuye al desarrollo de procesos neuropatológicos en distintas enfermedades (Taylor et al., 2023)

Particularmente, las neuronas CA1 del hipocampo muestran una sensibilidad marcada frente a la hipoxia cerebral, presentando un patrón de daño retardado y selectivo. En estas neuronas, la lesión suele iniciarse en las dendritas apicales, extendiéndose progresivamente por el soma y el resto de la célula, lo cual evidencia la fragilidad estructural de estas prolongaciones (Merino-Serrais et al., 2024). Esta progresión del daño compromete severamente la capacidad de procesamiento e integración de la información, afectando directamente las funciones cognitivas.

1.2.6 Hipoxia en problemas oncológicos

Los tumores presentan variaciones significativas en las propiedades fisiológicas y biológicas de sus microambientes extracelulares (Hanahan & Weinberg, 2011). La hipoxia altera el genoma celular e impulsa los procesos de carcinogénesis, hasta 5 veces como se ha visto en estudios *in vitro* e *in vivo* (Li et al., 2001; Papp-Szabó et al., 2005; Reynolds et al., 1996). Los factores hipóxicos son prevalentes en la mayoría de los tumores sólidos, en los cuales coexisten células hipóxicas transitorias y crónicas. Sin embargo, no todos los tumores presentan hipoxia de forma uniforme ni todos los tipos tumorales desarrollan hipoxia significativa. La hipoxia es una característica común en tumores sólidos como carcinomas (Höckel et al., 1991), gliomas (Hsieh et al., 2010), sarcomas (Kilic-Eren et al., 2013) y melanomas (Brurberg et al., 2004) donde el crecimiento tumoral supera la capacidad de su red vascular para suministrar oxígeno, originando regiones internas mal perfundidas (Muz et al., 2015).

Estas células cancerosas son estimuladas por el ambiente hipóxico para promover la proliferación y la modificación de la expresión génica generando resistencia a los fármacos antitumorales (Bristow & Hill, 2008). La rápida proliferación de las células cancerosas, en los tumores sólidos combinada con anormalidades estructurales y funcionales en los vasos sanguíneos asociados, da como resultado regiones en el interior de la masa tumoral con reducida disponibilidad de oxígeno (Vaupel et al., 2004). La hipoxia severa causa una reprogramación metabólica en las células tumorales, este proceso conlleva la acumulación de metabolitos altamente reductores como lactato, succinato, fumarato, piruvato y ácido acetoacético a partir de la respiración anaeróbica para satisfacer las necesidades fisiológicas en el crecimiento del tejido tumoral (Nakazawa et al., 2016). Estos metabolitos liberados, además tienen un carácter altamente reductor que es capaz de contrarrestar las terapias dependientes de especies reactivas de oxígeno (Nakazawa et al., 2016), tales como la radioterapia (Beckers et al., 2024), quimioterapia (Muz et al., 2015) y la terapia fotodinámica (Wan et al., 2021), estas modalidades terapéuticas dependen de la inducción de estrés oxidativo para provocar daño celular tumoral, lo cual se ve limitado en entornos hipóxicos.

Los tumores con características hipóxicas tienen más probabilidades de tener recurrencia tanto local, como metastásica; independiente si el tratamiento ha sido quirúrgico y/o radioterapia. Por ello, pacientes oncológicos con afecciones, basadas en desbalance oxigénico, como problemas coronarios, anemia sanguínea o enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienden a tener peores resultados en los tratamientos, debido a una mayor propensión a desarrollar recurrencia tumoral (Brizel et al., 1996; Höckel et al., 1996).

La inmunoterapia es un tratamiento terapéutico que implica la adquisición de antígenos tumorales por células dendríticas, preparando células T inactivas para diferenciarse en células T efectoras contra el tumor que tiene por objetivo atacar el tejido oncológico. Por lo tanto, la aplicación terapéutica de células T específicas contra el tumor es una estrategia prometedora en enfermedades tumorales, sin embargo, el crecimiento de células tumorales conduce a la generación de un

microambiente tisular (Brown & Wilson, 2004; Vito et al., 2020). La hipoxia limita la capacidad de las células T efectoras para infiltrarse en el microambiente tumoral (Hatfield et al., 2015; Vito et al., 2020) y frena la respuesta inmunitaria de las células T (Hatfield et al., 2019; Zhao et al., 2014). Mientras, que las células tumorales tienen una elevada capacidad adaptativa a microambientes hipóxicos; a medida que crean condiciones inhóspitas para el sistema inmunitario. El microambiente hipóxico tumoral genera un ecosistema inmunosupresor y bloquea la respuesta inmunológica antitumoral (Li Chen et al., 2009). El ambiente hipóxico generado por el tumor ocasiona la aceleración del progreso tumoral y la disminución de la eficacia del tratamiento con diversos agentes. Por ello, se plantea en la actualidad que es clave la búsqueda de estrategias que puedan revertir el microambiente hipóxico tumoral.

Es por eso por lo que en este trabajo se analizará el desarrollo de andamios fotosintéticos basado en organismos autótrofos como estrategia innovadora para mejorar la oxigenación en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por hipoxia. En ese sentido, se plantea la interrogante ¿Pueden los andamios fotosintéticos convertirse en una solución frente a los desafíos de la hipoxia en medicina regenerativa?

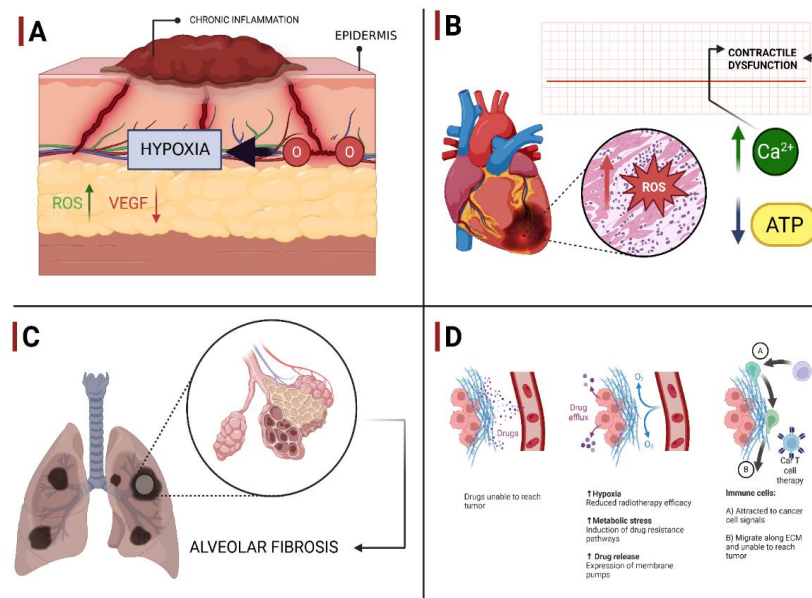


Figura 1. (A) En la piel, la hipoxia compromete la cicatrización al reducir la oxigenación tisular, limitar la migración celular, disminuir la expresión de VEGF, e inducir inflamación crónica y producción excesiva de ROS, lo que altera la formación de matriz extracelular y angiogénesis. (B) En el corazón, la hipoxia disminuye la producción de ATP en miocitos, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y promueve la sobrecarga de calcio intracelular, lo que conlleva disfunción contráctil, daño oxidativo y apoptosis celular. (C) En los pulmones, la hipoxia sostenida contribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar, fibrosis, alteración del intercambio gaseoso y progresión de enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC. (D) En el microambiente tumoral, la hipoxia promueve barreras físicas para la difusión de fármacos, reducción del suministro de nutrientes y evasión inmunológica, favoreciendo resistencia a terapias, escape inmune y progresión tumoral.

1.3 Justificación de la investigación

En la naturaleza algunos seres vivos han desarrollado mecanismos adaptativos que permiten resolver el problema de la carencia de oxígeno, como ciertos animales como las almejas gigantes, nudibranchios, esponjas, corales, anémonas, gusanos planos y ascidias han desarrollado mecanismos evolutivos que les permiten la generación de oxígeno, de manera autónoma (Myra Noemi Chávez et al., 2016)(Chen et al., 2023). Así es como, se plantea en Biomedicina la generación de oxígeno mediante el uso de andamios fotosintéticos como una estrategia terapéutica en los problemas hipóxicos, tales como la heridas cutáneas crónicas, infarto cardiaco, accidente cerebrovascular y lesiones pulmonares (M. N. Chávez et al., 2020; Garg et al., 2013).

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

- 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

En esta investigación, el alcance se centra en la revisión documental de estudios y literatura científica reciente sobre los andamios fotosintéticos, con énfasis en sus aplicaciones para la regeneración tisular y la oxigenación local. La búsqueda se limita a publicaciones actualizadas que incluyan tanto avances experimentales como potenciales aplicaciones clínicas. Por su parte, los límites del estudio radican

en que no se incluye experimentación propia ni pruebas clínicas desarrolladas por los autores, ya que la información utilizada depende exclusivamente de la disponibilidad y accesibilidad de publicaciones científicas en bases de datos especializadas.

1.6. Línea de investigación a la que pertenece el estudio

Ciencias de la Salud específicamente en el área de Ingeniería clínica y Biomédica con el tema: Desarrollo de andamios fotosintético, como estrategia oxigénica en el tratamiento de enfermedades hipóxicas.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO II

2.0 Marco Teórico

2.1 Antecedentes de investigaciones realizadas en el tema

2.1.1 Tratamientos convencionales ante la falta de oxígeno en los órganos.

Estudios recientes se han centrado en aumentar los niveles de oxígeno mediante el suministro de fuentes alternativas de oxígeno en condiciones patológicas como: heridas crónicas, isquemia o microambientes tumorales, donde la disponibilidad reducida de oxígeno limita la respuesta fisiológica, comprometiendo la cicatrización, el control del daño tisular y el desarrollo de respuesta inmunológica (Heyboer et al., 2017). Es por eso que, las estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar los niveles adecuados de oxígeno han adquirido relevancia en los últimos años, no solo por su impacto directo sobre el metabolismo celular, sino también por su potencial para modular procesos inflamatorios, angiogénicos y de síntesis de matriz extracelular (Ward et al., 2013). A partir de estos principios, se han propuesto múltiples enfoques, que pueden clasificarse las diferentes categorías: la administración directa de oxígeno, la generación química de oxígeno y los sistemas inspirados en la fotosíntesis (Chandra et al., 2015).

2.1.2 Terapia de Oxígeno Hiperbárico (TOHB)

La terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB) ha sido ampliamente explorada como una estrategia clínica para la administración directa de oxígeno (Ortega et al., 2023). Esta técnica consiste en suministrar oxígeno al 100 % mientras el paciente permanece en una cámara presurizada a niveles superiores a la presión atmosférica (Eskes et al., 2011; Kaur et al., 2012). Durante más de dos décadas, la TOHB se ha empleado eficazmente en el tratamiento de heridas (Lam et al., 2017), ya que permite aumentar la presión parcial de oxígeno (PO_2) y mejorar la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre arterial (Johnston et al., 2016). En consecuencia, este

tratamiento favorece el metabolismo local de la herida y acelera su cicatrización, al modular vía intracelulares relacionadas a la síntesis de colágeno (Gurdol et al., 2010), lo que promueve la formación de matriz extracelular, reduciendo de forma significativa el riesgo de amputaciones en pacientes con heridas complejas (Moreira et al., 2022; Nik Hisamuddin et al., 2019). Sin embargo, al tratarse de un enfoque sistémico de suministro de oxígeno, la TOHB puede inducir estados de hiperoxia, lo cual está asociado a efectos adversos como daño en el oído medio, sensación de claustrofobia, congestión y presión sinusal (Frykberg, 2021; Plafki et al., 2000). Además, su alto costo, la necesidad de espacios cerrados especializados y la prolongada duración del tratamiento limitan su utilidad de forma masiva, a nivel clínico.

2.1.3 Perfluorocarbonos (PFC)

El uso de materiales transportadores de oxígeno, como los perfluorocarbonos (PFC) formados principalmente por átomos de carbono y flúor (Alayash, 2014; Centis et al., 2011; Cooper et al., 2020). Los PFC son moléculas sintéticas, químicamente inertes y con alta afinidad por el oxígeno, utilizadas en nanoemulsiones para aplicaciones tanto in vitro, como in vivo (Seifu et al., 2011; Wijekoon et al., 2013). A diferencia de otros sistemas, los PFC no se unen al oxígeno, sino que lo disuelven, siendo su solubilidad proporcional a la presión parcial de oxígeno aplicada. Esto permite una liberación inmediata del oxígeno disuelto, en función de las necesidades metabólicas y de la disponibilidad tisular de oxígeno. Cabe destacar que los PFC no generan metabolitos tóxicos, ya que no se metabolizan en el organismo y son eliminados por exhalación pulmonar (Polonchuk & Gentile, 2021). Su versatilidad los posiciona como candidatos ideales para el transporte de oxígeno. No obstante, uno de los desafíos en su aplicación es el riesgo potencial de toxicidad por oxígeno cuando se aplican concentraciones elevadas (Suvarnapathaki et al., 2018).

2.1.4 Hemoglobina artificial (HBOC)

Los transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC) desarrollados a partir de modificaciones químicas o genéticas, para transportar y liberar oxígeno que pueden provenir de diversas fuentes (p.e hemoglobina humana, bovina o recombinante) (Matsuhira & Sakai, 2022). Estos transportadores son diseñados para mejorar la entrega de oxígeno mediante suspensión química o enlaces con polímeros protectores en presencia de enzimas estabilizadoras (Cao et al., 2021). Tanto las hemoglobina humanas y bovinas debidamente purificadas han sido utilizadas en soluciones HBOC, pero presentan importantes limitaciones (Winslow, 2000). La hemoglobina humana, aunque conserva su capacidad transportadora, pierde eficacia en la liberación de oxígeno y genera efectos adversos como toxicidad renal y vasoconstricción (Haney et al., 2000). Por su parte, la hemoglobina bovina ofrece disponibilidad, pero conlleva riesgos infecciosos potenciales y problemas similares en biodistribución y efecto vascular (Jahr et al., 2002). En búsqueda de soluciones a estos desafíos, surgen las HBOC clasificadas según su método de modificación como las reticuladas, polimerizadas o modificadas en la superficie mostrando mejora de la capacidad de transporte de oxígeno, una vida media más larga y menos efectos secundarios (Sen Gupta, 2019). Dependiendo de su modificación, algunas presentan una menor afinidad por el oxígeno, lo cual favorece su liberación eficiente a nivel tisular (Page et al., 1998).

Estos métodos actúan de forma pasiva, por lo que no permiten una oxigenación sostenida en los tejidos a largo plazo. Por lo tanto, el descubrimiento de nuevas fuentes de oxígeno y su administración conveniente y sostenible son claves para el diseño de nuevos sistemas de terapia de suministro de oxígeno.

2.1.5 Andamios fotosintéticos

Una alternativa en respuesta a la limitación de la carencia de oxígeno en diversas patologías es la liberación de O₂ in situ basada en la capacidad fotosintética de diversos sistemas biológicos como una solución innovadora basada en la

integración de tres elementos fundamentales: un portador estructural (p.e hidrogeles, suturas, microesferas), microorganismos fotosintéticos y una fuente de energía lumínica (M. N. Chávez et al., 2020; Garg et al., 2013). El microorganismo fotosintético constituye la unidad funcional capaz de liberar oxígeno, mientras que el portador estructural proporciona el entorno adecuado para garantizar estabilidad funcional y un microambiente óptimo (Dogutan & Nocera, 2019); siendo el componente biológico activado mediante señales luminosas, lo que permite completar de manera parcial o total la reacción fotosintética y la consecuente producción de oxígeno (M. N. Chávez et al., 2020; Garg et al., 2013). Comúnmente, los microorganismos fotosintéticos más utilizados son: (i) las microalgas (p.e *Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella vulgaris*) (Ursula Hopfner et al., 2014; Williams et al., 2025) (Corrales-Orovio et al., 2023) (Thilo Ludwig Schenck et al., 2015) (Myra Noemi Chávez et al., 2016; Miguel Luis Obaíd et al., 2021) y las cianobacterias (p.e *Synechococcus elongatus*, *Spirulina plantesis*) (Zhu et al., 2022) (Li et al., 2021). La composición de estos microorganismos incluye: lípidos, proteínas, carbohidratos y otros componentes bioquímicos relevantes, además destacan por ser recursos abundantes en los ecosistemas, ser fáciles de obtener (Yu et al., 2022), exhiben tasas elevadas de crecimiento y generación de biomasa, por lo cual se observan a gran escala en medios acuáticos naturales (Morais Junior et al., 2020); también, requieren un menor espacio físico en comparación con las plantas terrestres, lo que representa una mayor eficiencia fotosintética convirtiéndolas en una alternativa más eficiente (Shchelik et al., 2020).

Los microorganismos fotosintéticos, se pueden clasificar en: microalgas eucariotas y procariotas unicelulares (p.e cianobacterias). En microalgas eucariotas, como: *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokina* y *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlamydomonas reinhardtii*, la fotosíntesis ocurre dentro de los tilacoides de los cloroplastos, que son los encargados de capturar la luz para producir de ATP, NADPH y O₂ (Kowallik & Kowallik, 1968); mientras que en las cianobacterias, destacan: *Spirulina plantesis*, *Synechococcus elongatus* y *Haematococcus pluvialis*

carecen de cloroplastos, en su lugar realizan la fotosíntesis en membranas tilacoidales distribuidas en el citoplasma, donde estructuras especializadas denominadas ficobilisomas actúan como antenas colectoras de luz acopladas a los fotosistemas (Gómez-Lojero et al., 1997).

La capacidad fotosintética de estos microorganismos radica directamente de la presencia fotopigmentos específicos que están presentes a nivel intracelular (Agarwal et al., 2022). Los fotopigmentos son moléculas capaces de absorber luz y transferir su energía a centros de reacción fotosintéticos, donde ocurre la conversión de energía luminosa en energía química mediante la transferencia de electrones (Möglich et al., 2010). Existen diversos tipos de fotopigmentos, destacando: (i) la clorofila a, es una molécula clave en la fotosíntesis oxigénica presente en todos los organismos que realizan fotosíntesis, dentro de esos están las microalgas (p.e *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokina* y *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlamydomonas reinhardtii*) (Napolitano et al., 2020; Zhao et al., 2018) (P. A. Lopes et al., 2022) (Wild et al., 1971), (Kowallik & Kowallik, 1968) (Zhu et al., 2024) y cianobacterias (p.e *Spirulina plantesis*, *Synechococcus elongatus* y *Haematococcus pluvialis*), y que absorbe luz en los rangos azul-violeta y rojo, permitiendo iniciar el transporte de electrones (Wu et al., 2016), (Zhong et al., 2021), (S. Liu et al., 2024), (Gómez-Lojero et al., 1997); (ii) la clorofila b, que complementa la función de captación de luz en longitudes de onda diferentes, ampliando el rango de absorción lumínica en plantas, macroalgas y microalgas (p.e *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokina* y *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlamydomonas reinhardtii*) (Pietrzykowska et al., 2014); (iii) los carotenoides, que corresponden a fotopigmentos liposolubles de colores amarillo, naranja o rojo, que no solo absorben luz, sino que también protegen a la maquinaria fotosintética del daño foto-oxidativo (Faure et al., 1999) y (iv) las ficobiliproteínas, que incluyen la ficocianina, una proteína soluble azul que absorbe luz naranja-roja y la transfiere eficientemente a la clorofila (Glazer, 1989) y la aloficocianina, otro pigmento azul claro, participa en la captación de luz en longitudes de onda lejana, mientras que la ficoeritrina, de tono rojo, absorbe luz verde, permitiendo a estos organismos utilizar un espectro lumínico más amplio para

la fotosíntesis (MacColl, 1998). Este tipo de fotopigmento se encuentran presentes en cianobacterias (p.e *Spirulina plantesis*, *Synechococcus elongatus*).

En el caso, de las cianobacterias, aprovechan una gama más amplia del espectro visible gracias a sus pigmentos como la clorofila a, ficocianina, ficoeritrina y aloficocianina (Jian-Fei et al., 2022). Gracias a esto permiten capturar luz azul entre 500-650 nm en aloficocianina y ficoeritrina, siendo efectivas en la ficocianina con un rango de 565 a 620 nm. En el caso específico de *Spirulina platensis*, la exposición a luz roja 620 nm se ha identificado como la más adecuada para mantener una actividad fotosintética sostenida en el tiempo (Milia et al., 2022). En el caso de *Haematococcus pluvialis*, además de las clorofilas a y b responsables de picos en el azul y rojo, destaca la presencia de astaxantina, un carotenoide antioxidante cuya absorción principal se encuentra entre 470–500 nm (Shah et al., 2016). Si bien este pigmento no participa directamente en la transferencia de energía a los fotosistemas; sin embargo, cumple una función protectora, resguardando el aparato fotosintético del daño oxidativo (Mularczyk et al., 2020). El detalle de los espectos de absorcion, fotopigmento y organismo asociado se encuentra en el ANEXO 1.

Los primeros estudios en donde se evidencia la dependencia de la fotosíntesis datan desde los años 1772 cuando Priestley et al. (1772) demostraron en un experimento que los ratones morían cuando se encontraban en entornos cerrados, pero sobrevivían si se les agregaba una planta dentro (Priestley & Hey, 1772). Siguiendo este principio, Boerema et al. (1960) llevaron a cabo un estudio en cerdos, donde retiraron casi toda la hemoglobina reemplazándola por solución salina y plasma, para luego someter a los animales a oxígeno al 100 % a 3 ATM en una cámara hiperbárica. Como resultado, los cerdos sobrevivieron durante 45 minutos, lo que demostró que bajo presión el plasma puede disolver y transportar oxígeno suficiente para sustentar la vida sin necesidad de glóbulos rojos, y además eliminar dióxido de carbono de manera eficaz (Boerema et al., 1960). Esta línea de investigación, basada en la generación de oxígeno de forma exógena, continuó evolucionando, y fue retomada por Klein et al. (1986) quienes exploraron métodos más sofisticados de oxigenación extracorpórea. En su estudio, desarrollaron una

estrategia para mejorar la oxigenación arterial en condiciones de hipoxia utilizando perfusión peritoneal con un sustituto sanguíneo basado en perfluorocarbono (PFC), específicamente el compuesto FC43 y Haemaccel, solución al 3,5% de poligelina reticulada con urea en una solución de sal mixta. Los resultados mostraron que ambos grupos experimentales tratados presentaron un aumento significativo en la PaO₂, siendo mucho más marcado en el grupo tratado con FC43; demostrando así su efectividad como sistema complementario de oxigenación en estados hipóxicos severos (Klein et al., 1986). Posteriormente, Basu et al. (1994) lograron integrar este concepto por primera vez dirigido a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, debido a que esta condición que es caracterizada por una inadecuada oxigenación y acumulación de CO₂, mediante el diseño de un pulmón artificial combinado con un sistema ECMO, al cual le integraron un colector de luz externo y un fotobiorreactor destinado al cultivo de *Chlorella pyrenoidosa* (Basu et al., 1994). Posteriormente, construyeron un prototipo in vitro conectando el sistema de soporte a el flujo sanguíneo a través de una membrana de intercambio gaseoso, demostrando resultados prometedores, dado a que se demostró que la capacidad fotosintética de las algas está por encima del 50% de velocidad requerida para aplicaciones fisiológicas (Basu-Dutt et al., 1997; Basu et al., 1994). Siguiendo esta misma línea de pensamiento, Bloch et al. (2006) exploraron la co-encapsulación de islotes pancreáticos con *Chlorella sorokiniana* en alginato para protegerlos de la interrupción vascular y subsecuente falta de oxígeno, durante el periodo entre la extracción y la implantación en los trasplantes pancreáticos. Este estudio demostró que las microalgas encapsuladas, en presencia de luz, generaron suficiente O₂ para que los islotes mantuvieran su respuesta secretora de insulina; sugiriendo que las microalgas fotosintéticas podrían ayudar a preservar los tejidos bioartificiales (Bloch et al., 2006). Por otro lado, Yamaoka et al., 2012 almacenaron un páncreas de rata en bolsas permeables al gas que contenían *Chlorella vulgaris*, logrando mantener preservar la viabilidad tisular y la producción de insulina, durante tres horas, sin intervención del proceso perfusión sanguínea (Yamaoka et al., 2012). Estos primeros experimentos fueron clave para demostrar que los organismos fotosintéticos pueden generar oxígeno in situ, abriendo nuevas posibilidades en el

desarrollo de terapias regenerativas frente a la hipoxia tisular. Así es como, la terapia oxigénica abre la ruta de línea de investigación basada en la generación de oxígeno in situ a través de organismos fotosintéticos.

A lo largo de los últimos años, los avances en la terapia fotosintética han demostrado una evolución progresiva desde sistemas experimentales hacia aplicaciones biomédicas con potencial clínico. Actualmente, se han establecido aplicaciones en terapia cutánea donde se utiliza la incorporación de organismos fotosintéticos en diversos biomateriales (p.e colágeno, alginato de calcio, alginato de sodio, ácido hialurónico, etc), observándose capacidad funcional del andamio fotosintético en la producción de oxígeno in situ, bajo estimulación lumínica. Este paso fue importante para poder demostrar que es posible mitigar la hipoxia celular de forma localizada y sin necesidad de vascularización (Myra Noemi Chávez et al., 2016) (Thilo Ludwig Schenck et al., 2015) (Chen et al., 2023). A partir de estos resultados, la atención fue desplazada a otros órganos humanos. Por ejemplo, en el corazón se ha desarrollado la terapia fotosintética para mejorar la isquemia miocárdica en mamíferos, en donde observaron una mejora en la oxigenación y la función ventricular, sin observarse efectos de toxicidad ni respuesta inmunitaria adversa (Jeffrey E Cohen et al., 2017; Ejike et al., 2023; Stapleton, Farry, Zhu, Lucian, Wang, Paulsen, Tothorow, Roth, Brower, & Fordyce, 2023). En el pulmón, las microalgas procesadas se han utilizado como vehículos activos para la administración dirigida de fármacos, superando barreras como la depuración mucociliar y la fagocitosis alveolar. Su motilidad y capacidad de penetración permiten una distribución homogénea y una retención prolongada en el tejido, mejorando la eficacia terapéutica en lesiones respiratorias (Zhang et al., 2022). En el tejido óseo, se ha explorado el uso de extractos de microalgas como la *Hematococcus pluvialis* para modular la resorción ósea y estimular la actividad osteoblástica, observándose una mejora significativa en la densidad mineral ósea y la microestructura trabecular (Balci Yuce et al., 2018; Barua et al., 2019; Borciani et al., 2020; El-Baz et al., 2019; Hwang et al., 2018). Finalmente, se han establecido importantes innovaciones en el ámbito oncológico mediante la integración de sistemas fotosintéticos con terapias convencionales. Diversos estudios han

explorado modelos de melanoma y osteosarcoma tratados con andamios funcionales, como colágeno-GAG o CaCO_3 -PCL, que han demostrado la capacidad de generar oxígeno in situ, reduciendo la proliferación tumoral y favoreciendo simultáneamente la regeneración tisular (Christopher Holmes et al., 2022) (He et al., 2021). Además, estrategias como la modificación superficial con membranas celulares y la incorporación en hidrogeles inteligentes han mejorado la biodistribución, la evasión del sistema inmune y la eficacia terapéutica en microambientes hipóxicos (Yue Qiao et al., 2020).

Estos estudios recientes han demostrado que los andamios asociados a microalgas son capaces de modificar favorablemente las condiciones microambientales hipóxicas, favoreciendo la reparación tisular promoviendo las capacidades antiinflamatorias, antioxidantes y antibacterianas (Coulombier et al., 2021; Rojas et al., 2020; Vornoli et al., 2023). Sin embargo, las funciones biológicas de las microalgas naturales pueden estar condicionadas por factores como la limitada capacidad de penetración de la luz en los tejidos humanos. Ante esta situación, se han desarrollado diversos métodos de procesamiento que permiten optimizar la eficiencia de administración y la capacidad de focalización de las microalgas, incrementando así su eficacia en la regeneración de tejidos (S. Liu et al., 2024).

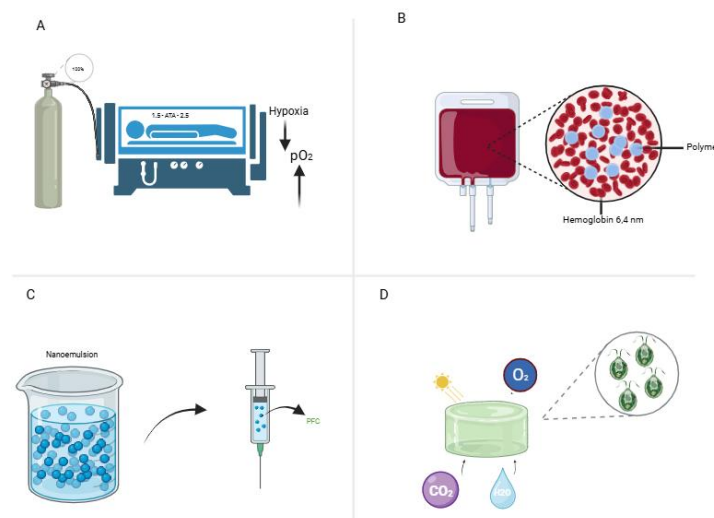


Figura 2. Estrategias emergentes de suministro de oxígeno en aplicaciones terapéuticas y regenerativas. La figura compara enfoques clásicos y novedosos para mejorar la oxigenación tisular en entornos clínicos. Se incluyen: (A) La (TOHB), que utiliza una cámara presurizada para incrementar la PO_2 mediante exposición a oxígeno puro (B) los Perfluorocarbonos (PFC), compuestos químicos inertes con alta solubilidad de gases, formulados en nanosistemas para facilitar su administración; (C) Transportadores artificiales de oxígeno basados en hemoglobina modificada, donde moléculas de hemoglobina son encapsuladas o conjugadas con polímeros para crear sustitutos sanguíneos capaces de transportar oxígeno (D) Andamios fotosintéticos que combina el uso organismo autótrofos para generar oxígeno localizado.

2.2 Bases teóricas que sustentan la investigación

2.2.1. Biomateriales fotosintéticos como aplicaciones en Biomedicina.

2.2.1.1 Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento terapéutico de lesiones cutáneas.

En condiciones normales, la presión parcial de oxígeno (pO_2) en la superficie de la piel oscila entre 45 y 65 mmHg, pero en la zona central de una herida sin vascularización esta puede reducirse a valores de 0 a 5 mmHg, creando un ambiente anaeróbico que dificulta la reparación tisular (Gupta et al., 2022). En lesiones cutáneas crónicas las regiones hipóxicas, varían entre 5 y 20 mmHg, lo cual se debe a una insuficiente vascularización y a un aumento en la demanda metabólica del tejido (Ahluwalia & Tarnawski, 2012), quedando comprometidos diversos que promueven la regeneración cutánea, retardando el proceso de cicatrización y aumentando el riesgo de infecciones (Han et al., 2023). En este sentido, el uso de organismos fotosintéticos como herramienta terapéutica ha generado un interés creciente en el ámbito de la medicina regenerativa, especialmente en el tratamiento de heridas cutáneas crónicas o de difícil cicatrización, evolucionado de forma progresiva desde investigaciones in vitro hacia aplicaciones in vivo y diseños funcionales más complejos (Myra N. Chávez et al.,

2020). Es por eso que, los andamios fotosintéticos se presentan como una alternativa novedosa en diversas aplicaciones médicas, ya que aprovechan las capacidades de los organismos autótrofos para la generación de oxígeno in situ, mediante modulación de energía luminosa (Pandian et al., 2024). Su objetivo principal es restaurar los niveles de oxígeno en estructuras tisulares hipóxicas o con alta demanda metabólica, favoreciendo así los procesos de regeneración tisular (T. L. Schenck et al., 2015). Además, los avances en esta tecnología han demostrado su eficacia en diversos modelos experimentales, tanto in vitro como in vivo, en condiciones relacionadas con la hipoxia, como la cicatrización de heridas o el tratamiento de tumores sólidos (Agarwal et al., 2021).

2.2.1.2 Andamios fotosintéticos para regeneración dérmica.

Hopfner et al. (2014) fue uno de los estudios pioneros en el desarrollo de esta técnica in vitro. Este estudio determinó que la exposición a la luz promovió la producción de oxígeno en el andamio y evidenciando una biocompatibilidad funcional en un modelo celular 2D de fibroblasto; representando un cambio de paradigma mediante la generación de oxígeno, a través de un biomaterial cutáneo (Ursula Hopfner et al., 2014). Posteriormente, Schenck et al. (2015) Evaluaron la viabilidad y funcionalidad de un andamio fotosintético compuesto por *Chlamydomonas reinhardtii* en un biomaterial comercial de colágeno. En estudios in vitro, se analizó la viabilidad del sistema fotosintético mediante cocultivo con fibroblastos humanos primarios, utilizando ensayos de vitalidad celular como el WST-1, que mide la actividad mitocondrial de las células, así como análisis microscópico para comprobar la compatibilidad del andamio y la ausencia de toxicidad sobre los fibroblastos. Los resultados mostraron que las microalgas no afectaban negativamente el crecimiento ni la morfología celular. En el modelo in vivo, se implantaron los andamios en heridas de ratones Skh-1. A lo largo de cinco días, se confirmó la viabilidad y fotosíntesis activa de las microalgas, con producción local de oxígeno en el tejido lesionado bajo exposición lumínica. Además, no se detectaron signos de inflamación, necrosis ni infiltración inmune, lo que indicó una alta biocompatibilidad del sistema (Thilo Ludwig Schenck et al., 2015).

Chávez et al. (2016) desarrollaron un parche fotosintético mediante la incorporación de *Chlamydomonas reinhardtii* genéticamente modificadas para secretar VEGF-165 humano recombinante, integradas en un andamio de colágeno. La expresión y liberación del factor se validó mediante ensayos ELISA, confirmando la secreción funcional de VEGF. In vitro, se evaluó su efecto sobre células endoteliales HUVEC, observándose aumento en la proliferación, formación de estructuras tubulares promoviendo su migración y viabilidad, indicativas de angiogénesis funcional. Además, bajo estimulación lumínica, los parches fotosintéticos generaron oxígeno de forma sostenida, alcanzando concentraciones cercanas al 50 % de saturación de pO_2 en condiciones hipóxicas, medida mediante sensores ópticos especializados. Para evaluar su eficacia in vivo, se implantaron estos andamios en heridas de ratones Skh1, donde se observó una notable mejora en la respuesta regenerativa a los 14 días, evidenciándose un aumento significativo de la vascularización en el tejido implantado, así como en la formación de una capa de tejido granular más denso y celularizado que en los controles (Myra Noemi Chávez et al., 2016).

2.2.1.3 Hidrogeles fotosintéticos para regeneración cutánea.

Otros estudios han explorado la generación de hidrogeles que permitan la liberación de moléculas bioactivas junto al oxígeno. Por ejemplo, Corrales-Orovio et al. (2022) desarrollaron un andamio de hidrogel fotosintético, a base de alginato, cargado con microalgas *Chlamydomonas reinhardtii* modificada genéticamente, para liberar el (VEGF). Este hidrogel fue evaluado in vitro en cultivos de fibroblastos humanos neonatales, tanto en condiciones normales como en condiciones hipóxicas simuladas, donde se observó una proliferación significativamente mayor bajo iluminación, lo que evidencia que la liberación de oxígeno contrarresta el efecto inhibitorio de la hipoxia sobre las células dérmicas. Además, en un modelo de pez cebra se confirmó la citocompatibilidad del material, y en ensayos con humanos se demostró que el hidrogel no induce irritación cutánea. Por sus propiedades biocompatibles y su capacidad para liberar oxígeno de forma controlada tras la iluminación, este biomaterial se perfila como una estrategia prometedora para el tratamiento de heridas cutáneas (Corrales Orovio et al., 2022).

Zhu et al. (2022) desarrollaron un gel tópico innovador basado en la incorporación de la cianobacteria fotosintética *Synechococcus elongatus* en una matriz de ácido hialurónico, con el objetivo de mejorar la oxigenación y acelerar la cicatrización de heridas isquémicas asociadas a la enfermedad arterial periférica. La generación de los geles basado en la combinación de ácido hialurónico y cianobacterias, permitió una mayor viabilidad y oxigenación tanto en estudios *in vitro*, como *in vivo*. En los ensayos *in vitro* en fibroblastos humanos, se observó que el gel fotosintético mejoró la supervivencia y migración de fibroblastos humanos en condiciones hipóxicas; mientras que, en modelos animales con heridas isquémicas, la aplicación diaria del gel bajo luz incrementó significativamente la oxigenación tisular y aceleró la cicatrización, reduciendo el área de la herida y el tiempo de curación respecto a controles, los resultados *in vivo* mostraron un menor porcentaje de procesos inflamatorios y necróticos y una mayor regeneración epidérmica (Zhu et al., 2022).

Li et al. (2021) desarrollaron un hidrogel a base de carboximetilquitosano cargado con *Spirulina platensis* (gel SP), con el objetivo de tratar heridas cutáneas infectadas bajo condiciones hipóxicas. En estudios *in vitro* con células epiteliales humanas (HaCaT), el gel demostró una alta viabilidad celular y una capacidad significativa para reducir el estrés hipóxico en bajo iluminación. Para evaluar su eficacia *in vivo*, el gel fue aplicado en heridas infectadas con *Staphylococcus aureus* en el dorso de ratones BALB/c. Los animales fueron divididos en cuatro grupos: (i) control sin tratamiento, (ii) tratamiento con gel base sin *Spirulina*, (iii) tratamiento con gel SP sin iluminación, y (iv) tratamiento con gel SP + luz láser. La luz láser (660 nm) fue empleada para activar la fotosíntesis de *Spirulina*, lo que no solo aumentó la producción local de oxígeno, sino que también indujo la generación de (ROS), siendo moléculas altamente reactivas que pueden destruir bacterias mediante la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los resultados demostraron una mejora significativa en la cicatrización de heridas en ambos grupos tratados con el gel SP, incluso en ausencia de luz. El análisis cuantitativo del área relativa de la herida a los 15 días reveló valores del 13,0 % en el grupo control, 6,8 % con gel sin *Spirulina*, 2,5 % con gel SP en oscuridad, y 1,1 % con gel SP iluminado. A pesar de que la iluminación mejoró ligeramente la eficacia, no se observaron diferencias

significativas entre los grupos MA-HF oscuro y claro, indicando que el efecto cicatrizante del gel SP también es independiente del estímulo de luz (Li et al., 2021)

Los resultados demostraron una mejora significativa en la cicatrización de heridas en ambos grupos tratados con el gel SP, incluso en ausencia de luz. El análisis cuantitativo del área relativa de la herida al día 15 reveló valores del 13,0 % en el grupo control, 6,8 % con gel sin Spirulina, 2,5 % con gel SP en oscuridad, y 1,1 % con gel SP iluminado. A pesar de que la iluminación mejoró ligeramente la eficacia, no se observaron diferencias significativas entre los grupos MA-HF oscuro y claro, indicando que el efecto cicatrizante del gel SP también es independiente del estímulo lumínico.

Corrales-Orovio et al. (2023) desarrollaron un estudio para determinar la estabilidad y la vida útil de los geles fotosintéticos, mediante la preservación de las microalgas inspirada en estados latentes, bajo condiciones adversas, simulando un entorno de hibernación (p.e bajas temperaturas, ausencia de luz y nutrientes), observándose la conservación de los andamios fotosintéticos durante, al menos seis semanas, sin comprometer su funcionalidad. A diferencia de la criopreservación tradicional que no es compatible con todas las cepas de microalgas, este método no requiere productos químicos tóxicos ni equipamiento complejo, lo que representa una solución más accesible para el almacenamiento y transporte de biomateriales fotosintéticos en aplicaciones biomédicas (Corrales-Orovio et al., 2023).

Chen et al. (2022) desarrollaron un apósito fotosintético compuesto por perlas de gel de alginato de calcio que encapsulaban *Chlorella vulgaris* y *Bacillus licheniformis*. La validación in vitro del apósito simbiótico se realizó mediante ensayos en macrófagos RAW264.7 activados con LPS, donde se evidenció un cambio del fenotipo inflamatorio M1 al reparador M2, confirmado por inmunofluorescencia y análisis de citoquinas por ELISA. En ensayos de angiogénesis con células endoteliales HUVEC cultivadas bajo hipoxia 1 %O₂, se observó un aumento en la formación de estructuras tubulares. Además, se comprobó la producción sostenida de hidrógeno durante 60 horas bajo iluminación controlada mediante un sensor de gases. El hidrógeno generado actuó como

antioxidante, neutralizando las (ROS), reduciendo la inflamación crónica y favoreciendo la polarización de macrófagos, asociado a la reparación tisular. Para evaluar su eficacia terapéutica, aplicaron el apósito en heridas cutáneas crónicas en ratones diabéticos, donde observaron que el tratamiento aceleró significativamente el proceso de cicatrización, con una reducción del 50 % del tamaño de la herida en los primeros tres días y un cierre casi completo antes del día 12, sin presentar efectos adversos o respuesta inflamatorias (H. Chen et al., 2022).

En este sentido, se han comenzado a desarrollar biomateriales que no solo proporcionan oxígeno, sino que también actúan sobre el entorno inflamatorio y oxidativo de la herida. Un ejemplo de ello es el estudio que desarrollaron, Kang et al. (2024) desarrollaron un sistema terapéutico encapsulando microalgas *Hematococcus pluvialis* (HEA) vivas en un gel de GelMA convencional, con el objetivo de tratar úlceras de pie diabético y mejorar el entorno hipóxico. En este estudio in vitro realizado en fibroblastos humanos, inicialmente se aplicó una irradiación láser de alta intensidad que permitió eliminar bacterias rápidamente gracias al efecto de conversión fototérmica de las microalgas. Posteriormente, al reducir la intensidad de la luz, las microalgas comenzaron a generar oxígeno de manera continua, lo que contribuyó a mejorar la hipoxia tisular y favoreció la regeneración vascular. Además, la exposición prolongada a la luz estimuló la acumulación de astaxantina (AST) en las células de *Hematococcus*, un potente antioxidante que permitió eliminar eficazmente el exceso de (ROS) (Kang et al., 2024).

Estos avances, especialmente en el tratamiento de lesiones diabéticas donde la hipoxia prolongada limita la regeneración, abrieron la puerta a nuevos desafíos clínicos, como es presencia de infecciones severas, donde además de la disminución de oxígeno, factores como la proliferación bacteriana y la inflamación persistente complican aún más la cicatrización. En este escenario más complejo, comenzaron a desarrollarse estrategias que integran la oxigenación local con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. En esta línea, Zhao et al. (2022)

diseñaron un hidrogel terapéutico (PSB Gel) combinando bacterias fotosintéticas *Rhodobacter sphaeroides* con matriz extracelular (ECM) derivada de piel porcina, con el propósito de tratar heridas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y estimular la regeneración cutánea, estas fueron encapsuladas mediante centrifugación y tratamiento térmico, lo que facilitó la liberación de metabolitos antioxidantes como carotenoides y vitamina B , promoviendo la migración de fibroblastos y células endoteliales. In vitro, redujo un 99.9 % del MRSA en solo 10 minutos, en un modelo murino, aceleró el cierre de heridas al 90 % en 14 días favoreciendo la deposición de colágeno y reduciendo la inflamación. Las PSB actuaron como agentes fototérmicos y antiinflamatorios, mientras que la ECM ofreció soporte estructural y nutricional , evidenciando la ausencia de toxicidad , lo que lo posicionan como una alternativa prometedora a los tratamientos antibióticos convencionales (Zhao et al., 2022).

Continuando con este enfoque multifuncional, que busca contrarrestar la deficiencia de oxígeno y la respuesta inflamatoria, Chen et al. (2023) desarrollaron un hidrogel de alginato de calcio diseñado para generar óxido nítrico (NOX) mediante la integración de la bacteria *Weissella* y la microalga *Chlorella*, aprovechando el óxido nítrico sintasa presente en *Weissella*, que cataliza la reacción entre L-arginina y oxígeno molecular para producir NO. El estudio, realizado in vivo en un modelo murino, incluyó cinco grupos experimentales: herida aguda sin diabetes (sin DM), herida crónica diabética (DM-Control), parche con *Weissella* (DM-W. cib), parche con *Chlorella* (DM-LMC) y parche combinado (DM-gel NOX). Este hidrogel permitió una liberación controlada y unidireccional de NO y oxígeno siguiendo los ritmos circadianos, lo que redujo significativamente la expresión de citocinas proinflamatorias, aliviando la inflamación crónica y mejorando la angiogénesis y regeneración tisular. Los resultados mostraron que el grupo DM-gel NOX alcanzó un 90 % de cicatrización y aceleró la angiogénesis en un 50 %, mientras que el grupo sin DM presentó una deposición de colágeno del 90 %. Por su parte, el grupo DM-LMC fue el que más favoreció la formación de tejido de granulación y también mostró la mayor liberación de oxígeno (Chen et al., 2023).

Con estos avances, las investigaciones in vivo muestran un nivel de desarrollo más sólido, no solo por su eficacia en heridas crónicas e infectadas, sino también por incorporar tecnologías que permiten que la terapia fotosintética actúe en zonas más profundas del tejido, superando las limitaciones de tratamientos anteriores. En este sentido, Qiunya Li et al. (2025) desarrollaron un innovador parche de microagujas neumáticas de doble capa, dirigido a la curación de heridas profundas, especialmente aquellas que afectan la capa adiposa, integrando *Spirulina platensis* y sesamina, utilizando un mecanismo de propulsión gaseosa que permite la entrega subcutánea de fármacos a profundidades superiores a 1.000 mm. Este diseño permitió que las cianobacterias, activadas por luz, produjeran oxígeno de forma continua en el sitio de la herida, mejorando el microambiente local e impulsando la liberación controlada de sesamina, para ayudar a estimular los adipocitos y aumentar la secreción de adiponectina. Los resultados en modelos murinos demostraron una aceleración significativa de la curación, reducción de la inflamación y regeneración del tejido adiposo, mostrando una estabilidad mecánica y biocompatibilidad (Li et al., 2025).

2.2.1.4 Andamios impresos fotosintéticos para regeneración cutánea.

Wang et al. (2022) desarrollaron un andamio fotosintético mediante bioimpresión microfluídica in situ, utilizando una biotinta híbrida compuesta por gelatina metacrililoilo (GelMA) y alginato de sodio, diseñada para encapsular de forma uniforme células vivas de *Chlorella pyrenoidosa*. Esta impresión tridimensional se realizó directamente sobre las heridas cutáneas del modelo murino, generando una estructura adaptable que permitió una liberación sostenida de oxígeno bajo iluminación. En estudios in vitro, el andamio demostró capacidad para mejorar la viabilidad, proliferación, migración y formación de estructuras tubulares por células endoteliales (HUVEC) en condiciones hipóxicas simuladas. En ratones diabéticos, la aplicación directa del andamio en la zona lesionada favoreció una cicatrización acelerada, con reducción de la inflamación, aumento en la densidad capilar y regeneración más organizada del tejido dérmico, posicionándolo como una

alternativa eficaz para el tratamiento de heridas crónicas con hipoxia local (Wang et al., 2023).

2.2.1.5 Suturas fotosintéticos para regeneración cutánea.

Centeno-Cerdas et al. (2018) desarrollaron suturas fotosintéticas utilizando hilos comerciales de sutura de colágeno que fueron recubiertos con microalgas genéticamente modificadas de *Chlamydomonas reinhardtii* para liberar oxígeno y factores de crecimiento recombinantes (VEGF, PDGF-BB o SDF-1 α) directamente en el sitio de la herida. La integración de las microalgas sobre la superficie del hilo se realizó mediante un proceso de adsorción y cultivo, asegurando una distribución homogénea y una viabilidad mantenida sin afectar la resistencia mecánica de la sutura. Para evaluar la funcionalidad del sistema, se llevaron a cabo ensayos in vitro en los que se cuantificó la producción de oxígeno mediante sensores ópticos específicos, mientras que la liberación de los factores de crecimiento recombinantes fue medida con ensayos bioquímicos, como ELISA, que permitieron confirmar una liberación estable y continua durante varios días. Además, las suturas fueron sometidas a pruebas de estrés mecánico y ciclos de congelación para verificar su estabilidad y robustez, aspectos fundamentales para su uso clínico (Centeno-Cerdas et al., 2018).

2.2.1.6 Electrohilado fotosintéticos para regeneración cutánea.

Williams et al. (2024) exploraron la incorporación de *Chlamydomonas reinhardtii* en esteras fibrosas generadas por electrohilado evaluar capacidad fotosintética. Se trabajó con tres polímeros de forma independiente: policaprolactona (PCL) con diámetro de 3.2 ± 0.6 , ácido poliláctico (PLA) con diámetro de 0.8 ± 0.4 nm y acetato de celulosa (CA) con diámetro de 2.7 ± 1.5 nm. Las fibras obtenidas mediante electrospinning fueron caracterizadas por microscopía electrónica de barrido (SEM) para analizar su morfología, porosidad y distribución de tamaño. La incorporación de las microalgas realizó mediante un proceso de adsorción pasiva sumergiendo las esferas fibrosas en una suspensión de *C. reinhardtii* bajo condiciones

controladas, permitiendo que las células se introdujeran en la estructura porosa. La viabilidad y funcionalidad fotosintética de las algas se evaluó hasta por siete días, confirmando su actividad mediante mediciones de oxígeno disuelto con un sensor óptico y validando su localización mediante microscopía confocal gracias a la autofluorescencia de clorofila. El estudio no se evaluó *in vitro* ni *in vivo*, sino que se centró en demostrar que estos andamios podían mantener microalgas vivas por tiempo definido, produciendo oxígeno de forma localizada, para que puedan ser utilizada en un futuro en apósitos inteligentes para heridas, como sistemas de liberación de oxígeno o andamios implantables en tejidos hipóxicos (Williams et al., 2025).

2.2.1.7 Andamios fotosintéticos para regeneración cutánea (estudios clínicos).

Estos avances no solo han demostrado su efectividad en estudios experimentales, sino que también han permitido dar el paso hacia la aplicación de estas terapias en humanos. Esto es fundamental para confirmar que los tratamientos fotosintéticos son seguros y realmente funcionan en heridas reales, especialmente cuando la hipoxia y la dificultad para la cicatrización representan un desafío. En este sentido, Obaid et al. (2021) desarrollaron un andamio implantable elaborado con *Chlamydomonas reinhardtii* vivas integradas en una matriz de colágeno y fibrina, diseñado para oxigenar regiones hipóxicas y favorecer la regeneración de heridas cutáneas. Esta propuesta, basada en resultados positivos obtenidos previamente en modelos murinos, se aplicó en ocho pacientes con heridas de espesor completo, quienes fueron monitoreados durante 90 días sin presentar reacciones inmunológicas locales ni sistémicas, inflamación o molestias significativas, lo que confirmó su biocompatibilidad y seguridad. Los andamios fueron fijados con suturas quirúrgicas, para asegurar una buena fijación sobre la herida y facilitar su integración con el tejido. Se utilizó un sistema de iluminación LED de 455 nm junto con un apósito transparente de PDMS activar el proceso fotosintético sin generar daño tisular, permitiendo una adecuada penetración de luz y drenaje del exudado. Como resultado, se logró una regeneración tisular completa, demostrando el

potencial clínico de esta estrategia basada en fotosíntesis dirigida para tratar heridas complejas (M. L. Obaíd et al., 2021). En seguimiento al primer caso de andamios fotosintéticos implantados en humanos descrito anteriormente por Obaíd et al., (2021). Permitió que Obaíd et al. (2022) evaluaran los efectos a largo plazo del andamio fotosintético en una paciente femenina de 56 años, quien presentaba secuela por una escaldadura sufrida en la infancia. La principal complicación era una contractura cicatricial sobre el brazo derecho, especialmente en la región de flexión del codo, lo cual generaba una pérdida casi completa de la extensión articular, además de dolor, alteraciones sensitivas. Debido a la complejidad y tamaño del defecto, se seleccionó este caso para evaluar los resultados del andamio fotosintético a largo plazo. Tras la implantación del andamio de *Chlamydomonas reinhardtii* vivas, la aplicación de luz azul durante una semana y la posterior colocación de un injerto autólogo al día 21, se realizó un seguimiento durante 17 meses. Durante todo este tiempo, no se registraron reacciones inmunológicas adversas ni signos de inflamación crónica, y el injerto mostró una integración estable sin complicaciones. Además, la funcionabilidad del brazo mejoró notablemente, recuperando la extensión completa del codo y parámetros funcionales como hidratación, pérdida transepidérmica de agua, elasticidad y flexibilidad, comparables con los de una piel sana. Este seguimiento prolongado demuestra que los andamios fotosintéticos no solo son seguros y biocompatibles en humanos, sino que también pueden favorecer una regeneración cutánea funcional (Obaíd et al., 2022).

Después de una primera etapa en la que los estudios combinaron pruebas *in vitro* e *in vivo* para validar la funcionalidad de los biomateriales fotosintéticos, las investigaciones continuaron con pruebas enfocadas exclusivamente en modelos *in vivo*. El objetivo fue demostrar de manera directa y bajo condiciones fisiológicas simuladas, que dichos sistemas no solo son estables dentro del organismo, sino también capaces de aliviar eficazmente la hipoxia tisular y fomentar la regeneración en situaciones más cercanas a la aplicación clínica. Estudio *in vivo* para aplicación en herida aguda y herida crónica diabética analizado en modelo murino.

El interés por contrarrestar la hipoxia en tejidos dañados mediante biomateriales fotosintéticos ha impulsado también una serie de investigaciones centradas en validar su efectividad en modelos controlados. A partir de esto, comienzan a tomar protagonismo los estudios *in vitro* e *in vivo*, que han permitido comprobar cómo estos sistemas no solo generan oxígeno de manera sostenida, sino que también mejoran directamente procesos clave como la regeneración tisular, la angiogénesis y la reducción del estrés oxidativo.

A partir de estos resultados en lesiones agudas, los estudios comenzaron a enfocarse en situaciones más complejas, como las heridas crónicas provocadas por la diabetes, donde la hipoxia prolongada representa un obstáculo aún mayor para la cicatrización.

La integración de herramientas biotecnológicas con organismos fotosintéticos abre nuevas oportunidades para contrarrestar los efectos potencialmente letales de microambientes hipóxicos en otras patologías como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y el trasplante de órganos (Myra N. Chávez et al., 2020).

Tipo de organismo fotosintético	Biomaterial/ Andamio	Tipo de Estudio	Resultado obtenido	Referencia
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio colágeno	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos para lesiones cutáneas	Este estudio reveló una alta biocompatibilidad de las microalgas y reducción de respuesta hipóxicas en cultivo con bajo contenido de oxígeno.	(Ursula Hopfner et al., 2014).
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio colágeno	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos e <i>in vivo</i> para aplicaciones de lesiones cutáneas en ratón Shk-1	Producción de oxígeno localmente en tejidos hipóxicos de heridas de ratón, sin causar inflamación ni respuesta inmunológicas adversas.	(Thilo Ludwig Schenck et al., 2015)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> (VEGF-165 modificada)	Andamio de matriz Integra	Estudio <i>in vitro</i> en (HUVEC) e <i>in vivo</i> para aplicaciones de herida crónica diabética analizada en ratón.	Mejoró la angiogénesis y regeneración tisular gracias a la secreción de VEGF y	(Myra Noemi Chávez et al., 2016)

			producción local de oxígeno.	
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Esteras fibrosas de policaprolactona	Viabilidad y fotosíntesis en fibras electrohiladas (no in vitro/in vivo)	Conserva viabilidad y fotosíntesis por 7 días, mostrando potencial para liberar oxígeno en entornos hipóxicos para futuros aplicaciones cutáneas.	(Williams et al., 2025)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> modificadas genéticamente	Suturas de colágeno comercial	Estudio in vitro para aplicación en cicatrices quirúrgicas.	Liberación continua de oxígeno y factores de crecimiento (VEGF, PDGF-BB, SDF-1 α); viabilidad mantenida, estabilidad mecánica.	(Centeno-Cerdas et al., 2018)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Hidrogel de alginato	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos dérmicos neonatales humanos, in vivo en pez cebra posteriormente en humano para la aplicación en lesiones cutáneas	Los resultados indicaron que el hidrogel permitió una administración controlada de VEGF producción de oxígeno controlada y su biocompatibilidad en humanos.	(Corrales Orovio et al., 2022)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio de colágeno	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos e in vivo en modelo ratón para aplicación en lesión cutánea.	Las microalgas que se mantuvieron en hibernación conservaron el material y la producción de oxígeno por 6 semanas, también demostraron su biocompatibilidad y aumento de vascularización en ratón.	(Corrales-Orovio et al., 2023)
<i>Chlorella vulgaris</i> y <i>Bacillus licheniformis</i>	Hidrogel de alginato de sodio	Estudio <i>in vivo</i> para aplicaciones de herida diabética analizada en modelo ratón	Los ensayos demostraron que al tercer día el apósito promovió la proliferación celular y aceleró la cicatrización de casi el 50 % de las heridas.	(H. Chen et al., 2022)

<i>Hematococcus pluvialis</i>	Gel de metacrilato	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos de piel humana para aplicación en úlcera de pie diabético	Disminución de la infección y producción de oxígeno.	(Kang et al., 2024)
<i>Spirulina platensis</i>	Hidrogel de carboximetilquitosano	Estudio <i>in vitro</i> en células epiteliales humanas (HaCaT) en in vivo Ratones BALB/c / Heridas cutáneas infectadas con <i>Staphylococcus aureus</i> .	Reducción del estrés hipóxico, mejora significativa de la cicatrización incluso sin luz, obteniendo un 13 % (control) vs 1,1 % (gel SP + luz).	(Li et al., 2021)
<i>Synechococcus elongatus</i>	Gel de ácido hialurónico	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos humanos e in vivo en modelo murino para aplicación de heridas isquémicas.	En ensayos in vitro, el gel mejoró la migración de fibroblastos humanos bajo hipoxia, mientras que, en modelos animales, la aplicación de luz diaria incrementó significativamente la oxigenación tisular y acelerando la cicatrización.	(Zhu et al., 2022)
<i>Rhodobacter sphaeroides</i>	Hidrogel con ECM porcina	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos e in vivo en modelo murino para aplicación en herida infectada.	En ensayos in vitro se redujo un 99.9 % del MRSA en solo 10 minutos, en un modelo murino, aceleró el cierre de heridas al 90 % en 14 días favoreciendo la deposición de colágeno y reduciendo la inflamación aumentando la producción de oxígeno en las regiones hipóxicas	(Zhao et al., 2022)
<i>Weissella</i> y <i>Chlorella Vulgaris</i>	Hidrogel de alginato de calcio	Estudio <i>in vivo</i> para aplicación en herida aguda y herida crónica diabética analizado en modelo murino	En heridas agudas la deposición de colágeno aumento un 90% mientras que las heridas crónicas hubo un aumento en la producción de oxígeno y tejido de granulación, por otro lado las aplicaciones del hidrogel de NOX	(Chen et al., 2023)

			ayudaron a acelerar la angiogénesis logrando un 90% de la cicatrización de la herida.	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Bioimpresión microfluídica de gelatina-metacrilato (GelMA) y biopolímeros de alginato	Estudio in vitro Células endoteliales HUVEC , in vivo en ratón para aplicación en herida cutánea.	Producción sostenida de oxígeno, favoreciendo la angiogénesis en heridas hipóxicas y una mayor deposición de colágeno.	(Wang et al., 2023)
Cianobacterias fotosintéticas no especificadas	Parche microagujas neumáticas de sesamina	Estudio in vivo para aplicaciones de herida profunda diabética analizada en modelo murino	Producción sostenida de oxígeno, reducción de la inflamación y aceleración de la cicatrización.	(Li et al., 2025)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio de fibrina y colágeno	Ensayo clínico en humanos para aplicación de lesiones cutáneas	Aumento de oxígeno en la región lesionada favoreciendo la regeneración y cicatrización de la piel a un 100 %.	(Miguel Luis Obaíd et al., 2021)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio de fibrina y colágeno	Seguimiento del ensayo clínico en humanos para aplicación de lesiones cutáneas	Sin reacciones adversas ni inflamación crónica; integración estable del injerto, recuperación funcional completa y regeneración cutánea.	(Obaíd et al., 2022)

Tabla 1. Aplicación cutánea de diferentes microorganismos fotosintéticos.

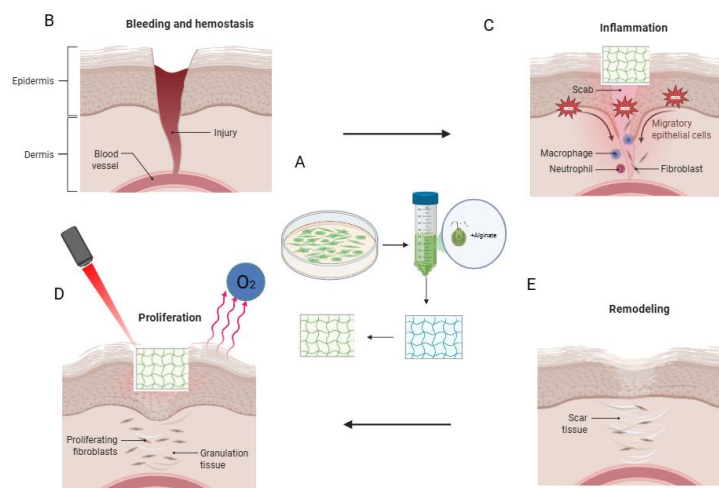


Figura 3. Aplicación de andamio fotosintético en lesiones cutáneas.
(A) Proceso de preparación de andamio fotosintético mediante la incorporación de

microalgas vivas en solución de alginato (B) Etapa inicial de hemostasia, donde ocurre sangrado tras la lesión de la piel, activándose la coagulación para evitar la pérdida sanguínea.

(C) Aplicación del andamio fotosintético en la fase de inflamación, en donde inicia la liberación de (ROS) generadas por las células inmunes participando en la eliminación de patógenos.

(D) En la etapa de proliferación, el andamio fotosintético es estimulado mediante luz, permitiendo a las microalgas generar oxígeno in situ, lo que mejora el ambiente hipóxico, estimula la proliferación de fibroblastos y la formación de tejido de granulación.

(E) Finalmente, en la fase de remodelación, el tejido inmaduro es sustituido por tejido cicatricial organizado, cerrando la herida de forma funcional.

2.2.1.2. Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento terapéutico en lesiones cardiovasculares y cerebrales.

2.2.1.2.1. Andamios fotosintéticos en lesiones cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares, incluyen los infartos de miocardio, la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca. Un factor etiológico en numerosas enfermedades cardiovasculares es la deficiencia en el suministro de oxígeno, que conlleva el riesgo de ocasionar daño irreversible sistémico (Hofmann & James, 2018; Liu et al., 2020). Por ello, la terapia fotosintética, basada en microalgas capaces de la producción de oxígeno representa una estrategia terapéutica revolucionaria y prometedora en los problemas hipóxicos cardiovasculares (J. E. Cohen et al., 2017) (Stapleton, Farry, Zhu, Lucian, Wang, Paulsen, Tothorow, Roth, Brower, Fordyce, et al., 2023).

En este contexto, Cohen et al. (2017) propusieron un enfoque terapéutico innovador basado en la inyección intra miocárdica de *Synechococcus elongatus*, con el objetivo de generar oxígeno localmente en tejido cardíaco isquémico mediante activación lumínica. Esta cepa unicelular, al ser expuesta a luz, es capaz de llevar

a cabo fotosíntesis oxigénica, contribuyendo a la restauración de la oxigenación tisular en zonas comprometidas por hipoxia. El modelo experimental se desarrolló en ratas Wistar, a las cuales se les indujo infarto agudo de miocardio mediante oclusión permanente de la arteria descendente anterior izquierda. Tras la inducción del evento isquémico, *S. elongatus* fue inyectado directamente en el miocardio afectado y, posteriormente, los animales fueron expuestos a una fuente externa de luz fluorescente blanca colocada sobre la cavidad torácica abierta, permitiendo la activación fotosintética del microorganismo. La administración de *S. elongatus* en conjunto con la iluminación resultó en un incremento significativo de la oxigenación miocárdica, medido mediante sondas fosforescentes. Esta bio oxigenación se asoció con una mejora en la viabilidad celular, evidenciada por una disminución en la apoptosis de cardiomiocitos, y una reducción en la acumulación de lactato, indicando una restauración parcial del metabolismo aeróbico. La actividad metabólica fue también reflejada por un aumento en la temperatura tisular, evaluado mediante termografía infrarroja.

Desde el punto de vista funcional, los animales tratados presentaron mejoras agudas en la contractilidad ventricular, manifestadas en parámetros como el aumento en la presión máxima del ventrículo izquierdo, el índice de contractilidad y el gasto cardíaco. Además, se observaron efectos cardioprotectores sostenidos, incluyendo una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, reducción de volúmenes sistólicos finales y disminución en los niveles séricos de troponina. En cuanto a la biocompatibilidad, no se evidenciaron reacciones inmunológicas adversas. Las bacterias fueron eliminadas del tejido cardíaco en menos de 24 horas y no se detectaron alteraciones significativas (J. E. Cohen et al., 2017).

Por otro lado, Stapleton y cols. (2023) propusieron el desarrollo de una plataforma basada en la encapsulación de la cianobacteria *Synechococcus elongatus* en micropartículas de alginato, a través de un sistema de microfluídica, para la generación local de oxígeno en un tejido cardíaco isquémico en un modelo in vivo. Las microalgas encapsuladas conservaron su integridad y su capacidad fotosintética tras el proceso, como lo evidenció la producción estable de oxígeno

bajo exposición lumínica. La encapsulación celular con alginato, en comparación con la administración directa, presentó una mejora significativa en la protección celular, reducción de la dispersión no deseada y aumentó la eficiencia terapéutica miocárdica. Los ensayos demostraron que la administración de *S. elongatus* encapsulada en alginato fue capaz de promover una mejora sostenida en la oxigenación del tejido miocárdico afectado. Este daño fue inducido experimentalmente mediante la oclusión temporal de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) en ratas Wistar, lo que provocó un infarto agudo de miocardio en un modelo de isquemia-reperfusión aguda y crónica. El tratamiento fue administrado directamente en el área infartada mediante inyecciones intramiocárdica, acompañadas de exposición continua a luz visible para activar la fotosíntesis. Este enfoque permitió evitar el deterioro estructural del miocardio y preservar la función cardíaca, como se evidenció en la mejora de la fracción de eyección y la relación presión-volumen tele sistólica. Además, el tratamiento no provocó respuestas inmunológicas adversas ni evidencias de toxicidad aguda, validando su biocompatibilidad para aplicaciones futuras clínicas (Stapleton, Farry, Zhu, Lucian, Wang, Paulsen, Tothorow, Roth, Brower, Fordyce, et al., 2023).

2.2.1.2.2. Andamios fotosintéticos en lesiones cerebrovasculares

La hipoxia cerebral constituye una de las principales causas de disfunción y daño neuronal irreversible en múltiples patologías neurológicas, tales como los accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos y exposiciones a condiciones ambientales extremas (Godoy et al., 2023; Semenza, 2000; Werner & Engelhard, 2007). Dado que el cerebro vertebrado depende casi exclusivamente del metabolismo aeróbico para la generación de energía, la disminución en la disponibilidad de oxígeno compromete directamente la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica. En respuesta a esta limitación fisiológica, Özugur et al. (2021) propusieron una estrategia terapéutica innovadora y bioinspirada, basada en el uso intracerebral de microorganismos fotosintéticos capaces de generar oxígeno in situ mediante estimulación lumínica externa.

El enfoque experimental consistió en la inyección transcardial de suspensiones celulares de *Chlamydomonas reinhardtii* y *Synechocystis* sp. PCC6803 en el sistema vascular de renacuajos larvales de *Xenopus laevis*. Estas especies fotosintéticas, ampliamente utilizadas en investigación biomédica, fueron seleccionadas por su elevada eficiencia en la producción de oxígeno bajo iluminación controlada. La inyección fue realizada mediante pulsos sincronizados con la contracción cardíaca, lo que permitió una distribución homogénea de los microorganismos a través de la red vascular cerebral. La localización y acumulación en los vasos fueron confirmadas mediante microscopía confocal, utilizando isolectina fluorescente para marcar el endotelio vascular, junto con la autofluorescencia de la clorofila.

Posteriormente, se realizaron preparaciones cefálicas semi-intactas que permitieron registrar simultáneamente los niveles de oxígeno en el IV ventrículo cerebral y la actividad eléctrica del nervio oblicuo superior como indicador funcional. En condiciones normóxicas, la iluminación dirigida de regiones cerebrales que contenían microorganismos fotosintéticos provocó un aumento significativo y reversible en la concentración de oxígeno ventricular, acompañado de un incremento paralelo en la frecuencia de disparo neuronal. Este efecto fue consistente tanto para *C. reinhardtii* como para *Synechocystis*, aunque con una cinética de producción más rápida en las cianobacterias.

Para evaluar su eficacia en condiciones hipóxicas severas, se indujo una desoxigenación ($<40 \mu\text{mol/L}$) mediante ventilación con nitrógeno, lo que suprimió por completo la actividad neuronal. Sin embargo, la posterior iluminación de cerebros previamente inyectados con microorganismos fotosintéticos permitió restablecer la actividad eléctrica del nervio en un intervalo de 15 a 20 minutos. Este restablecimiento fue más rápido y eficiente que el obtenido mediante re-oxigenación convencional con carbógeno, evidenciando una ventaja fisiológica del enfoque propuesto. Es importante resaltar que cepas foto-mutantes, carentes de fotosistema II funcional, no generaron oxígeno ni lograron restaurar la actividad neuronal,

confirmando que la recuperación observada fue consecuencia directa de la fotosíntesis intracerebral (Özugur et al., 2021).

En un estudio complementario, Voss et al. (2021) exploraron la capacidad de *Chlamydomonas reinhardtii* para producir oxígeno localmente en un entorno cerebral ex vivo avascularizado, con el objetivo de preservar la funcionalidad de tejido cortical. Utilizaron cortes sagitales de corteza cerebral de ratón sumergidos en líquido cefalorraquídeo artificial libre de magnesio, un modelo donde las demandas metabólicas dependen exclusivamente de la difusión desde el medio. A este sistema se incorporó una biomasa activa de *C. reinhardtii*, mantenida bajo iluminación constante para inducir fotosíntesis.

La evaluación electrofisiológica confirmó la conservación de la actividad funcional en los cortes corticales, sin evidencia de toxicidad celular ni alteración de la arquitectura tisular. Cabe señalar que, en experimentos preliminares, la actividad cortical cesaba al descender por debajo de los $18 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ de oxígeno, lo que subraya la importancia de una oxigenación sostenida (Voss et al., 2021).

Estos hallazgos demuestran que *C. reinhardtii*, bajo iluminación adecuada, puede generar concentraciones terapéuticas de oxígeno capaces de sostener la viabilidad funcional de tejido cerebral aislado. Esta evidencia experimental abre nuevas perspectivas en el campo de la neuro protección, posicionando a los sistemas fotosintéticos intracerebrales como herramientas complementarias para el tratamiento de lesiones hipóxico-isquémicas cerebrales.

Tipo de organismo fotosintético	Biomaterial/ Andamio	Tipo de Estudio	Resultado obtenido	Referencia
<i>Synechococcus elongatus</i>	Inyección intramiocárdica directa	Estudio in vivo en ratas con IAM inducido	Incremento de oxigenación tisular, reducción de lactato, preservación de viabilidad celular, mejora en parámetros hemodinámicos, aumento sostenido de la fracción de	(J. E. Cohen et al., 2017).

			eyección, disminución de troponina.	
<i>Synechococcus elongatus</i>	Micropartículas de alginato	In vitro e in vivo en modelo de ratón con lesión isquémica	Reducción significativa de hipoxia y apoptosis; mejora de la función ventricular izquierda.	(Stapleton, Farry, Zhu, Lucian, Wang, Paulsen, Totherow, Roth, Brower, Fordyce, et al., 2023)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Suspensión celular inyectada en sistema vascular de <i>Xenopus laevis</i>	In vivo (modelo larval de renacuajo – cerebro vascularizado)	Aumento reversible de oxígeno en el IV ventrículo cerebral bajo luz; recuperación de actividad neuronal en hipoxia severa; alta eficiencia bajo iluminación.	(Özugur et al., 2021)
<i>Synechocystis sp. PCC6803</i>	Suspensión celular inyectada en sistema vascular de <i>Xenopus laevis</i>	In vivo (modelo larval de renacuajo – cerebro vascularizado)	Producción más rápida de oxígeno en comparación con <i>C. reinhardtii</i> ; restauración más eficiente de la actividad neuronal en hipoxia inducida.	(Özugur et al., 2021)
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Biomasa libre incorporada a cortes cerebrales ex vivo sin vasculatura	Ex vivo (corteza cerebral de ratón sumergida en LCR artificial, sin aporte vascular)	Mantenimiento de actividad funcional cortical; ausencia de toxicidad; producción de O ₂ terapéutico sostenido en entornos avasculares bajo iluminación.	(Voss et al., 2021).

Tabla 2. Aplicaciones cardíacas de microorganismos fotosintéticos.

2.2.1.3. Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento de problemas oncológicos.

Los tumores sólidos de rápido crecimiento como: carcinomas (Höckel et al., 1991), gliomas (Hsieh et al., 2010), sarcomas (Kilic-Eren et al., 2013) y melanomas (Brurberg et al., 2004) presentan un desafío clínico significativo debido a la aparición inevitable de regiones hipóxicas ocasionadas por el crecimiento celular descontrolado que supera la capacidad de irrigación de los vasos sanguíneos circundantes (Bertout et al., 2008; West, 2017). Esta hipoxia intratumoral representa

una barrera crítica para diversas modalidades terapéuticas, al reducir significativamente su eficacia. En particular, tanto la radioterapia (RT) como la terapia fotodinámica (TFD) dependen de la presencia de oxígeno molecular para generar especies reactivas de oxígeno (ROS), esenciales para inducir apoptosis o necrosis en las células tumorales (Barker et al., 2015; Schaue & McBride, 2015), por lo tanto, estrategias destinadas a revertir la hipoxia podrían representar una vía clave para aumentar la sensibilidad de los tumores a estos tratamientos.

Dado este desafío terapéutico, es crucial disponer de plataformas experimentales que permitan simular de manera realista la fisiopatología tumoral hipóxica y evaluar nuevas estrategias terapéuticas. En respuesta a esta necesidad, los modelos tridimensionales (3D) in vitro representan una herramienta fundamental para el estudio del crecimiento tumoral, la evaluación de la administración de fármacos y la validación de la eficacia terapéutica en condiciones que imitan el entorno fisiológico real (Atat et al., 2022).

Diversos métodos se han desarrollado para recrear arquitecturas tridimensionales que simulan el microambiente tumoral. De entre ellos, aquellos que reconstruyen con mayor fidelidad la matriz extracelular son los que mejor replican las condiciones tumorales in vivo, dada la interdependencia entre las células malignas y su matriz circundante (Pape et al., 2021).

Para implementar este enfoque, las células tumorales se encapsulan en una matriz 3D de polímeros biocompatibles como el colágeno o el alginato, donde proliferan, migran y se estratifican tridimensionalmente, simulando el comportamiento tumoral real. Estas matrices, en forma de hidrogeles naturales o sintéticos, actúan como análogos de la matriz extracelular, promoviendo adhesión celular, diferenciación y formación de estructuras multicelulares organizadas (Habanjar et al., 2021).

Entre las diferentes opciones de hidrogeles disponibles para este propósito, tenemos el Matrigel que ha sido ampliamente utilizado por su disponibilidad comercial y facilidad de uso. Sin embargo, presenta limitaciones relevantes como la variabilidad entre lotes y la presencia de componentes derivados de sarcomas

murinos (EHS), particularmente colágeno tipo IV, lo cual compromete la reproducibilidad y la similitud con tejidos humanos, predominantemente compuestos por colágeno tipo I (Seibel et al., 2006; Talbot & Caperna, 2015; Vukicevic et al., 1992). En contraste, los hidrogeles de colágeno tipo I natural se aproximan más a la matriz extracelular humana y permiten una interacción célula-matriz más representativa. Estos modelos promueven la diferenciación tumoral, migración, angiogénesis, y se caracterizan por su reproducibilidad, transparencia óptica y compatibilidad con técnicas de microscopía fluorescente (Fang et al., 2014; Giussani et al., 2015). A su vez, suelen incorporar proteoglicanos (PG) y glicosaminoglicanos (GAG), componentes esenciales en la regulación de procesos como proliferación, migración celular y remodelación tisular. Gracias a estos estudios se ha podido demostrar que alteraciones en la composición PG/GAG se asocian a fenotipos tumorales y progresión de diversos tipos de cáncer (Theocharis et al., 2003; Wei et al., 2020). No obstante, además de estudiar la estructura y composición del microambiente tumoral, resulta fundamental abordar activamente su disfunción fisiológica, siendo la hipoxia uno de los factores más limitantes en la respuesta terapéutica.

Debido a esta problemática uno de los enfoques más prometedores consiste en la re-oxigenación activa del microambiente tumoral, lo que puede contrarrestar la resistencia celular inducida por hipoxia y mejorar significativamente los resultados terapéuticos (Rummer et al., 2013; Xu et al., 2018). En este contexto, diversas investigaciones han explorado la generación in situ de oxígeno en el sitio tumoral utilizando nano transportadores diseñados para liberar oxígeno de forma controlada dentro de las regiones hipóxicas (Chen et al., 2015). No obstante, la implementación clínica de esta estrategia enfrenta serias limitaciones, principalmente debido a la baja tasa de acumulación tumoral de estos sistemas: menos del 2% de la dosis intravenosa administrada logra alcanzar el tumor, mientras que la mayor parte es captada por el sistema fagocítico mononuclear (SFM) en órganos como el hígado y el bazo (Wilhelm et al., 2016). Esta biodistribución desfavorable no solo disminuye la eficacia terapéutica, sino que también incrementa el riesgo de toxicidad sistémica, restringiendo su viabilidad clínica (Park et al., 2017; Rosenblum et al., 2018). En

este contexto, surge una alternativa prometedora: el uso de microorganismos fotosintéticos, como cianobacterias y algas, capaces de generar oxígeno de forma controlada, sostenida y biológicamente compatible en entornos hipóxicos mediante fotosíntesis.

Una aplicación concreta de esta estrategia fue desarrollada por Holmes et al., (2022) en este estudio se evaluó la interacción entre la microalga *Chlamydomonas reinhardtii* y la línea celular de melanoma humano C32, en modelos bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Inicialmente, en cultivo 2D, se observó una reducción significativa del área cubierta por células tumorales en presencia de microalgas, junto con cambios en la morfología celular, evidenciados por una mayor organización del citoesqueleto de actina y un aumento de la coherencia direccional, lo que sugiere un fenotipo migratorio. La actividad mitocondrial de las células C32 disminuyó en cocultivo, sin aumentos significativos en la muerte celular, lo que indica un efecto inhibitorio no citotóxico. Simultáneamente, la viabilidad de las microalgas fue superior en cocultivo que, en monocultivo, lo cual respalda una buena biocompatibilidad entre ambos tipos celulares.

Posteriormente, diseñaron un modelo tumoral tridimensional utilizando un andamio de colágeno-GAG. Las células C32 mostraron un patrón de distribución celular heterogéneo, con formación de microestructuras tumorales y adhesión directa al andamio. Tras la incorporación de *C. reinhardtii*, las microalgas se distribuyeron homogéneamente y establecieron contacto físico con las células tumorales, evidenciado mediante microscopía electrónica y LCSM. A nivel funcional, los cocultivos presentaron una menor actividad metabólica y una mayor expresión de Ki-67, lo que indica una posible estimulación proliferativa. Finalmente, los análisis oxigráficos demostraron que las microalgas eran capaces de producir oxígeno de forma fotosintética suficiente para suplir e incluso exceder las demandas metabólicas del tumor en condiciones hipóxicas, confirmando el potencial terapéutico del modelo fotosintético en el contexto oncológico (C. Holmes et al., 2022).

En el caso específico del osteosarcoma el tumor óseo primario más común en adolescentes las terapias tradicionales como la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia presentan serias limitaciones, incluyendo defectos óseos postquirúrgicos críticos, resistencia a fármacos y efectos colaterales severos (Tsukamoto et al., 2020). Ante esta problemática, las terapias combinadas que integren eliminación tumoral y regeneración ósea constituyen una necesidad urgente en medicina oncológica y regenerativa.

Recientemente, Chao He et al., (2021) ha diseñado una plataforma terapéutica multifuncional que integra cianobacterias fotosensibles modificadas con el fotosensibilizador clorina e6 (Ce6), denominadas CeCyano, incorporadas en un andamio poroso de CaCO_3 -PCL impreso en 3D (Peng et al., 2021). Este sistema, activado por irradiación con láser de 660 nm, aprovecha el metabolismo fotosintético de las cianobacterias para generar oxígeno in situ, el cual a su vez activa la Ce6 para producir oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), una especie reactiva altamente citotóxica que desencadena la muerte de células tumorales a través de mecanismos dependientes de ROS.

El proceso de fabricación de esta plataforma terapéutica se divide en tres etapas: (i) modificación química del Ce6 mediante conjugación con NH_2 -PEG- NH_2 para formar Ce6- NH_2 ; (ii) incorporación de Ce6- NH_2 a cianobacterias vivas para generar CeCyano, capaces de realizar fotosíntesis y activar fotodinámicamente el Ce6; y (iii) encapsulación de CeCyano en un andamio de CaCO_3 -PCL impreso en 3D, optimizado para soporte estructural y biocompatibilidad celular (He et al., 2021).

Ensayos transcriptómicos (RNA-seq) revelaron que la terapia basada en andamios CaPC inhibe la proliferación tumoral e induce citotoxicidad mediada por estrés oxidativo, tanto in vitro como en modelos animales (Sato et al., 2019) (Zhang et al., 2020). Paralelamente, el oxígeno excedente generado por fotosíntesis estimula la regeneración ósea postquirúrgica al mejorar la diferenciación osteogénica y la actividad celular local. La degradación progresiva del andamio libera CaCO_3 , que contribuye a la mineralización y reconstrucción del tejido óseo afectado (Huang et al., 2025; Peng et al., 2021; Tsukamoto et al., 2024). Esta estrategia representa una

nueva generación de plataformas terapéuticas integradas con doble funcionalidad: eliminación eficiente del tumor en condiciones hipóxicas y restauración activa del hueso dañado. Su diseño modular, activación por una única fuente de luz y producción endógena de oxígeno la posicionan como una de las propuestas más avanzadas en el campo de las terapias oncológicas autótrofas y la medicina regenerativa.

Entre los más grandes obstáculos para aplicar esta terapia se encuentra el rechazo inmunológico y el fallecimiento temprano de los microorganismos, tomando en cuenta esto la modificación de superficies ha abierto nuevas oportunidades en el ámbito de la biomedicina, particularmente en el diseño de terapias celulares avanzadas y sistemas de administración inteligente (S. Liu et al., 2024). Esta técnica resulta fundamental para ampliar el uso de microalgas en aplicaciones relacionadas con la regeneración y reparación de tejidos, ya que permite mejorar su biocompatibilidad, estabilidad y capacidad de direccionamiento in vivo.

Actualmente, los métodos de modificación superficial de microalgas se clasifican en dos grandes grupos: el recubrimiento con membranas celulares y la integración de nanomateriales magnéticos. En el primer caso, las membranas de origen biológico obtenidas de células como eritrocitos, plaquetas, macrófagos o incluso células tumorales se utilizan para recubrir la superficie de las microalgas mediante procesos físicos como agitación, sonicación o extrusión mecánica. Este "camuflaje celular" conserva proteínas y polisacáridos nativos de la membrana, lo cual protege a las microalgas del sistema inmunitario y mejora su tiempo de circulación en el organismo (Fang et al., 2018).

Cada tipo de membrana aporta propiedades específicas: las membranas de eritrocitos prolongan la estabilidad en sangre (Hayashi et al., 2018); las membranas de plaquetas permiten evadir el aclaramiento inmune y dirigirse activamente a tejidos dañados o tumores (Bahmani et al., 2021) (L. Chen et al., 2022); las membranas de macrófagos facilitan el direccionamiento a zonas inflamadas o tumorales (J. Lopes et al., 2022); mientras que las membranas de células tumorales

promueven un reconocimiento homólogo, permitiendo que las microalgas se dirijan de forma selectiva al tumor original (Krishnan et al., 2023; Rao et al., 2016).

Un ejemplo destacado de modificación de superficie en microalgas es el estudio de Qiao et al. (2020), quienes desarrollaron un biomaterial híbrido denominado RBCM-Algae al recubrir células vivas de *Chlorella vulgaris* con membranas de glóbulos rojos (RBCM) en modelos ortotópicos de cáncer de mama en ratones Balb/c. Esta estrategia se basó en técnicas físicas como la agitación para fusionar las membranas celulares con la superficie de las microalgas, preservando los componentes estructurales clave como glicoproteínas, lípidos y polisacáridos específicos del eritrocito. Entre estos, el ácido siálico y otros marcadores de "autocompatibilidad" jugaron un papel central en evitar la depuración inmunitaria tras la administración sistémica.

Los ensayos in vivo revelaron que las microalgas recubiertas con RBCM mostraron una biodistribución significativamente mayor hacia el tejido tumoral, en comparación con microalgas no modificadas, debido a su capacidad para evadir el reconocimiento inmune y prolongar el tiempo de circulación en sangre. Además, estas microalgas conservaban su viabilidad fotosintética, permitiendo la generación localizada de oxígeno en el microambiente tumoral hipóxico, lo cual resultó en una potenciación efectiva de la terapia fotodinámica (PDT) al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) bajo irradiación lumínica (Y. Qiao et al., 2020).

Siguiendo estos principios Chen et al., (2024) diseñaron un sistema terapéutico multifuncional basado en el nanofármaco HIL@Z/P/H con capacidad de auto oxigenación para tratar eficazmente tumores residuales postquirúrgicos y promover la cicatrización de heridas. El microorganismo utilizado fue la cianobacteria *Synechococcus elongatus* PCC 7942, seleccionada por su elevada producción de O₂ bajo irradiación de 635 nm. Estas cianobacterias fueron integradas en un andamio hidrogel de alginato de sodio reticulado con CaCl₂, junto con el nanofármaco HIL@Z. El nanofármaco HIL@Z fue fabricado mediante un método de autoensamblaje en un solo recipiente, formando un núcleo de ZIF-8 dopado con ICG (un fotosensibilizador) y L-arginina, seguido de un recubrimiento externo con

ácido hialurónico (HA) para direccionamiento tumoral específico. Esta construcción permite una liberación controlada sensible al pH y respuesta específica al entorno ácido tumoral. Los resultados demostraron una mejora significativa en la oxigenación tumoral, reducción de la señalización hipóxica HIF-1 α /MMP-9, y una eficacia antitumoral sinérgica inducida por estrés nitrosativo. In vitro, se alcanzó un 81% de apoptosis en células B16F10 tras irradiación dual (635 nm y 808 nm). In vivo, el grupo tratado con HIL@Z/P/H+Rojo+NIR mostró una tasa de supervivencia del 80%, inhibición completa de la metástasis y cierre de heridas de piel de hasta 99% al día 12. Además, las EV secretadas por PCC 7942 potenciaron la angiogénesis (S. Chen et al., 2024).

Otro caso particularmente desafiante es el melanoma maligno que representa la forma más agresiva de cáncer de piel, caracterizándose por su alta capacidad invasiva y su elevado potencial metastásico (Cabrita et al., 2020; Luu et al., 2023). La escisión quirúrgica continúa siendo el tratamiento estándar; sin embargo, los márgenes quirúrgicos convencionales suelen ser insuficientes para erradicar completamente el tejido tumoral, lo que conlleva que aproximadamente el 80 % de los pacientes experimenten recurrencia o metástasis posterior a la cirugía (Wen et al., 2020). A esto se suman los desafíos asociados con la regeneración de grandes áreas de piel, donde los defectos resultantes de la escisión suelen evolucionar a heridas crónicas, requiriendo intervenciones eficaces que aceleren su cicatrización y reduzcan el dolor posoperatorio, mejorando así la calidad de vida del paciente (Falanga et al., 2022).

Tomando en cuenta esta problemática Jia et al., (2024) desarrollaron un parche de micro agujas (MN) fotosintético vivo, denominado MA/CM@MN, para aplicaciones terapéuticas posquirúrgicas en melanoma y regeneración cutánea. El sistema consiste en una base de hidrogel compuesta por ácido hialurónico metacrilado (HAMA) cargada con microalgas vivas (*Chlorella pyrenoidosa*, MA), y puntas cónicas de 900 μ m fabricadas con una mezcla de HAMA y PEGDA, cargadas con nanopartículas de melanina (CM) extraídas de tinta de sepia de grado alimenticio.

La técnica de fabricación se basó en replicación de plantilla y fotopolimerización UV, lo que permitió una compartimentación funcional entre las secciones fotosintética (base) y fototérmica (punta). Los parches MA/CM@MN mantuvieron la viabilidad proliferativa de MA, generando oxígeno de forma continua bajo iluminación LED, lo cual permitió aliviar significativamente la hipoxia en fibroblastos humanos (HSF) cultivados en condiciones de 1% O₂.

En modelos murinos con resección tumoral incompleta, el tratamiento con MA/CM@MN + NIR no solo inhibió eficazmente la recurrencia tumoral local, sino que también promovió una cicatrización tisular alineada. La expresión de marcadores como Ki67, TUNEL y HIF-1 α mostró reducción en proliferación, aumento en apoptosis y mejoría significativa del microambiente hipóxico, respectivamente (Jia et al., 2024). Este sistema muestra un alto potencial en terapias combinadas contra melanoma, con efecto dual antitumoral y regenerativo.

Este trabajo demuestra que la ingeniería de membranas celulares puede transformar microorganismos fotosintéticos simples en plataformas terapéuticas inteligentes, capaces de navegación pasiva, evasión inmune y activación terapéutica específica, abriendo nuevas vías para el tratamiento de tumores resistentes a hipoxia.

Tipo organismo fotosintético	Biomaterial/ Andamio	Tipo Estudio	Resultado obtenido	Referencia
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Cocultivo en colágeno-GAG	<i>In vitro</i> (melanoma C32, cultivos 2D/3D)	Reducción tumoral no citotóxica, producción de O ₂ fotosintético, estimulación proliferativa, alta biocompatibilidad	(Christopher Holmes et al., 2022)
<i>Cianobacterias</i> (con CeCyano Ce6)	Andamio CaCO ₃ -PCL impreso en 3D	<i>In vitro e in vivo</i> (osteosarcoma)	Producción de ¹ O ₂ , inhibición tumoral y regeneración ósea, liberación	(He et al., 2021)

			de Ca^{2+} para mineralización	
<i>Chlorella vulgaris</i>	Modificación superficial con membranas RBCM	<i>In vitro e in vivo</i> (cáncer de mama, ratones BALB/c)	Camuflaje inmune, mejor biodistribución, producción de O_2 en hipoxia tumoral, mejora de PDT	(Yue Qiao et al., 2020)
<i>Synechococcus elongatus</i>	Hidrogel con HIL@Z/P/H	<i>In vitro e in vivo</i> (tumores residuales y heridas)	Auto oxigenación, inhibición de HIF-1 α /MMP-9, 81% de apoptosis in vitro, angiogénesis y regeneración	(Shuiling Chen et al., 2024)
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Parche MA/CM@MN (HAMA-PEGDA)	<i>In vitro e in vivo</i> (melanoma postquirúrgico)	Foto termia + fotosíntesis, alivio de hipoxia, 89% de muerte tumoral, promoción de cicatrización	(Jia et al., 2024)

Tabla 3. Estudios recientes que emplean microalgas o cianobacterias modificadas en diferentes plataformas para tratar tumores sólidos y promover la regeneración tisular.

En conjunto, los estudios expuestos en la Tabla 3 evidencian el notable progreso alcanzado en el desarrollo de plataformas fotosintéticas multifuncionales para aplicaciones oncológicas. La capacidad de los microorganismos fotosintéticos modificados para generar oxígeno in situ, modular el microambiente hipóxico, inducir apoptosis tumoral y, simultáneamente, favorecer la regeneración tisular, consolida su papel como herramientas terapéuticas emergentes en la medicina de precisión. El uso de membranas celulares, andamios bioactivos y sistemas híbridos ha potenciado sus propiedades de camuflaje, direccionamiento pasivo y activación

controlada, permitiendo no solo una acción antitumoral eficaz, sino también una intervención regenerativa posquirúrgica.

CAPÍTULO III.

METODOLOGÍA

CAPÍTULO III

3.0 Metodología

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Con el propósito de establecer un estado del arte sólido sobre el uso de andamios fotosintéticos en el tratamiento de enfermedades asociadas a la hipoxia tisular, se

llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática, rigurosa y estructurada. Esta metodología permitió identificar las tendencias actuales, las aplicaciones clínicas emergentes y los desafíos tecnológicos en el campo de la bioingeniería basada en organismos fotosintéticos. El proceso se desarrolló conforme a los siguientes pasos:

a. Selección de bases de datos

Para asegurar una cobertura exhaustiva y representativa de la literatura científica relevante, se consultaron las principales bases de datos biomédicas y multidisciplinarias, incluyendo PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar y ScienceDirect. La elección de estas plataformas se fundamentó en su reconocimiento internacional y en su capacidad de indexar investigaciones de alta calidad revisadas por pares.

b. Estrategia de búsqueda

Se diseñaron estrategias de búsqueda combinando términos clave en idioma inglés, alineados con los ejes temáticos del estudio. Entre los descriptores utilizados se encuentran: tissue engineering, oxygen therapy, photosynthetic system, tissue hypoxia, photosynthetic biomaterials, microalgae for tissue regeneration, photosynthetic oxygen therapy, photosynthetic scaffold, algal oxygen delivery

Dichos términos fueron combinados mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT) con el objetivo de maximizar la sensibilidad y especificidad de los resultados obtenidos.

c. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron publicaciones científicas comprendidas entre los años 1978 y 2024 que cumplieran con al menos uno de los siguientes criterios: estudios sobre los efectos fisiológicos del oxígeno a nivel celular y molecular, investigaciones experimentales sobre la integración de microalgas o cianobacterias en biomateriales aplicados a modelos biomédicos, ensayos in vitro, in vivo o en humanos relacionados con sistemas fotosintéticos en ingeniería tisular.

Se excluyeron aquellos trabajos que no presentaran datos experimentales, así como revisiones narrativas sin sustento metodológico, artículos de opinión y estudios duplicados.

d. Proceso de evaluación y selección de estudios

Los artículos fueron inicialmente filtrados mediante la revisión de títulos y resúmenes para identificar aquellos potencialmente relevantes. Los documentos seleccionados fueron evaluados a texto completo, considerando los siguientes aspectos: rigor metodológico del estudio, aplicación biomédica específica (piel, pulmón, corazón, páncreas), nivel de innovación (uso de organismos genéticamente modificados, nuevas plataformas de liberación de oxígeno, integración de sensores).

e. Extracción y síntesis de datos

De cada estudio seleccionado se extrajeron variables clave tales como: Tipo de organismo fotosintético utilizado (microalgas, cianobacterias, cloroplastos aislados), Aplicación terapéutica y órgano diana, Modelo experimental (in vitro, in vivo, ensayos clínicos), Tipo de biomaterial (andamio, hidrogel, parche, apósito, sutura), Resultados obtenidos (producción de oxígeno, angiogénesis, respuesta inmunológica, regeneración tisular, integración funcional).

La información fue organizada en tablas comparativas según el modelo experimental y el tipo de aplicación biomédica, lo cual permitió trazar un panorama evolutivo del campo. Esta sistematización facilitó la identificación de tendencias emergentes en bioingeniería fotosintética, incluyendo avances en biocompatibilidad, ingeniería genética y desarrollo de dispositivos híbridos con capacidad de oxigenación localizada.

CAPÍTULO IV.

**ANÁLISIS E INTEPRETACIÓN DE LOS
RESULTADOS**

CAPÍTULO IV

4.0 Análisis e interpretación de los resultados

La hipoxia representa un desafío fisiopatológico central en diferentes enfermedades crónicas y agudas, incluyendo heridas cutáneas, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y diversos tipos de cáncer (Liu et al., 2020). Esta condición compromete la homeostasis celular al reducir la disponibilidad de oxígeno, lo cual limita procesos esenciales como la producción de ATP, la angiogénesis, la remodelación tisular y la respuesta inmunológica. A pesar de los avances en terapias de oxigenación como la oxigenoterapia hiperbárica (TOHB), perfluorocarbonos (PFC) y hemoglobina artificial (HBOC), estas estrategias presentan limitaciones en cuanto a su eficacia localizada, toxicidad potencial, y complejidad de implementación, lo que ha motivado la búsqueda de alternativas más sostenibles y específicas (Eskes et al., 2011; Kaur et al., 2012) (Alayash, 2014; Centis et al., 2011; Cooper et al., 2020) (Matsuhira & Sakai, 2022).

En esta revisión evaluamos el potencial terapéutico de los andamios fotosintéticos basados en organismos autótrofos como estrategia innovadora para mejorar la oxigenación en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por hipoxia.

A pesar de los avances en estrategias de oxigenación, como la oxigenoterapia hiperbárica (TOHB), los perfluorocarbonos (PFCs) y la hemoglobina artificial oxígeno como la hemoglobina modificada (HBOCs), estos métodos presentan limitaciones significativas. Entre ellas se encuentran su efecto transitorio, toxicidad potencial, costos elevados, y dificultades de administración localizada (Ortega et al., 2023) (Alayash, 2014; Centis et al., 2011; Cooper et al., 2020; Matsuhira & Sakai, 2022). Además, estos sistemas operan de forma pasiva y dependiente del entorno, lo que impide una oxigenación sostenida y localizada en los tejidos isquémicos.

Por ello, en los últimos años ha surgido un creciente interés por el desarrollo de estrategias bioinspiradas y sostenibles que permitan superar los retos asociados a la hipoxia. En este contexto, los andamios fotosintéticos basados en organismos

autótrofos como microalgas y cianobacterias se postulan como una alternativa terapéutica innovadora. Estos sistemas, al aprovechar la fotosíntesis para generar oxígeno in situ de forma controlada y biocompatible, ofrecen el potencial de restaurar los niveles de oxigenación local en entornos hipóxicos, promoviendo así la regeneración tisular y mejorando la eficacia de otras terapias coadyuvantes.

Los microorganismos fotosintéticos han adquirido un papel relevante dentro de la ingeniería y regeneración de tejidos, un campo en el que la capacidad regenerativa de los biomateriales se ve frecuentemente restringida por la falta de oxígeno (Colom et al., 2014; Iyer et al., 2007; Malda et al., 2007).

Los datos recopilados demuestran el avance significativo que han tenido los biomateriales fotosintéticos en la medicina regenerativa (Colom et al., 2014; Iyer et al., 2007; Malda et al., 2007). La integración de microorganismos como *Chlorella*, *Synechococcus elongatus*, *Haematococcus*, *Spirulina* y *Diatomeas* en distintos tipos de andamios y matrices biomiméticas ha dado lugar a sistemas multifuncionales con capacidad para generar oxígeno, ejercer actividad fotosintética, liberar fármacos de forma controlada y estimular la regeneración celular de manera localizada (Arrieta Payares et al., 2023).

En el ámbito cardiovascular, múltiples estudios han evidenciado que la fotosíntesis asistida por microalgas puede contrarrestar eficazmente los efectos de la hipoxia miocárdica (Hofmann & James, 2018). Por ejemplo, la incorporación de *Synechococcus elongatus* en micropartículas de alginato ha demostrado mejorar la función ventricular izquierda y disminuir la hipoxia tisular en modelos de lesión isquémica. Estos hallazgos respaldan el uso terapéutico de organismos fotosintéticos en enfermedades cardíacas, una de las áreas más difíciles de tratar con estrategias convencionales (J. E. Cohen et al., 2017).

En el sistema osteomuscular, la aplicación de andamios compuestos como CS/PCL/BP/PDA@Ag, así como plataformas híbridas que combinan *Haematococcus* con óxido de manganeso, ha permitido una estrategia dual: ablación fototérmica de tumores óseos y promoción simultánea de regeneración

ósea. Este enfoque resulta particularmente prometedor para el tratamiento del osteosarcoma, especialmente en casos de resección quirúrgica incompleta.

Desde la perspectiva cutánea, las heridas crónicas, particularmente aquellas asociadas a diabetes mellitus, representan un campo ideal para la aplicación de terapias fotosintéticas (Bezold et al., 2019). Estos tejidos suelen presentar zonas hipóxicas persistentes debido a la disfunción vascular, la inflamación crónica y la colonización bacteriana, lo que dificulta el proceso de cicatrización. En este contexto, la incorporación de microalgas como *Chlamydomonas reinhardtii*, *Spirulina platensis*, *Haematococcus* o cianobacterias como *Synechococcus elongatus* en hidrogeles, fibras poliméricas y apósitos, ha dado origen a materiales bioactivos que generan oxígeno, eliminan especies reactivas de oxígeno (ROS) y favorecen la angiogénesis, la epitelización y la reducción del estrés oxidativo (M. N. Chávez et al., 2020; Garg et al., 2013).

Estudios como los de Hopfner et al. (2014) (Ursula Hopfner et al., 2014) y Williams et al. (2024) (Williams et al., 2025) demostraron que los andamios fotosintéticos no solo son viables in vitro, sino que también promueven la adhesión y proliferación celular en estudios in vivo. Por su parte, investigaciones más recientes como las de Kang et al. (2024) y Chen et al. (2023) han logrado combinar funciones fototérmicas, antioxidantes y antiinflamatorias en un mismo sistema, utilizando componentes como la astaxantina o el óxido nítrico (Chen et al., 2023). La eficacia in vivo ha sido respaldada por trabajos como los de Schenck et al. (2015) y Corrales-Orovio et al. (2022), que demostraron la implantación funcional y estable de estos andamios en modelos murinos. Asimismo, el ensayo clínico de Obaid et al. (2021) marcó un hito al confirmar por primera vez la seguridad y efectividad de este enfoque terapéutico en pacientes humanos (M. L. Obaíd et al., 2021).

En conjunto, estas investigaciones consolidan a los biomateriales fotosintéticos como una estrategia avanzada, segura y eficaz para restaurar la homeostasis en heridas hipóxicas, superando algunas de las limitaciones de terapias convencionales como la oxigenoterapia hiperbárica o los apósitos convencionales.

En el campo de la oncología, el microambiente tumoral hipóxico representa una de las principales barreras terapéuticas en tumores sólidos, ya que limita la eficacia de tratamientos convencionales como la quimioterapia y la radioterapia, además de favorecer la evasión inmunológica, la angiogénesis aberrante y la progresión metastásica (Brown & Wilson, 2004; Vito et al., 2020) (Hatfield et al., 2015; Vito et al., 2020). En este contexto, las plataformas fotosintéticas han surgido como herramientas disruptivas capaces de revertir localmente la hipoxia tumoral y modular el entorno biológico de forma precisa y sostenida.

Diversos estudios han mostrado que microalgas como *Chlorella pyrenoidosa* o *Chlorella vulgaris*, encapsuladas en andamios o funcionalizadas con membranas celulares, pueden generar oxígeno in situ en regiones profundas del tumor (Yue Qiao et al., 2020). Este aporte permite restaurar la presión parcial de oxígeno, aumentar la eficacia de terapias ROS-dependientes y mejorar la penetración de fármacos. Por ejemplo, Jia et al. (2024) documentaron la inhibición de recurrencia tumoral local y una mejor cicatrización posquirúrgica mediante una plataforma híbrida que combinaba generación de oxígeno con ablación fototérmica.

Además del efecto reoxigenante, estas plataformas han mostrado una importante función inmunomoduladora. Al mejorar la oxigenación del tumor, se facilita la infiltración de linfocitos T y se revierte parcialmente la inmunosupresión inducida por hipoxia (Meng et al., 2024). Esta capacidad convierte a los biomateriales fotosintéticos en aliados estratégicos de terapias inmunológicas como los inhibidores de PD-1/PD-L1. El estudio de Qiao et al. (2020) reforzó esta visión al demostrar que *C. vulgaris* recubierta con membranas eritrocitarias mantenía la producción de oxígeno en circulación y mejoraba la eficacia de tratamientos quimioterapéuticos en modelos murinos de cáncer de mama.

En todos los escenarios analizados, se destacan propiedades comunes: una alta tolerancia inmunológica incluso con aplicaciones repetidas, capacidad sostenida de generación de oxígeno localizada y una excelente biocompatibilidad. A esto se suman ventajas prácticas como la sostenibilidad en el cultivo de microalgas, la

facilidad para modificar genéticamente los organismos fotosintéticos y la escalabilidad técnica de los biomateriales desarrollados.

Sin embargo, también se han identificado limitaciones importantes que deben abordarse si se busca la transición a aplicaciones clínicas a gran escala. La necesidad de luz externa para activar la fotosíntesis sigue siendo un obstáculo, especialmente en tejidos profundos o con poca iluminación. A esto se suma la variabilidad en la formulación de biomateriales, la limitada vida útil de los organismos vivos implantados y el número limitado de estudios clínicos en humanos, más allá del caso específico con *C. reinhardtii*.

A pesar de estas limitaciones, los resultados son alentadores. Las terapias autótrofas presentan un alto grado de adaptabilidad: pueden personalizarse según el tipo de lesión, el entorno fisiológico o la necesidad terapéutica. Además, su combinación con técnicas emergentes como la Bioimpresión, la modificación genética o la encapsulación inteligente las convierte en candidatas ideales para terapias de nueva generación.

Esta revisión no solo resume el estado actual de la terapia fotosintética autotrófica, sino que también sienta las bases para su proyección futura como una estrategia biomédica innovadora con amplias implicaciones clínicas y tecnológicas. A partir del análisis multidimensional de las plataformas disponibles, se identifican oportunidades concretas para expandir su aplicación clínica.

Por un lado, se visualiza una evolución hacia dispositivos terapéuticos más sofisticados, como cápsulas fotosintéticas inhalables para tratar fibrosis pulmonar o sistemas intravenosos funcionalizados para tratar hipoxia inducida por methemoglobinemia. Por otro lado, los datos disponibles constituyen un marco sólido para el diseño de investigaciones preclínicas y ensayos clínicos rigurosos en enfermedades donde la hipoxia es un factor limitante, como el cáncer, la isquemia cardíaca o lesiones cutáneas.

Entre los retos principales para la aplicación clínica de estos sistemas, es el tiempo de vida útil de los materiales vivos. Para abordar esta problemática, Corrales-Orovio

et al, (2023) desarrolló una estrategia de preservación inspirada en la hibernación celular con estudios in vivo en modelos murinos aprovechando la capacidad natural de *C. reinhardtii* para entrar en estados latentes bajo condiciones adversas, en este estudio se diseñó un protocolo que simula un entorno de hibernación que conlleva: bajas temperaturas, ausencia de luz y nutrientes, permitiendo conservar andamios fotosintéticos durante al menos seis semanas sin comprometer su funcionalidad (Corrales-Orovio et al., 2023). Estos enfoques abrieron nuevas posibilidades para investigaciones que combinan tecnología biomédica con procesos biológicos, como la fotosíntesis, en busca de soluciones más sostenibles y funcionales.

Este trabajo aspira a ser una plataforma de referencia para el diseño de nuevas investigaciones y dispositivos clínicos. Al organizar la información por tipo de organismo, aplicación y mecanismo terapéutico, se establece una base conceptual clara para el avance del campo. Aunque la terapia fotosintética aún se encuentra en expansión, cuenta con el potencial científico y tecnológico necesario para convertirse en una herramienta central en la medicina regenerativa y oncológica del futuro.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La presente revisión pone en evidencia el potencial transformador de la terapia fotosintética en la medicina moderna, especialmente frente a las limitaciones impuestas por los microambientes hipóxicos en diversas patologías. La integración de microorganismos fotosintéticos como *Chlamydomonas reinhardtii*, *Synechococcus elongatus*, *Haematococcus*, *Spirulina* y *Chlorella* en andamios biomiméticos ha permitido desarrollar sistemas multifuncionales capaces de generar oxígeno in situ, modular el estrés oxidativo, promover la angiogénesis, y, en algunos casos, ejercer efectos antitumorales o antimicrobianos.

Los resultados recopilados en estudios in vitro, modelos animales y ensayos clínicos preliminares demuestran que estos biomateriales no solo presentan alta biocompatibilidad y estabilidad funcional, sino que ofrecen ventajas claras frente a terapias convencionales, como la oxigenoterapia hiperbárica o los apósitos pasivos. En tejidos cutáneos, cardíacos, óseos y tumorales, las plataformas fotosintéticas han mostrado eficacia para mejorar la regeneración tisular, reducir la inflamación y aumentar la eficacia de terapias complementarias como la quimioterapia o inmunoterapia. Además de su funcionalidad terapéutica, estas plataformas destacan por su sostenibilidad, posibilidad de ingeniería genética, y escalabilidad técnica, lo que las posiciona como candidatas ideales para su desarrollo clínico. El camino hacia la implementación en humanos ya ha sido iniciado con resultados prometedores, pero aún requiere estudios longitudinales, estandarización regulatoria y validaciones clínicas más amplias. En síntesis, los andamios fotosintéticos representan una estrategia biomédica innovadora con capacidad para redefinir el tratamiento de enfermedades donde el oxígeno es un recurso terapéutico crítico. Su versatilidad, eficacia y perfil de seguridad los convierten en una de las herramientas más prometedoras dentro de la medicina regenerativa y personalizada. La continuidad en la investigación interdisciplinaria será clave para convertir esta biotecnología emergente en una realidad clínica de amplio impacto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agarwal, A., Jeevanandham, S., Sangam, S., Chakraborty, A., & Mukherjee, M. (2022). Exploring the Role of Carbon-Based Nanomaterials in Microalgae for the Sustainable Production of Bioactive Compounds and Beyond. *ACS Omega*, 7(26), 22061–22072.

Agarwal, T., Costantini, M., & Maiti, T. K. (2021). Recent advances in tissue engineering and anticancer modalities with photosynthetic microorganisms as potent oxygen generators. *Biomedical Engineering Advances*, 1, 100005.

Agustí, A., & Hogg, J. C. (2019). Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 381(13), 1248–1256.

Ahluwalia, A., & Tarnawski, A. S. (2012). Critical role of hypoxia sensor--HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Curr Med Chem*, 19(1), 90–97.

Alayash, A. I. (2014). Blood substitutes: why haven't we been more successful? *Trends in Biotechnology*, 32(4), 177–185.

Arrieta Payares, L. M., Gutiérrez Púa, L. D. C., Di Mare Pareja, L. A., Paredes Méndez, S. C., & Paredes Méndez, V. N. (2023). Microalgae Applications to Bone Repairing Processes: A Review. *ACS Biomater Sci Eng*, 9(6), 2991–3009.

Atat, O. E., Farzaneh, Z., Pourhamzeh, M., Taki, F., Abi-Habib, R., Vosough, M., & El-Sibai, M. (2022). 3D modeling in cancer studies. *Hum Cell*, 35(1), 23–36.

Babior, B. M. (1978). Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). *N Engl J Med*, 298(13), 721–725.

Bahmani, B., Gong, H., Luk, B. T., Haushalter, K. J., DeTeresa, E., Previti, M., Zhou, J., Gao, W., Bui, J. D., Zhang, L., Fang, R. H., & Zhang, J. (2021). Intratumoral immunotherapy using platelet-cloaked nanoparticles enhances antitumor immunity in solid tumors. *Nat Commun*, 12(1), 1999.

Balci Yuce, H., Lektemur Alpan, A., Gevrek, F., & Toker, H. (2018). Investigation of the effect of astaxanthin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 53(1), 131–138.

Barker, H. E., Paget, J. T., Khan, A. A., & Harrington, K. J. (2015). The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature Reviews Cancer*, 15(7), 409–425.

Barnes, P. J. (2017). Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*, 131(13), 1541–1558.

Barnes, P. J., Burney, P. G., Silverman, E. K., Celli, B. R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A., & Wouters, E. F. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15076.

Barua, E., Deoghare, A. B., Chatterjee, S., & Mate, V. R. (2019). Characterization of mechanical and micro-architectural properties of porous hydroxyapatite bone scaffold using green microalgae as binder. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 44(9), 7707–7722.

Basu-Dutt, S., Fandino, M. R., Salley, S. O., Thompson, I. M., Whittlesey, G. C., & Klein, M. D. (1997). Feasibility of a photosynthetic artificial lung. *ASAIO J.*, 43(4), 279–283.

Basu, S., Salley, S. O., Whittlesey, G. C., & Klein, M. D. (1994). Feasibility studies for a photosynthetic artificial lung. *ASAIO J.*, 40(3), M743–M746.

Beckers, C., Pruschy, M., & Vetrugno, I. (2024). Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. *Semin Cancer Biol*, 98, 19–30.

Bertout, J. A., Patel, S. A., & Simon, M. C. (2008). The impact of O₂ availability on human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(12), 967–975.

Bezold, V., Rosenstock, P., Scheffler, J., Geyer, H., Horstkorte, R., & Bork, K. (2019). Glycation of macrophages induces expression of pro-inflammatory cytokines and reduces phagocytic efficiency. *Aging (Albany NY)*, 11(14), 5258–5275.

Bhutta, B. S., Alghoula, F., & Berim, I. (2025). Hypoxia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.

Bloch, K., Papismedov, E., Yavriyants, K., Vorobeychik, M., Beer, S., & Vardi, P. (2006). Photosynthetic oxygen generator for bioartificial pancreas. *Tissue Eng*, 12(2), 337–344.

Boerema, I., Meyne, N. G., Brummelkamp, W. H., Bouma, S., Mensch, M. H., Kamermans, F., Stern Hanf, M., & van, A. (1960). [Life without blood]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 104, 949–954.

Borciani, G., Montalbano, G., Baldini, N., Cerqueni, G., Vitale-Brovarone, C., & Ciapetti, G. (2020). Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating

in vitro bone remodeling in regenerative approaches. *Acta biomaterialia*, 108, 22–45.

Botusan, I. R., Sunkari, V. G., Savu, O., Catrina, A. I., Grünler, J., Lindberg, S., Pereira, T., Ylä-Herttuala, S., Poellinger, L., Brismar, K., & Catrina, S. B. (2008). Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(49), 19426–19431.

Bristow, R. G., & Hill, R. P. (2008). Hypoxia and metabolism: Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nature Reviews Cancer*, 8(3).

Brizel, D. M., Scully, S. P., Harrelson, J. M., Layfield, L. J., Bean, J. M., Prosnitz, L. R., & Dewhirst, M. W. (1996). Tumor oxygenation predicts the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer research*, 56(5), 941–943.

Brown, J. M., & Wilson, W. R. (2004). Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*, 4(6), 437–447.

Brurberg, K. G., Graff, B. A., Olsen, D. R., & Rofstad, E. K. (2004). Tumor-line specific pO₂ fluctuations in human melanoma xenografts. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(2), 403–409.

Cabrita, R., Lauss, M., Sanna, A., Donia, M., Skaarup Larsen, M., Mitra, S., Johansson, I., Phung, B., Harbst, K., Vallon-Christersson, J., van Schoiack, A., Lövgren, K., Warren, S., Jirström, K., Olsson, H., Pietras, K., Ingvar, C., Isaksson, K., Schadendorf, D.,...Jönsson, G. (2020). Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*, 577(7791), 561–565.

Cao, M., Wang, G., He, H., Yue, R., Zhao, Y., Pan, L., Huang, W., Guo, Y., Yin, T., Ma, L., Zhang, D., & Huang, X. (2021). Hemoglobin-Based Oxygen Carriers: Potential Applications in Solid Organ Preservation [Review]. *Frontiers in Pharmacology*, Volume 12 - 2021.

Centeno-Cerdas, C., Jarquín-Cordero, M., Chávez, M. N., Hopfner, U., Holmes, C., Schmauss, D., Machens, H.-G., Nickelsen, J., & Egaña, J. T. (2018). Development of photosynthetic sutures for the local delivery of oxygen and recombinant growth factors in wounds. *Acta Biomaterialia*, 81, 184–194.

Centis, V., Proulx, P., & Vermette, P. (2011). PEGylated liposomes encapsulating human hemoglobin enhance oxygen transfer and cell proliferation while decreasing cell hypoxia in fibrin. *Biochemical Engineering Journal*, 55(3), 162–168.

Chandra, P. K., Ross, C. L., Smith, L. C., Jeong, S. S., Kim, J., Yoo, J. J., & Harrison, B. S. (2015). Peroxide-based oxygen generating topical wound dressing for enhancing healing of dermal wounds. *Wound Repair Regen*, 23(6), 830–841.

Chávez, M. N., Moellhoff, N., Schenck, T. L., Egaña, J. T., & Nickelsen, J. (2020). Photosymbiosis for Biomedical Applications [Review]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 8 - 2020.

Chávez, M. N., Moellhoff, N., Schenck, T. L., Egaña, J. T., & Nickelsen, J. (2020). Photosymbiosis for Biomedical Applications. *Front Bioeng Biotechnol*, 8, 577204.

Chávez, M. N., Schenck, T. L., Hopfner, U., Centeno-Cerdas, C., Somlai-Schweiger, I., Schwarz, C., Machens, H.-G., Heikenwalder, M., Bono, M. R., Allende, M. L., Nickelsen, J., & Egaña, J. T. (2016). Towards autotrophic tissue engineering: Photosynthetic gene therapy for regeneration. *Biomaterials*, 75, 25–36.

Chávez, M. N., Schenck, T. L., Hopfner, U., Centeno-Cerdas, C., Somlai-Schweiger, I., Schwarz, C., Machens, H. G., Heikenwalder, M., Bono, M. R., Allende, M. L., Nickelsen, J., & Egaña, J. T. (2016). Towards autotrophic tissue engineering: Photosynthetic gene therapy for regeneration. *Biomaterials*, 75, 25–36.

Chen, H.-H., Fu, F.-S., Chen, Q.-W., Zhang, Y., & Zhang, X.-Z. (2023). Two-Pronged Microbe Delivery of Nitric Oxide and Oxygen for Diabetic Wound Healing. *Nano letters*, 23(12), 5595–5602.

Chen, H., Guo, Y., Zhang, Z., Mao, W., Shen, C., Xiong, W., Yao, Y., Zhao, X., Hu, Y., Zou, Z., & Wu, J. (2022). Symbiotic Algae-Bacteria Dressing for Producing Hydrogen to Accelerate Diabetic Wound Healing. *Nano letters*, 22(1), 229–237.

Chen, H., Tian, J., He, W., & Guo, Z. (2015). H₂O₂-activatable and O₂-evolving nanoparticles for highly efficient and selective photodynamic therapy against hypoxic tumor cells. *Journal of the American Chemical Society*, 137(4), 1539–1547.

Chen, L., Endler, A., & Shibasaki, F. (2009). Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors. *Exp Mol Med*, 41(12), 849–857.

Chen, L., Endler, A., & Shibasaki, F. (2009). Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors. *Experimental & molecular medicine*, 41(12), 849–857.

Chen, L., Zhou, Z., Hu, C., Maitz, M. F., Yang, L., Luo, R., & Wang, Y. (2022). Platelet Membrane-Coated Nanocarriers Targeting Plaques to Deliver Anti-CD47 Antibody for Atherosclerotic Therapy. *Research (Wash D C)*, 2022, 9845459.

Chen, S., Luo, Y., He, Y., Li, M., Liu, Y., Zhou, X., Hou, J., & Zhou, S. (2024). In-situ-sprayed therapeutic hydrogel for oxygen-actuated Janus regulation of postsurgical tumor recurrence/metastasis and wound healing. *Nat Commun*, 15(1), 814.

Chen, S., Luo, Y., He, Y., Li, M., Liu, Y., Zhou, X., Hou, J., & Zhou, S. (2024). In-situ-sprayed therapeutic hydrogel for oxygen-actuated Janus regulation of postsurgical tumor recurrence/metastasis and wound healing. *Nature Communications*, 15(1), 814.

Chen, Z., Liu, M., Li, L., & Chen, L. (2018). Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes. *J Cell Physiol*, 233(4), 2839–2849.

Chen, Z., Liu, M., Li, L., & Chen, L. (2018). Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes. *Journal of cellular physiology*, 233(4), 2839–2849.

Christenson, S. A., Smith, B. M., Bafadhel, M., & Putcha, N. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 399(10342), 2227–2242.

Clark, I. A., Cowden, W. B., & Hunt, N. H. (1985). Free radical-induced pathology. *Med Res Rev*, 5(3), 297–332.

Cohen, I. K., Diegelmann, R. F., & Lindblad, W. J. (1992). *Wound healing : biochemical & clinical aspects*. Saunders.

Cohen, J. E., Goldstone, A. B., Paulsen, M. J., Shudo, Y., Steele, A. N., Edwards, B. B., Patel, J. B., MacArthur Jr, J. W., Hopkins, M. S., & Burnett, C. E. (2017). An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart. *Science Advances*, 3(6), e1603078.

Cohen, J. E., Goldstone, A. B., Paulsen, M. J., Shudo, Y., Steele, A. N., Edwards, B. B., Patel, J. B., MacArthur, J. W., Jr., Hopkins, M. S., Burnett, C. E., Jaatinen, K. J., Thakore, A. D., Farry, J. M., Truong, V. N., Bourdillon, A. T., Stapleton, L. M., Eskandari, A., Fairman, A. S., Hiesinger, W.,...Woo, Y. J. (2017). An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart. *Sci Adv*, 3(6), e1603078.

Colom, A., Galgoczy, R., Almendros, I., Xaubet, A., Farré, R., & Alcaraz, J. (2014). Oxygen diffusion and consumption in extracellular matrix gels: Implications for designing three-dimensional cultures. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102(8), 2776–2784.

Cooper, C. E., Silkstone, G. G. A., Simons, M., Gretton, S., Rajagopal, B. S., Allen-Baume, V., Syrett, N., Shaik, T., Popa, G., Sheng, X., Bird, M., Choi, J.-W., Piano,

R., Ronda, L., Bettati, S., Paredi, G., Mozzarelli, A., & Reeder, B. J. (2020). Engineering hemoglobin to enable homogenous PEGylation without modifying protein functionality [10.1039/C9BM01773A]. *Biomaterials Science*, 8(14), 3896–3906.

Corrales-Orovio, R., Castillo, V., Rozas, P., Schenck, T. L., & Egaña, J. T. (2023). Development of a Hibernation-Inspired Preservation Strategy to Enhance the Clinical Translation of Photosynthetic Biomaterials. *Advanced Therapeutics*, 6(12), 2300299.

Corrales Orovio, R., Carvajal, F., Holmes, C., Miranda, M., González-Itier, S., Cárdenas, C., Vera, C., Schenck, T., & Egaña, J. (2022). Development of a Photosynthetic Hydrogel as Potential Wound Dressing for the Local Delivery of Oxygen and Bioactive Molecules. *Acta Biomaterialia*, 155.

Coulombier, N., Jauffrais, T., & Lebouvier, N. (2021). Antioxidant Compounds from Microalgae: A Review. *Mar Drugs*, 19(10).

Darby, I. A., & Hewitson, T. D. (2016). Hypoxia in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res*, 365(3), 553–562.

Della Rocca, Y., Fonticoli, L., Rajan, T. S., Trubiani, O., Caputi, S., Diomedea, F., Pizzicannella, J., & Marconi, G. D. (2022). Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases. *J Physiol Biochem*, 78(4), 739–752.

Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation research*, 113(6), 709–724.

Dogutan, D. K., & Nocera, D. G. (2019). Artificial Photosynthesis at Efficiencies Greatly Exceeding That of Natural Photosynthesis. *Acc Chem Res*, 52(11), 3143–3148.

Ejike, C. E., Ezeorba, T. P., Ajah, O., & Udenigwe, C. C. (2023). Big things, small packages: an update on microalgae as sustainable sources of nutraceutical peptides for promoting cardiovascular health. *Global Challenges*, 7(5), 2200162.

El-Baz, F. K., Saleh, D. O., Jaleel, G. A. A., Hussein, R. A., & Hassan, A. (2019). *Heamatococcus pluvialis* ameliorates bone loss in experimentally-induced osteoporosis in rats via the regulation of OPG/RANKL pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 116, 109017.

Eskes, A. M., Ubbink, D. T., Lubbers, M. J., Lucas, C., & Vermeulen, H. (2011). Hyperbaric Oxygen Therapy: Solution for Difficult to Heal Acute Wounds? Systematic Review. *World Journal of Surgery*, 35(3), 2014.

Falanga, V., Isseroff, R. R., Soulika, A. M., Romanelli, M., Margolis, D., Kapp, S., Granick, M., & Harding, K. (2022). Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers*, 8(1), 50.

Fang, M., Yuan, J., Peng, C., & Li, Y. (2014). Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biology*, 35, 2871–2882.

Fang, R. H., Kroll, A. V., Gao, W., & Zhang, L. (2018). Cell Membrane Coating Nanotechnology. *Adv Mater*, 30(23), e1706759.

Faure, H., Fayol, V., Galabert, C., Grolier, P., Le Moël, G., Steghens, J. P., Van Kappel, A., & Nabet, F. (1999). [Carotenoids: 1. Metabolism and physiology]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 57(2), 169–183. (Les caroténoïdes: I. Métabolisme et physiologie.)

Frykberg, R. G. (2021). Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)*, 57(9).

Gao, Q. S., Zhang, Y. H., Xue, H., Wu, Z. Y., Li, C., & Zhao, P. (2021). Brief inhalation of sevoflurane can reduce glial scar formation after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Neural Regen Res*, 16(6), 1052–1061.

Garg, V., Kodis, G., Liddell, P. A., Terazono, Y., Moore, T. A., Moore, A. L., & Gust, D. (2013). Artificial photosynthetic reaction center with a coumarin-based antenna system. *J Phys Chem B*, 117(38), 11299–11308.

Giussani, M., Merlino, G., Cappelletti, V., Tagliabue, E., & Daidone, M. G. (2015). Tumor-extracellular matrix interactions: Identification of tools associated with breast cancer progression. *Seminars in cancer biology*,

Glazer, A. N. (1989). Light guides. Directional energy transfer in a photosynthetic antenna. *J Biol Chem*, 264(1), 1–4.

Godoy, D. A., Murillo-Cabezas, F., Suarez, J. I., Badenes, R., Pelosi, P., & Robba, C. (2023). "THE MANTLE" bundle for minimizing cerebral hypoxia in severe traumatic brain injury. *Crit Care*, 27(1), 13.

Gómez-Lojero, C., Pérez-Gómez, B., Prado-Flores, G., Krogmann, D. W., Cárabez-Trejo, A., & Peña-Díaz, A. (1997). The phycobilisomes of the cyanobacterium *Arthrospira (Spirulina) maxima*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 29(10), 1191–1205.

Görlach, A., Brandes, R. P., Bassus, S., Kronemann, N., Kirchmaier, C. M., Busse, R., & Schini-Kerth, V. B. (2000). Oxidative stress and expression of p22phox are involved in the up-regulation of tissue factor in vascular smooth muscle cells in response to activated platelets. *Faseb j*, 14(11), 1518–1528.

Gottrup, F. (2004). Oxygen in wound healing and infection. *World J Surg*, 28(3), 312–315.

Grillon, C., Matejuk, A., Nadim, M., Lamerant-Fayel, N., & Kieda, C. (2012). News on microenvironmental physioxia to revisit skin cell targeting approaches. *Experimental dermatology*, 21(10), 723–728.

Gupta, S., Mujawdiya, P., Maheshwari, G., & Sagar, S. (2022). Dynamic Role of Oxygen in Wound Healing: A Microbial, Immunological, and Biochemical Perspective. *Arch Razi Inst*, 77(2), 513–523.

Gurdol, F., Cimsit, M., Oner-Iyidogan, Y., Kocak, H., Sengun, S., & Yalcinkaya-Demirsoz, S. (2010). Collagen synthesis, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in diabetic subjects undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Physiol Res*, 59(3), 423–429.

Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., & Longaker, M. T. (2008). Wound repair and regeneration. *Nature*, 453(7193), 314–321.

Habanjar, O., Diab-Assaf, M., Caldefie-Chezet, F., & Delort, L. (2021). 3D Cell Culture Systems: Tumor Application, Advantages, and Disadvantages. *Int J Mol Sci*, 22(22).

Häder, D. P. (2022). Photosynthesis in Plants and Algae. *Anticancer Res*, 42(10), 5035–5041.

Han, X., Ju, L. S., & Irudayaraj, J. (2023). Oxygenated Wound Dressings for Hypoxia Mitigation and Enhanced Wound Healing. *Mol Pharm*, 20(7), 3338–3355.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674.

Haney, C. R., Buehler, P. W., & Gulati, A. (2000). Purification and chemical modifications of hemoglobin in developing hemoglobin based oxygen carriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 40(3), 153–169.

Hanumegowda, C., & Mohan, M. E. (2025). Hypoxia Inducible Factor-1 α in Pulmonary Fibrosis: A Promising Therapeutic Target. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 7(2), 27–31.

Hatfield, S., Veszeleiova, K., Steingold, J., Sethuraman, J., & Sitkovsky, M. (2019). Mechanistic justifications of systemic therapeutic oxygenation of tumors to weaken the hypoxia inducible factor 1 α -mediated immunosuppression. *Hypoxia and Cancer Metastasis*, 113–121.

Hatfield, S. M., Kjaergaard, J., Lukashev, D., Schreiber, T. H., Belikoff, B., Abbott, R., Sethumadhavan, S., Philbrook, P., Ko, K., & Cannici, R. (2015). Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation. *Science translational medicine*, 7(277), 277ra230–277ra230.

Hayashi, K., Yamada, S., Sakamoto, W., Usugi, E., Watanabe, M., & Yogo, T. (2018). Red Blood Cell-Shaped Microparticles with a Red Blood Cell Membrane Demonstrate Prolonged Circulation Time in Blood. *ACS Biomater Sci Eng*, 4(8), 2729–2732.

He, C., Dong, C., Hu, H., Yu, L., Chen, Y., & Hao, Y. (2021). Photosynthetic oxygen-self-generated 3D-printing microbial scaffold enhances osteosarcoma elimination and prompts bone regeneration. *Nano Today*, 41, 101297.

He, Y., Chang, Q., & Lu, F. (2023). Oxygen-releasing biomaterials for chronic wounds breathing: From theoretical mechanism to application prospect. *Materials Today Bio*, 20, 100687.

Heyboer, M., 3rd, Sharma, D., Santiago, W., & McCulloch, N. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 6(6), 210–224.

Hochachka, P., Clark, C., Brown, W., Stanley, C., Stone, C., Nickles, R., Zhu, G., Allen, P., & Holden, J. (1994). The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 14(4), 671–679.

Höckel, M., Schlenger, K., Aral, B., Mitze, M., Schäffer, U., & Vaupel, P. (1996). Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer research*, 56(19), 4509–4515.

Höckel, M., Schlenger, K., Knoop, C., & Vaupel, P. (1991). Oxygenation of carcinomas of the uterine cervix: evaluation by computerized O₂ tension measurements. *Cancer research*, 51(22), 6098–6102.

Hofmann, R., & James, S. K. (2018). Routine Oxygen Supplementation in Acute Cardiovascular Disease: The End of a Paradigm? *Circulation*, 137(4), 320–322.

Holloway-Phillips, M. (2018). Photosynthetic Oxygen Production: New Method Brings to Light Forgotten Flux. *Plant Physiol*, 177(1), 7–9.

Holmes, C., Varas, J., San Martín, S., & Egaña, J. T. (2022). Towards an In Vitro 3D Model for Photosynthetic Cancer Treatment: A Study of Microalgae and Tumor Cell Interactions. *Int J Mol Sci*, 23(21).

- Holmes, C., Varas, J., San Martín, S., & Egaña, J. T. (2022). Towards an In Vitro 3D Model for Photosynthetic Cancer Treatment: A Study of Microalgae and Tumor Cell Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13550.
- Hopf, H. W., Gibson, J. J., Angeles, A. P., Constant, J. S., Feng, J. J., Rollins, M. D., Zamirul Hussain, M., & Hunt, T. K. (2005). Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen*, 13(6), 558–564.
- Hopf, H. W., & Rollins, M. D. (2007). Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal*, 9(8), 1183–1192.
- Hopfner, U., Schenck, T.-L., Chávez, M.-N., Machens, H.-G., Bohne, A.-V., Nickelsen, J., Giunta, R.-E., & Egaña, J.-T. (2014). Development of photosynthetic biomaterials for in vitro tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 10(6), 2712–2717.
- Hopfner, U., Schenck, T. L., Chávez, M. N., Machens, H. G., Bohne, A. V., Nickelsen, J., Giunta, R. E., & Egaña, J. T. (2014). Development of photosynthetic biomaterials for in vitro tissue engineering. *Acta Biomater*, 10(6), 2712–2717.
- Hours, C. M., Gil, S., & Gressens, P. (2023). Molecular and Cellular Insights: A Focus on Glycans and the HNK1 Epitope in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 24(20).
- Hsieh, C.-H., Lee, C.-H., Liang, J.-A., Yu, C.-Y., & Shyu, W.-C. (2010). Cycling hypoxia increases U87 glioma cell radioresistance via ROS induced higher and long-term HIF-1 signal transduction activity. *Oncology reports*, 24(6), 1629–1636.
- Huang, D., Li, Z., Li, G., Zhou, F., Wang, G., Ren, X., & Su, J. (2025). Biomimetic structural design in 3D-printed scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Today Bio*, 32, 101664.
- Hwang, Y.-H., Kim, K.-J., Kim, S.-J., Mun, S.-K., Hong, S.-G., Son, Y.-J., & Yee, S.-T. (2018). Suppression effect of astaxanthin on osteoclast formation in vitro and bone loss in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 912.
- Iyer, R. K., Milica, R., Chris, C., & and Vunjak-Novakovic, G. (2007). Synthetic Oxygen Carriers in Cardiac Tissue Engineering. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 35(1), 135–148.
- Jahr, J. S., Nesargi, S. B., Lewis, K., & Johnson, C. (2002). Blood substitutes and oxygen therapeutics: an overview and current status. *American journal of therapeutics*, 9(5), 437–443.

Jia, J., Guo, X., Wang, Y., Wu, M., Wang, X., Zhao, M., & Zhao, Y. (2024). Living photosynthetic microneedle patches for in situ oxygenation and postsurgical melanoma therapy. *J Nanobiotechnology*, 22(1), 698.

Jian-Fei, S., Meng-Hui, S., & Xiao-Nan, Z. (2022). Response surface optimization of light conditions for organic matter accumulation in two different shapes of *Arthrospira platensis*. *Front Nutr*, 9, 1047685.

Johnston, B. R., Ha, A. Y., Brea, B., & Liu, P. Y. (2016). The Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Wounds and Diabetic Foot Ulcers. *R I Med J* (2013), 99(2), 26–29.

Kang, Y., Xu, L., Dong, J., Yuan, X., Ye, J., Fan, Y., Liu, B., Xie, J., & Ji, X. (2024). Programmed microalgae-gel promotes chronic wound healing in diabetes. *Nat Commun*, 15(1), 1042.

Kaur, S., Pawar, M., Banerjee, N., & Garg, R. (2012). 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*, 28(1), 70–75.

Khavkin, J., & Ellis, D. A. (2011). Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 19(2), 229–234.

Kilic-Eren, M., Boylu, T., & Tabor, V. (2013). Targeting PI3K/Akt represses Hypoxia inducible factor-1 α activation and sensitizes Rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma cells for apoptosis. *Cancer cell international*, 13(1), 36.

Klein, J., Faithfull, N. S., Salt, P. J., & Trouwborst, A. (1986). Transperitoneal oxygenation with fluorocarbons. *Anesth Analg*, 65(7), 734–738.

Kowallik, U., & Kowallik, W. (1968). [Enhancement of respiration by light in photosynthesizing chlorella and its dependence on the wavelength of light]. *Planta*, 84(2), 141–157. (Eine wellenlängenabhängige Atmungssteigerung während der Photosynthese von Chlorella.)

Krishnan, N., Fang, R. H., & Zhang, L. (2023). Cell membrane-coated nanoparticles for the treatment of cancer. *Clin Transl Med*, 13(6), e1285.

Lam, G., Fontaine, R., Ross, F. L., & Chiu, E. S. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence. *Adv Skin Wound Care*, 30(4), 181–190.

Leancă, S. A., Crișu, D., Petriș, A. O., Afrăsânie, I., Genes, A., Costache, A. D., Tesloianu, D. N., & Costache, II. (2022). Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life* (Basel), 12(8).

Li, C.-Y., Little, J. B., Hu, K., Zhang, W., Zhang, L., Dewhirst, M. W., & Huang, Q. (2001). Persistent genetic instability in cancer cells induced by non-DNA-damaging stress exposures. *Cancer research*, 61(2), 428–432.

Li, Q., Li, B., Yang, R., Chen, X., Shang, C., Feng, G., Wu, Z., Teng, Y., He, H., Bai, Y., & Zheng, B. (2025). Photosynthesis pneumatic patch promoted deep-wound healing. *Cell Biomaterials*, 100047.

Li, W., Wang, S., Zhong, D., Du, Z., & Zhou, M. (2021). A Bioactive Living Hydrogel: Photosynthetic Bacteria Mediated Hypoxia Elimination and Bacteria-Killing to Promote Infected Wound Healing. *Advanced Therapeutics*, 4(1), 2000107.

Liberton, M., Austin, J. R., 2nd, Berg, R. H., & Pakrasi, H. B. (2011). Insights into the complex 3-D architecture of thylakoid membranes in unicellular cyanobacterium *Cyanothece* sp. ATCC 51142. *Plant Signal Behav*, 6(4), 566–569.

Liu, J., Chen, Z., Liu, H., Qin, S., Li, M., Shi, L., Zhou, C., Liao, T., Li, C., Lv, Q., Liu, M., Zou, M., Deng, Y., Wang, Z., & Wang, L. (2024). Nickel-Based Metal-Organic Frameworks Promote Diabetic Wound Healing via Scavenging Reactive Oxygen Species and Enhancing Angiogenesis. *Small*, 20(10), 2305076.

Liu, M., Galli, G., Wang, Y., Fan, Q., Wang, Z., Wang, X., & Xiao, W. (2020). Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1. *Front Physiol*, 11, 774.

Liu, S., Shi, L., Luo, H., Chen, K., Song, M., Wu, Y., Liu, F., Li, M., Gao, J., & Wu, Y. (2024). Processed microalgae: green gold for tissue regeneration and repair. *Theranostics*, 14(13), 5235–5261.

Lopes, J., Lopes, D., Pereira-Silva, M., Peixoto, D., Veiga, F., Hamblin, M. R., Conde, J., Corbo, C., Zare, E. N., Ashrafizadeh, M., Tay, F. R., Chen, C., Donnelly, R. F., Wang, X., Makvandi, P., & Paiva-Santos, A. C. (2022). Macrophage Cell Membrane-Cloaked Nanoplatfoms for Biomedical Applications. *Small Methods*, 6(8), e2200289.

Lopes, P. A., Coelho, D., & Prates, J. A. M. (2022). Testimony on a successful lab protocol to disrupt *Chlorella vulgaris* microalga cell wall. *PLoS One*, 17(5), e0268565.

- Luu, Y. T., Goldstein, A. M., & Sargen, M. R. (2023). Variation in second cancer risk by melanoma subtype among survivors. *J Am Acad Dermatol*, 88(2), 433–434.
- Ma, D., Li, Y., & Fu, H. (2020). Effect of high temperature on the balance between photosynthetic light absorption and energy utilization in *Chlorella pyrenoidosa* (Chlorophyceae). *Journal of Oceanology and Limnology*, 38(1), 186–194.
- MacColl, R. (1998). Cyanobacterial phycobilisomes. *J Struct Biol*, 124(2-3), 311–334.
- Malda, J., Klein, T. J., & Upton, Z. (2007). The Roles of Hypoxia in the In Vitro Engineering of Tissues. *Tissue Engineering*, 13(9), 2153–2162.
- Malle, C., Quinette, P., Laisney, M., Boissin, J., Desgranges, B., Eustache, F., & Piérard, C. (2013). Working memory impairment in pilots exposed to acute hypobaric hypoxia. *Aviation, space, and environmental medicine*, 84(8), 773–779.
- Malone, M., & Schultz, G. (2022). Challenges in the diagnosis and management of wound infection. *Br J Dermatol*, 187(2), 159–166.
- Mao, J., Zheng, Q., & Jin, L. (2022). Physiological function of the dynamic oxygen signaling pathway at the maternal-fetal interface. *Journal of Reproductive Immunology*, 151, 103626.
- Maréchal, E. (2024). How Did Thylakoids Emerge in Cyanobacteria, and How Were the Primary Chloroplast and Chromatophore Acquired? *Methods Mol Biol*, 2776, 3–20.
- Marín-Caballeros, A., Murillo-Cabezas, F., Domínguez-Roldán, J., Leal-Noval, S., Rincón-Ferrari, M., & Muñoz-Sánchez, M. (2008). Monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂) en la hipoxia cerebral: aproximación diagnóstica y terapéutica. *Medicina intensiva*, 32(2), 81–90.
- Matsuhira, T., & Sakai, H. (2022). Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin composites substituting for red blood cells. *Particuology*, 64, 43–55.
- Meng, F., Lin, Z., Ma, Y., Che, R., Zhang, C., Wei, Y., Song, X., Liang, X., & Zhang, X. (2024). Engineered algae microrobots as photosynthetic living materials promote T cells' anti-tumor immunity. *Cell Reports Physical Science*, 5(6), 102023.
- Merino-Serrais, P., Plaza-Alonso, S., Hellal, F., Valero-Freitag, S., Kastanauskaite, A., Plesnila, N., & DeFelipe, J. (2024). Structural changes of CA1 pyramidal neurons after stroke in the contralesional hippocampus. *Brain Pathol*, 34(3), e13222.

Milia, M., Corrias, F., Addis, P., Chini Zitelli, G., Cicchi, B., Torzillo, G., Andreotti, V., & Angioni, A. (2022). Influence of Different Light Sources on the Biochemical Composition of *Arthrospira* spp. Grown in Model Systems. *Foods*, 11(3).

Miller, D. H., Lamport, D. T., & Miller, M. (1972). Hydroxyproline heterooligosaccharides in *Chlamydomonas*. *Science*, 176(4037), 918–920.

Möglich, A., Yang, X., Ayers, R. A., & Moffat, K. (2010). Structure and function of plant photoreceptors. *Annu Rev Plant Biol*, 61, 21–47.

Montoya-Vallejo, C., Guzmán Duque, F. L., & Quintero Díaz, J. C. (2023). Biomass and lipid production by the native green microalgae *Chlorella sorokiniana* in response to nutrients, light intensity, and carbon dioxide: experimental and modeling approach [Original Research]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 11 - 2023.

Morais Junior, W. G., Gorgich, M., Corrêa, P. S., Martins, A. A., Mata, T. M., & Caetano, N. S. (2020). Microalgae for biotechnological applications: Cultivation, harvesting and biomass processing. *Aquaculture*, 528, 735562.

Moreira, D. A. C. D. L., Oliveira-Pinto, J., & Mansilha, A. (2022). The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials on limb amputation and ulcer healing. *Int Angiol*, 41(1), 63–73.

Mularczyk, M., Michalak, I., & Marycz, K. (2020). Astaxanthin and other Nutrients from *Haematococcus pluvialis*-Multifunctional Applications. *Mar Drugs*, 18(9).

Muz, B., de la Puente, P., Azab, F., & Azab, A. K. (2015). The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*, 3, 83–92.

Nakazawa, M. S., Keith, B., & Simon, M. C. (2016). Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nat Rev Cancer*, 16(10), 663–673.

Napolitano, G., Fasciolo, G., Salbitani, G., & Venditti, P. (2020). *Chlorella sorokiniana* Dietary Supplementation Increases Antioxidant Capacities and Reduces Ros Release in Mitochondria of Hyperthyroid Rat Liver. *Antioxidants (Basel)*, 9(9).

Nik Hisamuddin, N. A. R., Wan Mohd Zahiruddin, W. N., Mohd Yazid, B., & Rahmah, S. (2019). Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia*, 74(5), 418–424.

O'Toole, E. A., Marinkovich, M. P., Peavey, C. L., Amieva, M. R., Furthmayr, H., Mustoe, T. A., & Woodley, D. T. (1997). Hypoxia increases human keratinocyte motility on connective tissue. *J Clin Invest*, 100(11), 2881–2891.

Obaíd, M. L., Camacho, J. P., Brenet, M., Corrales-Orovio, R., Carvajal, F., Martorell, X., Werner, C., Simón, V., Varas, J., Calderón, W., Guzmán, C. D., Bono, M. R., San Martín, S., Eblen-Zajjur, A., & Egaña, J. T. (2021). A First in Human Trial Implanting Microalgae Shows Safety of Photosynthetic Therapy for the Effective Treatment of Full Thickness Skin Wounds [Clinical Trial]. *Frontiers in Medicine*, Volume 8 - 2021.

Obaíd, M. L., Camacho, J. P., Brenet, M., Corrales-Orovio, R., Carvajal, F., Martorell, X., Werner, C., Simón, V., Varas, J., Calderón, W., Guzmán, C. D., Bono, M. R., San Martín, S., Eblen-Zajjur, A., & Egaña, J. T. (2021). A First in Human Trial Implanting Microalgae Shows Safety of Photosynthetic Therapy for the Effective Treatment of Full Thickness Skin Wounds. *Front Med (Lausanne)*, 8, 772324.

Obaíd, M. L., Carvajal, F., Camacho, J. P., Corrales-Orovio, R., Martorell, X., Varas, J., Calderón, W., Guzmán, C. D., Brenet, M., Castro, M., Orlandi, C., San Martín, S., Eblen-Zajjur, A., & Egaña, J. T. (2022). Case report: Long-term follow-up of a large full-thickness skin defect treated with a photosynthetic scaffold for dermal regeneration [Case Report]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 10 - 2022.

Ortega, J. S., Corrales-Orovio, R., Ralph, P., Egaña, J. T., & Gentile, C. (2023). Photosynthetic microorganisms for the oxygenation of advanced 3D bioprinted tissues. *Acta Biomaterialia*, 165, 180–196.

Özugur, S., Chávez, M. N., Sanchez-Gonzalez, R., Kunz, L., Nickelsen, J., & Straka, H. (2021). Green oxygen power plants in the brain rescue neuronal activity. *iScience*, 24(10).

Page, T. C., Light, W. R., McKay, C. B., & Hellums, J. D. (1998). Oxygen transport by erythrocyte/hemoglobin solution mixtures in an in vitro capillary as a model of hemoglobin-based oxygen carrier performance. *Microvasc Res*, 55(1), 54–64.

Pandian, N., Chaurasia, R., Chatterjee, S., Biswas, B., Patra, P., Tiwari, A., & Mukherjee, M. (2024). Roadmap of algal autotrophic tissue engineering in the avenue of regenerative wound therapy [10.1039/D4MA00492B]. *Materials Advances*, 5(19), 7516–7533.

Pape, J., Emberton, M., & Cheema, U. (2021). 3D Cancer Models: The Need for a Complex Stroma, Compartmentalization and Stiffness. *Front Bioeng Biotechnol*, 9, 660502.

Papp-Szabó, E., Josephy, P. D., & Coomber, B. L. (2005). Microenvironmental influences on mutagenesis in mammary epithelial cells. *International journal of cancer*, 116(5), 679–685.

Park, S.-m., Aalipour, A., Vermesh, O., Yu, J. H., & Gambhir, S. S. (2017). Towards clinically translatable in vivo nanodiagnostics. *Nature reviews materials*, 2(5), 1–20.

Peng, Z., Wang, C., Liu, C., Xu, H., Wang, Y., Liu, Y., Hu, Y., Li, J., Jin, Y., Jiang, C., Liu, L., Guo, J., & Zhu, L. (2021). 3D printed polycaprolactone/beta-tricalcium phosphate/magnesium peroxide oxygen releasing scaffold enhances osteogenesis and implanted BMSCs survival in repairing the large bone defect [10.1039/D1TB00178G]. *Journal of materials chemistry B*, 9(28), 5698–5710.

Pietrzykowska, M., Suorsa, M., Semchonok, D. A., Tikkanen, M., Boekema, E. J., Aro, E. M., & Jansson, S. (2014). The light-harvesting chlorophyll a/b binding proteins Lhcb1 and Lhcb2 play complementary roles during state transitions in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 26(9), 3646–3660.

Plafki, C., Peters, P., Almeling, M., Welslau, W., & Busch, R. (2000). Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med*, 71(2), 119–124.

Polonchuk, L., & Gentile, C. (2021). Current state and future of 3D bioprinted models for cardio-vascular research and drug development. *ADMET and DMPK*, 9(4), 231–242.

Priel, A., Dai, X. Q., Chen, X. Z., Scarinci, N., Cantero, M. D. R., & Cantiello, H. F. (2022). Electrical recordings from dendritic spines of adult mouse hippocampus and effect of the actin cytoskeleton. *Front Mol Neurosci*, 15, 769725.

Priestley, J., & Hey, W. (1772). XIX. Observations on different kinds of air. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 62(0), 147–264.

Qiao, Y., Yang, F., Xie, T., Du, Z., Zhong, D., Qi, Y., Li, Y., Li, W., Lu, Z., Rao, J., Sun, Y., & Zhou, M. (2020). Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cancer. *Sci Adv*, 6(21), eaba5996.

Qiao, Y., Yang, F., Xie, T., Du, Z., Zhong, D., Qi, Y., Li, Y., Li, W., Lu, Z., Rao, J., Sun, Y., & Zhou, M. (2020). Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cancer. *Science Advances*, 6(21), eaba5996.

Rao, L., Bu, L. L., Cai, B., Xu, J. H., Li, A., Zhang, W. F., Sun, Z. J., Guo, S. S., Liu, W., Wang, T. H., & Zhao, X. Z. (2016). Cancer Cell Membrane-Coated Upconversion Nanoprobes for Highly Specific Tumor Imaging. *Adv Mater*, 28(18), 3460–3466.

Reynolds, T. Y., Rockwell, S., & Glazer, P. M. (1996). Genetic instability induced by the tumor microenvironment. *Cancer research*, 56(24), 5754–5757.

Rodrigo, J., Fernandez, A., Serrano, J., Peinado, M., & Martinez, A. (2005). The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(1), 26–50.

Rojas, V., Rivas, L., Cárdenas, C., & Guzmán, F. (2020). Cyanobacteria and Eukaryotic Microalgae as Emerging Sources of Antibacterial Peptides. *Molecules*, 25(24).

Rosenblum, D., Joshi, N., Tao, W., Karp, J. M., & Peer, D. (2018). Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nature Communications*, 9(1), 1410.

Rummer, J. L., McKenzie, D. J., Innocenti, A., Supuran, C. T., & Brauner, C. J. (2013). Root effect hemoglobin may have evolved to enhance general tissue oxygen delivery. *Science*, 340(6138), 1327–1329.

Sánchez-Baracaldo, P., & Cardona, T. (2020). On the origin of oxygenic photosynthesis and Cyanobacteria. *New Phytol*, 225(4), 1440–1446.

Sato, T., Anada, T., Hamai, R., Shiwaku, Y., Tsuchiya, K., Sakai, S., Baba, K., Sasaki, K., & Suzuki, O. (2019). Culture of hybrid spheroids composed of calcium phosphate materials and mesenchymal stem cells on an oxygen-permeable culture device to predict in vivo bone forming capability. *Acta biomaterialia*, 88, 477–490.

Schaue, D., & McBride, W. H. (2015). Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(9), 527–540.

Schenck, T. L., Hopfner, U., Chávez, M. N., Machens, H.-G., Somlai-Schweiger, I., Giunta, R. E., Bohne, A. V., Nickelsen, J., Allende, M. L., & Egaña, J. T. (2015). Photosynthetic biomaterials: A pathway towards autotrophic tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 15, 39–47.

Schenck, T. L., Hopfner, U., Chávez, M. N., Machens, H. G., Somlai-Schweiger, I., Giunta, R. E., Bohne, A. V., Nickelsen, J., Allende, M. L., & Egaña, J. T. (2015). Photosynthetic biomaterials: a pathway towards autotrophic tissue engineering. *Acta Biomater*, 15, 39–47.

Seibel, M. J., Robins, S. P., & Bilezikian, J. P. (2006). Dynamics of bone and cartilage metabolism: principles and clinical applications. Elsevier.

Seifu, D. G., Isimjan, T. T., & Mequanint, K. (2011). Tissue engineering scaffolds containing embedded fluorinated-zeolite oxygen vectors. *Acta Biomaterialia*, 7(10), 3670–3678.

Semenza, G. L. (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 88(4), 1474–1480.

Semenza, G. L. (2014). Hypoxia-Inducible Factor 1 and Cardiovascular Disease. *Annual Review of Physiology*, 76(Volume 76, 2014), 39–56.

Semenza, G. L. (2014). Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. *Annu Rev Physiol*, 76, 39–56.

Sen, C. K. (1998). Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol*, 55(11), 1747–1758.

Sen, C. K. (2009). Wound healing essentials: Let there be oxygen. *Wound Repair and Regeneration*, 17(1), 1–18.

Sen, C. K., & Roy, S. (2008). Redox signals in wound healing. *Biochim Biophys Acta*, 1780(11), 1348–1361.

Sen Gupta, A. (2019). Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules. *Shock*, 52(1S), 70–83.

Shah, M. M., Liang, Y., Cheng, J. J., & Daroch, M. (2016). Astaxanthin-Producing Green Microalga *Haematococcus pluvialis*: From Single Cell to High Value Commercial Products. *Front Plant Sci*, 7, 531.

Shchelik, I. S., Sieber, S., & Gademann, K. (2020). Green Algae as a Drug Delivery System for the Controlled Release of Antibiotics. *Chemistry*, 26(70), 16644–16648.

Stapleton, L. M., Farry, J. M., Zhu, Y., Lucian, H. J., Wang, H., Paulsen, M. J., Tothorow, K. P., Roth, G. A., Brower, K. K., & Fordyce, P. M. (2023). Microfluidic encapsulation of photosynthetic cyanobacteria in hydrogel microparticles augments oxygen delivery to rescue ischemic myocardium. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 135(6), 493–499.

Stapleton, L. M., Farry, J. M., Zhu, Y., Lucian, H. J., Wang, H., Paulsen, M. J., Tothorow, K. P., Roth, G. A., Brower, K. K., Fordyce, P. M., Appel, E. A., & Woo, Y.-P. J. (2023). Microfluidic encapsulation of photosynthetic cyanobacteria in hydrogel microparticles augments oxygen delivery to rescue ischemic myocardium. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 135(6), 493–499.

Suvarnapathaki, S., Ramos, R., Sawyer, S. W., McLoughlin, S., Ramos, A., Venn, S., & Soman, P. (2018). Generation of cell-laden hydrogel microspheres using 3D printing-enabled microfluidics. *Journal of Materials Research*, 33(14), 2012–2018.

Talbot, N. C., & Caperna, T. J. (2015). Proteome array identification of bioactive soluble proteins/peptides in Matrigel: relevance to stem cell responses. *Cytotechnology*, 67(5), 873–883.

Tandara, A. A., & Mustoe, T. A. (2004). Oxygen in wound healing--more than a nutrient. *World J Surg*, 28(3), 294–300.

Taylor, K. R., Barron, T., Hui, A., Spitzer, A., Yalçın, B., Ivec, A. E., Geraghty, A. C., Hartmann, G. G., Arzt, M., Gillespie, S. M., Kim, Y. S., Maleki Jahan, S., Zhang, H., Shamardani, K., Su, M., Ni, L., Du, P. P., Woo, P. J., Silva-Torres, A.,...Monje, M. (2023). Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. *Nature*, 623(7986), 366–374.

Thangarajah, H., Vial, I. N., Grogan, R. H., Yao, D., Shi, Y., Januszyk, M., Galiano, R. D., Chang, E. I., Galvez, M. G., Glotzbach, J. P., Wong, V. W., Brownlee, M., & Gurtner, G. C. (2010). HIF-1alpha dysfunction in diabetes. *Cell Cycle*, 9(1), 75–79.

Thangarajah, H., Yao, D., Chang, E. I., Shi, Y., Jazayeri, L., Vial, I. N., Galiano, R. D., Du, X. L., Grogan, R., Galvez, M. G., Januszyk, M., Brownlee, M., & Gurtner, G. C. (2009). The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(32), 13505–13510.

Thapa, R., Marianesan, A. B., Rekha, A., Ganesan, S., Kumari, M., Bhat, A. A., Ali, H., Singh, S. K., Chakraborty, A., MacLoughlin, R., Gupta, G., & Dua, K. (2025). Hypoxia-inducible factor and cellular senescence in pulmonary aging and disease. *Biogerontology*, 26(2), 64.

Theocharis, A. D., Vynios, D. H., Papageorgakopoulou, N., Skandalis, S. S., & Theocharis, D. A. (2003). Altered content composition and structure of glycosaminoglycans and proteoglycans in gastric carcinoma. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(3), 376–390.

Tomasek, J. J., Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C., & Brown, R. A. (2002). Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 3(5), 349–363.

Tsukamoto, S., Errani, C., Angelini, A., & Mavrogenis, A. F. (2020). Current Treatment Considerations for Osteosarcoma Metastatic at Presentation. *Orthopedics*, 43(5), e345–e358.

Tsukamoto, S., Righi, A., Mavrogenis, A. F., Masunaga, T., Honoki, K., Fujii, H., Kido, A., Tanaka, Y., Tanaka, Y., & Errani, C. (2024). Effect of adjuvant chemotherapy on localized dedifferentiated low-grade osteosarcoma: a systematic review. *Musculoskelet Surg*, 108(3), 241–249.

Vaupel, P., Mayer, A., & Höckel, M. (2004). Tumor hypoxia and malignant progression. In *Methods in enzymology* (Vol. 381, pp. 335–354). Elsevier.

Vaupel, P., & Multhoff, G. (2021). Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *The Journal of physiology*, 599(6), 1745–1757.

Verma, K., Amitabh, Prasad, D. N., Reddy, M. P. K., & Kohli, E. (2024). Kynurenines Dynamics in the Periphery and Central Nervous System Steers Behavioral Deficits in Rats under Hypobaric Hypoxia. *ACS Chem Neurosci*, 15(6), 1084–1095.

Vito, A., El-Sayes, N., & Mossman, K. (2020). Hypoxia-driven immune escape in the tumor microenvironment. *Cells*, 9(4), 992.

Vornoli, A., Grande, T., Lubrano, V., Vizzarri, F., Gorelli, C., Raffaelli, A., Della Croce, C. M., Baca, S. Z., Sandoval, C., Longo, V., Pozzo, L., & Echeverria, C. (2023). In Vitro Characterization of Antioxidant, Antibacterial and Antimutagenic Activities of the Green Microalga *Ettlia pseudoalveolaris*. *Antioxidants (Basel)*, 12(6).

Voss, L. J., Plouviez, M., & Whittle, N. (2021). Microalgae-based photosynthetic strategy for oxygenating avascularised mouse brain tissue – An in vitro proof of concept study. *Brain Research*, 1768, 147585.

Vukicevic, S., Kleinman, H. K., Luyten, F. P., Roberts, A. B., Roche, N. S., & Reddi, A. H. (1992). Identification of multiple active growth factors in basement membrane Matrigel suggests caution in interpretation of cellular activity related to extracellular matrix components. *Exp Cell Res*, 202(1), 1–8.

Wan, Y., Fu, L. H., Li, C., Lin, J., & Huang, P. (2021). Conquering the Hypoxia Limitation for Photodynamic Therapy. *Adv Mater*, 33(48), e2103978.

Wang, W., Winlove, C., & Michel, C. (2003). Oxygen partial pressure in outer layers of skin of human finger nail folds. *The Journal of physiology*, 549(3), 855–863.

Wang, X., Jia, J., Niu, M., Li, W., & Zhao, Y. (2023). Living Chinese Herbal Scaffolds from Microfluidic Bioprinting for Wound Healing. *Research (Wash D C)*, 6, 0138.

Wang, X., Ma, J., Fu, Q., Zhu, L., Zhang, Z., Zhang, F., Lu, N., & Chen, A. (2017). Role of hypoxia-inducible factor-1 α in autophagic cell death in microglial cells induced by hypoxia. *Mol Med Rep*, 15(4), 2097–2105.

Wang, X., Wang, Y., Kim, H. P., Choi, A. M., & Ryter, S. W. (2007). FLIP inhibits endothelial cell apoptosis during hyperoxia by suppressing Bax. *Free Radic Biol Med*, 42(10), 1599–1609.

Ward, K. R., Huvard, G. S., McHugh, M., Mallepally, R. R., & Imbruce, R. (2013). Chemical oxygen generation. *Respir Care*, 58(1), 184–195.

Wei, J., Hu, M., Huang, K., Lin, S., & Du, H. (2020). Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in cancer development and progression. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 5983.

Weissmann, N. (2008). Hypoxia-driven mechanisms in lung biology and disease: a new review series of the ERS Lung Science Conference. *Eur Respir J*, 31(4), 697–698.

Wen, X., Li, D., Zhao, J., Li, J., Yang, T., Ding, Y., Peng, R., Zhu, B., Huang, F., & Zhang, X. (2020). Time-varying pattern of recurrence risk for localized melanoma in China. *World J Surg Oncol*, 18(1), 6.

Werner, C., & Engelhard, K. (2007). Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, 99(1), 4–9.

West, J. B. (2017). Physiological effects of chronic hypoxia. *New England Journal of Medicine*, 376(20), 1965–1971.

West, J. B. (2022). The strange history of atmospheric oxygen. *Physiol Rep*, 10(6), e15214.

Wijekoon, A., Fountas-Davis, N., & Leipzig, N. D. (2013). Fluorinated methacrylamide chitosan hydrogel systems as adaptable oxygen carriers for wound healing. *Acta Biomaterialia*, 9(3), 5653–5664.

Wild, A., Zickler, H. O., & Grahl, H. (1971). [Further studies on the variability of the photosynthetic unit]. *Planta*, 97(3), 208–223. (Weitere Untersuchungen zur Variabilität der photosynthetischen Einheit.)

Wilhelm, S., Tavares, A. J., Dai, Q., Ohta, S., Audet, J., Dvorak, H. F., & Chan, W. C. (2016). Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature reviews materials*, 1(5), 1–12.

Williams, L., Holzer, V. J. C., Nickelsen, J., Hatton, F. L., & Mele, E. (2025). Generation of photosynthetic biomaterials by loading electrospun fibres with the green microalgae, *Chlamydomonas reinhardtii*. *Next Materials*, 7, 100359.

Winslow, R. M. (2000). Blood substitutes. *Adv Drug Deliv Rev*, 40(3), 131–142.

- Wrobel, L. K., Fray, T. R., Molloy, J. E., Adams, J. J., Armitage, M. P., & Sparrow, J. C. (2002). Contractility of single human dermal myofibroblasts and fibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton*, 52(2), 82–90.
- Wu, Q., Liu, L., Miron, A., Klímová, B., Wan, D., & Kuča, K. (2016). The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of *Spirulina*: an overview. *Arch Toxicol*, 90(8), 1817–1840.
- Xu, S., Zhu, X., Zhang, C., Huang, W., Zhou, Y., & Yan, D. (2018). Oxygen and Pt (II) self-generating conjugate for synergistic photo-chemo therapy of hypoxic tumor. *Nature Communications*, 9(1), 2053.
- Yamaoka, I., Kikuchi, T., Arata, T., & Kobayashi, E. (2012). Organ preservation using a photosynthetic solution. *Transplant Res*, 1(1), 2.
- Yu, Z., Hong, Y., Xie, K., & Fan, Q. (2022). Research Progresses on the Physiological and Pharmacological Benefits of Microalgae-Derived Biomolecules. *Foods*, 11(18).
- Zaarour, R. F., Azakir, B., Hajam, E. Y., Nawafleh, H., Zeinelabdin, N. A., Engelsens, A. S. T., Thiery, J., Jamora, C., & Chouaib, S. (2021). Role of Hypoxia-Mediated Autophagy in Tumor Cell Death and Survival. *Cancers (Basel)*, 13(3).
- Zauner, A., Daugherty, W. P., Bullock, M. R., & Warner, D. S. (2002). Brain oxygenation and energy metabolism: part I—biological function and pathophysiology. *Neurosurgery*, 51(2), 289–302.
- Zhang, F., Zhuang, J., Li, Z., Gong, H., de Ávila, B. E.-F., Duan, Y., Zhang, Q., Zhou, J., Yin, L., & Karshalev, E. (2022). Nanoparticle-modified microrobots for in vivo antibiotic delivery to treat acute bacterial pneumonia. *Nature materials*, 21(11), 1324–1332.
- Zhang, L., Xia, H., & Qiao, Y. (2020). Texture Synthesis Repair of RealSense D435i Depth Images with Object-Oriented RGB Image Segmentation. *Sensors*, 20(23), 6725.
- Zhao, E., Liu, H., Jia, Y., Xiao, T., Li, J., Zhou, G., Wang, J., Zhou, X., Liang, X.-J., Zhang, J., & Li, Z. (2022). Engineering a photosynthetic bacteria-incorporated hydrogel for infected wound healing. *Acta Biomaterialia*, 140, 302–313.
- Zhao, T., Ren, H., Jia, L., Chen, J., Xin, W., Yan, F., Li, J., Wang, X., Gao, S., & Qian, D. (2014). Inhibition of HIF-1 α by PX-478 enhances the anti-tumor effect of gemcitabine by inducing immunogenic cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*, 6(4), 2250.

Zhao, W., Duan, M., Zhang, X., & Tan, T. (2018). A mild extraction and separation procedure of polysaccharide, lipid, chlorophyll and protein from *Chlorella* spp. *Renewable Energy*, 118, 701–708.

Zhong, D., Zhang, D., Chen, W., He, J., Ren, C., Zhang, X., Kong, N., Tao, W., & Zhou, M. (2021). Orally deliverable strategy based on microalgal biomass for intestinal disease treatment. *Sci Adv*, 7(48), eabi9265.

Zhou, Z., Deng, T., Tao, M., Lin, L., Sun, L., Song, X., Gao, D., Li, J., Wang, Z., Wang, X., Li, J., Jiang, Z., Luo, L., Yang, L., & Wu, M. (2023). Snail-inspired AFG/GelMA hydrogel accelerates diabetic wound healing via inflammatory cytokines suppression and macrophage polarization. *Biomaterials*, 299, 122141.

Zhu, T., Guan, G., Huang, L., Wen, L., Li, L., & Ren, M. (2024). Transcriptomic and Metabolomic Analysis Reveal the Effects of Light Quality on the Growth and Lipid Biosynthesis in *Chlorella pyrenoidosa*. *Biomolecules*, 14(9).

Zhu, Y., Jung, J., Anilkumar, S., Ethiraj, S., Madira, S., Tran, N. A., Mullis, D. M., Casey, K. M., Walsh, S. K., Stark, C. J., Venkatesh, A., Boakye, A., Wang, H., & Woo, Y. J. (2022). A novel photosynthetic biologic topical gel for enhanced localized hyperoxygenation augments wound healing in peripheral artery disease. *Sci Rep*, 12(1), 10028.

ANEXOS

ANEXO 1

Tipo de organismo fotosintético	Clasificación	Fotosistema	Fotopigmento	Ventajas	Desventajas	Referencia
<i>Chlorella vulgaris</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	<i>Chlorella</i> tiene altos niveles de antioxidantes y puede promover la regeneración tisular al eliminar especies reactivas de oxígeno (ROS).	La pared celular de <i>Chlorella</i> es notablemente robusta, lo que impide la descomposición enzimática eficiente en el tracto digestivo humano y, por lo tanto, restringe la absorción de nutrientes.	(Napolitano et al., 2020; Zhao et al., 2018) (P. A. Lopes et al., 2022) (Wild et al., 1971), (Kowallik & Kowallik, 1968) (Zhu et al., 2024)
<i>Chlorella sorokina</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	Tolera temperaturas elevadas, hasta 42 °C y presenta una rápida reproducción.	Sensibilidad al estrés de temperatura y luz: bajo temperaturas menores a 20 °C.	(Montoya-Vallejo et al., 2023) (Wild et al., 1971) (Zhu et al., 2024)
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	Presenta una eficiencia fotosintética operando de manera óptima hasta los 38 °C.	Experimenta un desbalance en la distribución y utilización de la energía luminosa a temperaturas de 41 °C.	(Ma et al., 2020; Wild et al., 1971) (Zhu et al., 2024)

<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	Reducen la hipoxia tisular, con buena seguridad en animales y pacientes humanos.	Es sensible a cambios ambientales, por lo que puede afectar su eficiencia en condiciones no controladas.	(Miller et al., 1972), (U. Hopfner et al., 2014), (M. N. Chávez et al., 2016), (Miguel Luis Obaíd et al., 2021). (Zhu et al., 2024) (Wild et al., 1971) (Zhu et al., 2024)
<i>Spirulina Plantesis</i>	Cianobacteria	Tilacoides citoplasmáticos	Ficocianina, aloficocianina y clorofila a.	La presencia de canales de agua y estructuras porosas de conexión en la membrana celular facilita la entrada fluida de fármacos de moléculas pequeñas en la membrana.	Las funciones biológicas de las microalgas naturales pueden verse limitadas por la depuración inmunitaria y la capacidad de la luz para penetrar los tejidos humanos.	(Wu et al., 2016), (Zhang et al., 2021), (S. Liu et al., 2024), (Gómez-Lojero et al., 1997)
<i>Synechococcus elongatus</i>	Cianobacteria	Tilacoides citoplasmáticos	Clorofila a, ficocianina, aloficocianina, ficoeritrina.	Tiene una capacidad de supervivencia en condiciones extremas	Requiere de continua iluminación y su crecimiento es relativamente lento.	(Jian-Fei et al., 2022), (Milia et al., 2022).

				de luz y temperatur a		
<i>Haematococcus pluvialis</i>	Cianobacteria	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, astaxantina.	Acumula astaxantina como carotenóide secundario , que protege los fotosistemas ante estrés lumínico elevado, radiación UV y ROS	Su cultivo y extracción de astaxantina son costosos, lo que limita su producción a gran escala.	(Shah et al., 2016) (Mularczyk et al., 2020)

Tabla 1. Tipo de organismos fotosintéticos más utilizados en la terapia autotrófica.

ANEXO 2

Tipo de organismo fotosintético	Órgano/ Tejido	Modelo	Método de aplicación	Resultados principales	Referencia
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Pulmón	In vitro	Dispositivo	Generación de O ₂ y eliminación de CO ₂ a más de un 50%	(Basu et al., 1994)
<i>Chlorella sorokiniana</i>	Islotes pancreáticos	In vitro - in vivo	Microcápsulas	Supervivencia de islotes superior a perfusión normóxica.	(Bloch et al., 2006)
<i>Chlorella vulgaris</i>	Páncreas completo	In vivo	Apósito	Mantenimiento de viabilidad, función insulínica 3 h sin perfusión y mejor control glucémico vs el frío.	(Yamaoka et al., 2012)
<i>Synechococcus elongatus</i>	Corazón	In vivo	Inyección	Recuperación de oxigenación tisular y mejora de función ventricular sin toxicidad ni respuesta inmune adversa	(J. E. Cohen et al., 2017)
<i>Chlorella vulgaris</i>	Mama	In vivo	Inyección	Aumento de los niveles de oxígeno en sangre y disminución tumoral.	(Y. Qiao et al., 2020)

Tabla 2. Aplicaciones históricas de organismos fotosintéticos en el soporte, restauración de órganos y tejidos.

ANEXO 3**SEDE CENTRAL****FORMULARIO DE ENTREGA DE PROYECTO FINAL DE GRADUACIÓN**

Nota: Llenar este formulario a máquina de escribir. Entregar este formulario junto con el Proyecto Final de Graduación y los Paz y Salvo

Por este medio, notifico que el Proyecto Titulado: Desarrollo de andamios fotosintético, como estrategia oxigénica en el tratamiento de enfermedades hipóxicas.

Correspondiente al estudiante: Diviany Jireh Mendoza De León
De la carrera: Licenciatura en Ingeniería Biomédica e Instrumentación

Doy fe que he revisado y autorizado la entrega del Proyecto Final de Graduación (Documento Final), a Secretaría Académica, por reunir los requisitos y acatamientos exigidos por la Universidad Latina de Panamá y sugiere se le asigne la fecha para su defensa oral (sustentación).

Autorización del director del Proyecto Final de Graduación:

Nombre del profesor director: Dr. Diego Reginensi

Firma de Autorización

Teléfono: 6017-9938

Autorización del Profesor responsable del Curso Proyecto Final de Graduación:

Nombre del Profesor: Mgtr. Alfredo Lescher

Firma de Autorización

Teléfono: 6126-34-67

En caso de revisión de un Profesor de Español

Notifico que doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de ortografía y de redacción exigidos por el idioma español.

Nombre del Profesor de español:

Autorización

Firma del Estudiante

Fecha de Entrega: 29 de julio de 2025

Recibido por _____ Fecha _____

ANEXO 4**Carta de revisión del Profesor de Español**

Panamá, 16 de agosto de 2025

Señores:

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMA

E. S. D.

Estimados Señores:

La (El) suscrita(o) notifica haber revisado por solicitud del estudiante Diviany Mendoza con cédula de identidad personal número 3-747-2113, el proyecto final de graduación titulado “Desarrollo de andamios fotosintético, como estrategia oxigénica en el tratamiento de enfermedades hipóxicas” y a su vez doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de ortografía y de redacción exigidos por el idioma español.

Atentamente,

Firma del profesor de español

ANEXO 5

REPÚBLICA DE PANAMÁ
TRIBUNAL ELECTORAL

Raquel Elida Escala Diaz

NOMBRE USUAL:
 FECHA DE NACIMIENTO: 27-MAY-1971
 LUGAR DE NACIMIENTO: PANAMÁ, PANAMÁ
 SEXO: F TIPO DE SANGRE:
 EXPEDIDA: 06-JUN-2019 EXPIRA: 06-JUN-2029

376-39





UNIVERSIDAD DE PANAMA
 LA FACULTAD DE
Humanidades

EN VIRTUD DE LA POTESTAD QUE LE CONFIEREN LA LEY Y EL ESTATUTO UNIVERSITARIO,
 HACE CONSTAR QUE

Raquel Elida Escala Díaz

HA TERMINADO LOS ESTUDIOS Y CUMPLIDO CON LOS REQUISITOS
 QUE LE HACEN ACREEDOR AL TÍTULO DE
*Licenciada en Humanidades
 con Especialización en Español*

Y EN CONSECUENCIA, SE LE CONCEDE TAL GRADO CON TODOS LOS DERECHOS,
 HONORES Y PRIVILEGIOS RESPECTIVOS, EN TESTIMONIO DE LO CUAL SE LE EXPIDE
 ESTE DIPLOMA EN LA CIUDAD DE PANAMA A LOS **tres**
 DIAS DEL MES DE **Marzo** DE MIL NOVECIENTOS **noventa y siete**


 Secretario General
 Dilema 54156
 Identificación Personal 6-376-39


 Decano


 Rector





Desarrollo de andamios fotosintético, como estrategia oxigénica

en el tratamiento de enfermedades hipóxicas.

Development of photosynthetic scaffolds as an oxygenic strategy in the treatment of hypoxic diseases.

Einar Barraza¹,

Universidad Latina de Panamá
Escuela de Ingeniería Biomédica

enarbarraza@hotmail.com

ORCID: [0009-0002-1889-050X](https://orcid.org/0009-0002-1889-050X)

Diviany Mendoza²,

Universidad Latina de Panamá
Escuela de Ingeniería Biomédica

divianymendoza@gmail.com

ORCID: [0009-0000-9809-2553](https://orcid.org/0009-0000-9809-2553)

Diego Reginensi^{1,2,3}.

Universidad Latina de Panamá
Escuela de Ingeniería Biomédica

diego.reginensi@gmail.com

ORCID: [0000-0002-7709-1663](https://orcid.org/0000-0002-7709-1663)

Resumen: La hipoxia constituye una barrera crítica en los procesos de regeneración tisular y en el tratamiento de múltiples patologías, al restringir la disponibilidad de oxígeno esencial para funciones celulares vitales. En este contexto, el presente artículo examina el desarrollo de andamios fotosintéticos, como estrategia oxigénica en el tratamiento de enfermedades hipóxicas, una estrategia biomédica emergente que aprovecha microorganismos fotosintéticos como microalgas y cianobacterias capaces de generar oxígeno in situ mediante el proceso de fotosíntesis. Esta aproximación terapéutica ha evolucionado considerablemente, pasando del empleo de hidrogeles simples a plataformas bioactivas más avanzadas, tales como andamios tridimensionales impresos en 3D, parches de micro agujas y sistemas híbridos desarrollados mediante ingeniería genética. Las aplicaciones clínicas potenciales abarcan la regeneración cutánea, el soporte cardiovascular, la reparación ósea y el tratamiento oncológico, respaldadas por evidencia sólida proveniente de estudios in vitro, modelos animales y ensayos clínicos preliminares. Esta revisión ofrece una visión integral del progreso y las aplicaciones de la terapia autotrófica, así como un análisis detallado de las características fisiológicas de los microorganismos implicados. La evidencia acumulada posiciona a los andamios fotosintéticos como una plataforma prometedora en la medicina regenerativa, con potencial para revolucionar el manejo de microambientes hipóxicos en contextos clínicos complejos.

Palabras claves: Ingeniería tisular, terapia oxigénica, sistema fotosintético, hipoxia tisular.

Abstract: Hypoxia constitutes a critical barrier in tissue regeneration processes and in the treatment of multiple pathologies, by restricting the availability of oxygen essential for vital cellular functions. In this context, this article examines the development of photosynthetic scaffolds as an oxygenic strategy in the treatment of hypoxic diseases, an emerging biomedical strategy that leverages photosynthetic microorganisms such as microalgae and cyanobacteria capable of generating oxygen in situ through the process of photosynthesis. This therapeutic approach has evolved considerably, moving from the use of simple hydrogels to more advanced bioactive platforms, such as 3D-printed scaffolds, microneedle patches, and hybrid systems developed through genetic engineering. Potential clinical applications include skin regeneration, cardiovascular support, bone repair, and cancer treatment, supported by solid evidence from vitro studies, animal models, and preliminary clinical trials. This review provides a comprehensive overview of the progress and applications of autotrophic therapy, as well as a detailed analysis of the physiological characteristics of the microorganisms involved. Accumulating evidence positions photosynthetic scaffolds as a promising platform in regenerative medicine, with the potential to revolutionize the management of hypoxic microenvironments in complex clinical settings.

Keywords: Tissue engineering, oxygen therapy, photosynthetic system, tissue hypoxia.

1. Introducción.

1.1 Importancia del oxígeno, a nivel fisiológico humano.

Hace aproximadamente 3 mil millones de años, ciertos microorganismos desarrollaron la capacidad de generar oxígeno (O₂) a partir de la luz, lo que enriqueció progresivamente la atmósfera terrestre. Durante el Gran Evento de Oxidación, ocurrido hace unos 2400 millones de años, la presión parcial de oxígeno en la atmósfera aumentó abruptamente de 10 a 150 mmHg West [1], lo que facilitó la evolución de las mitocondrias como orgánulos especializados en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) a través de la reducción de O₂ en la cadena respiratoria. Desde entonces, el O₂ atmosférico ha regulado la fisiología de los organismos aeróbicos mediante un sofisticado equilibrio entre su disponibilidad y el suministro sistemático [2]. El proceso de generación de O₂, a nivel global, fue posible gracias a la fotosíntesis oxigénica, que correspondió a un proceso desarrollado por cianobacterias y microalgas que convierten la energía solar en energía química, liberando O₂ como subproducto Holloway-Phillips [3].

Las microalgas, como *Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella vulgaris* y *Haematococcus pluvialis*, presentan una arquitectura eucariota que incluye cloroplastos bien definidos, dentro de los cuales se localizan tilacoides organizados que albergan los fotosistemas I y II, esenciales para la fotosíntesis oxigénica. La presencia de clorofilas a y b, junto con carotenoides accesorias, permite una captura eficiente de la radiación solar, además de asegurar una adecuada compartimentalización de los procesos fotoquímicos dentro del orgánulo plastidial [4].

En contraste, las cianobacterias como *Synechococcus elongatus*, *Anabaena sp.* y *Spirulina platensis* carecen de cloroplastos, pero llevan a cabo la fotosíntesis mediante membranas tilacoidales libres en el citoplasma, frecuentemente organizadas en estructuras ramificadas o entrelazadas sin delimitación membranosa interna Maréchal [5], [6]. La eficiencia de captura lumínica en estos organismos se ve potenciada por la presencia de ficobilisomas, complejos macromoleculares de ficobiliproteínas (como ficocianina y ficoeritrina) que permiten absorber longitudes de onda no aprovechadas por la clorofila, lo cual amplía el espectro fotosintético útil y optimiza la generación de oxígeno [4, 6].

El O₂ representa aproximadamente el 21% del aire atmosférico y es esencial para la fisiología de los organismos aeróbicos. Su principal función es actuar como aceptor final de electrones en la cadena de transporte mitocondrial, permitiendo la generación de ATP, base energética de la vida celular. Este proceso sostiene funciones vitales como la proliferación, diferenciación, migración celular, el transporte transmembrana y la transducción de señales intracelulares [7], entre otras. La piel presenta una microcirculación densa pero distribuida de forma heterogénea a lo largo de sus diferentes capas. Desde esta red vascular, emergen ramificaciones que conforman el plexo dérmico superficial, ubicado en la dermis papilar justo por debajo de la epidermis [20]; como consecuencia se establecen gradientes de oxígeno cutáneo a lo largo de las capas de la piel [21, 22]. Por ello, un desbalance en los niveles de oxígeno conlleva una serie de problemas fisiopatológicos cutáneos.

funciones como lo son la desaturación de ácidos grasos y varias reacciones catalizadas por la α -cetoglutarato de oxigenasa. El oxígeno participa en numerosas reacciones metabólicas, como la desmetilación del ARN, el ADN y las histonas [8].

En condiciones de disponibilidad reducida de oxígeno, las células activan una reprogramación metabólica adaptativa conocida como el “efecto Warburg” en la cual se privilegia la glucólisis anaeróbica frente a la fosforilación oxidativa, incluso cuando las mitocondrias permanecen funcionales. Si bien esta vía permite mantener la viabilidad celular de forma transitoria, su eficiencia energética es limitada y conduce a una sobreproducción de ácido láctico y al desarrollo de acidosis metabólica, comprometiendo la función celular a largo plazo [9].

Este fenómeno ocurre en el contexto de la hipoxia, una condición fisiopatológica caracterizada por un déficit sostenido en el suministro de oxígeno, lo que altera la homeostasis celular y desencadena una cascada de respuestas adaptativas [10]. Entre estas respuestas, destaca la activación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), un regulador maestro que promueve la expresión de genes implicados en la angiogénesis, el metabolismo glicolítico y la eritropoyesis, como mecanismos compensatorios frente al estrés hipóxico [11]. Sin embargo, este cambio metabólico adaptativo conlleva una disminución en la producción de ATP y una mayor acidificación intracelular por acumulación de lactato, exacerbando el desequilibrio redox y aumentando la vulnerabilidad celular al daño [12, 13].

La hipoxia severa prolongada, produce disfunción mitocondrial, liberación de ROS y de factores proapoptóticos como el citocromo C, que provocan daño oxidativo a nivel celular. Cuando los niveles de ATP caen por debajo de un umbral crítico, tras el déficit de O₂, se producen diferentes formas de muerte celular: en la apoptosis, se desencadena una fragmentación ordenada mediada por caspasas [14]; en la necrosis, el colapso energético produce ruptura de membranas y liberación de contenido citotóxico al medio extracelular y en la autofagia, aunque inicialmente protectora, la degradación excesiva de orgánulos esenciales compromete irreversiblemente la viabilidad celular. Estos mecanismos de muerte inducidos por hipoxia son comunes en diversas patologías clínicas, como: heridas crónicas [15], problemas cardiovasculares [16], enfermedades pulmonares [17], Thapa, Marianesan [18]. y tumores [19].

1.2 Déficit de oxígeno, un problema a nivel de la fisiología humana.

1.2.1. Hipoxia en problemas lesiones cutáneas:

El oxígeno participa activamente en todas las etapas del proceso de cicatrización de heridas. Aunque la hipoxia aguda que ocurre inmediatamente después de una lesión estimula la cicatrización al activar factores como el HIF (factor inducido por hipoxia), la recuperación de los niveles adecuados de oxígeno es esencial, ya que una hipoxia crónica puede dificultar el proceso [23].

Durante la fase de hemostasia, que ocurre de forma inmediata tras la lesión, se produce la vasoconstricción y la agregación plaquetaria para detener el sangrado [24]. Aunque esta etapa no requiere una alta disponibilidad de oxígeno, la hipoxia resultante activa a las plaquetas y al endotelio, induciendo la liberación de citocinas, factores de crecimiento y moléculas señalizadoras que preparan el terreno para las siguientes fases de la cicatrización.

Este ambiente hipóxico inicial estimula la liberación de factores proinflamatorios y activas rutas moleculares dependientes de oxígeno, que se vuelven fundamentales en las fases posteriores. Durante la fase inflamatoria, el oxígeno permite la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, fundamental para la producción de ATP y el funcionamiento celular [25].

Además, las (ROS), más allá de su función antimicrobiana, cumplen un rol clave al activar receptores de citocinas y quimiocinas, reclutar neutrófilos y macrófagos, y estimular la liberación de factores de crecimiento como el TGF- β , VEGF y TNF- α [26]. En esta etapa ocurre un aumento drástico en el consumo de oxígeno a través de la enzima NADPH oxidasa, lo que genera un estallido respiratorio, vital para la producción de ROS durante la fagocitosis de bacterias y células muertas [27]. Estas ROS también cumplen funciones de señalización redox, ya que, aunque inicialmente se creía que eran únicamente dañinas, hoy se sabe que en niveles bajos actúan como mensajeros intracelulares que promueven la proliferación y migración celular [28]. La producción controlada de peróxido de hidrógeno también genera oxígeno como subproducto y participa en esta red de señalización [29]. Sin embargo, una disminución del oxígeno tisular o una hipoxia sostenida puede limitar estas señales redox, afectando negativamente la función de factores de crecimiento como PDGF y VEGF, así como el reclutamiento leucocitario [30].

En la fase proliferativa, aunque la hipoxia inicial favorece la migración de queratinocitos y fibroblastos, el oxígeno es fundamental para sostener la angiogénesis y asegurar una correcta síntesis de colágeno [31]. Este proceso requiere oxígeno para la hidroxilación de prolina y lisina, pasos indispensables para el ensamblaje de la triple hélice del colágeno [32]. Se ha comprobado que una tensión de oxígeno entre 30 y 40 mmHg es ideal para la producción adecuada de colágeno [33]. Además, la proliferación celular, la migración epitelial y la secreción de factores como el TGF- β 1, EGF, KGF, IGF y PDGF son procesos dependientes del oxígeno, especialmente durante el denominado “estallido proliferativo” que ocurre en los bordes de la herida [34]. Finalmente, en la fase de remodelación, que puede extenderse por meses o incluso años, el oxígeno sigue siendo esencial. Permite la transición del colágeno tipo III (inicial) al colágeno tipo I (maduro), lo que otorga mayor resistencia a la tensión del nuevo tejido [35]. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) y sus inhibidores (TIMP), que modulan esta reestructuración de la matriz extracelular, también requieren oxígeno para su funcionamiento. De este modo, el oxígeno no solo inicia, sino que mantiene y culmina de forma eficiente el proceso de cicatrización tisular [36].

En las lesiones agudas, el daño al sistema vascular interrumpe de manera inmediata el aporte de O₂ en el sitio de la lesión cutánea, lo cual produce

una caída sustancial en la tensión de O₂ local [37-39]. En las heridas crónicas no se observan signos de cicatrización durante más de 30 días, es por eso por lo que, en este tipo de lesiones el tejido dañado activa de forma permanente a células fagocíticas como neutrófilos y macrófagos, que inician la fagocitosis de los patógenos invasores. Este proceso va acompañado de un aumento del metabolismo oxidativo conocido como estallido respiratorio, el cual requiere un elevado consumo de oxígeno [40]. En el caso de heridas infectadas, el microambiente local se encuentra alterado de forma persistente, dificultando la cicatrización [41]. Este ambiente favorece la acumulación excesiva de células inflamatorias principalmente neutrófilos y macrófagos que incrementan aún más la producción de ROS, perpetuando un estado inflamatorio crónico. Adicionalmente, estas células consumen oxígeno y nutrientes esenciales, exacerbando la hipoxia tisular y la desnutrición celular [42, 43], la baja de la presión parcial de oxígeno por debajo del umbral crítico, retrasa la cicatrización considerablemente [44]. Este tipo de lesión va asociada, en muchas ocasiones, a la presencia de colonización bacteriana, la activación de la respuesta inmunitaria y el desencadenamiento de procesos inflamatorios que pueden dar lugar a complicaciones graves [45].

1.2.2 Oxígeno en problemas lesiones pulmonares:

Esta respuesta inflamatoria exacerbada no se limita al tejido cutáneo, sino que puede extenderse a órganos vitales para la homeostasis, en diversas enfermedades pulmonares, como la fibrosis pulmonar idiopática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras afecciones intersticiales dificultan el intercambio gaseoso eficiente, exacerbando la hipoxia sistémica [46]. La hipoxia pulmonar puede comprometer significativamente la funcionalidad pulmonar, alterando tanto la fisiología como la estructura anatómica [46, 47], conllevando una disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre (hipoxemia arterial). A nivel molecular, la hipoxia activa el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), que regula genes responsables de la angiogénesis, el metabolismo y la supervivencia celular [17]. No obstante, la activación prolongada de esta vía contribuye a mecanismos patológicos como la fibrosis pulmonar, al inducir la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, promoviendo la deposición excesiva de colágeno y la rigidez del tejido [17, 18]. En la fibrosis pulmonar idiopática, estas alteraciones se agravan con el tiempo, disminuyendo la elasticidad pulmonar, intensificando la disnea y limitando la capacidad funcional del paciente [18]. De forma similar, en la EPOC, la destrucción de alvéolos y bronquiolos conduce a una hipoxia persistente, acompañada de inflamación crónica, aumento de la producción de moco y remodelado del epitelio respiratoria.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una inflamación crónica persistente en el tejido pulmonar, que afecta de manera predominante a las vías respiratorias periféricas y al parénquima pulmonar. Esta inflamación conlleva el desarrollo progresivo de fibrosis en las pequeñas vías aéreas y enfisema, lo que compromete severamente el intercambio gaseoso [48]. En la patogénesis de la EPOC participan múltiples células inmunitarias, incluyendo macrófagos derivados de monocitos circulantes, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T y B, los cuales son reclutados hacia los pulmones como parte de la respuesta inflamatoria [49]. A su vez, las células estructurales del pulmón, como las células epiteliales de las vías respiratorias, los fibroblastos y las células

endoteliales, también desempeñan un papel activo en la generación y mantenimiento del proceso inflamatorio [50]. Estas células secretan mediadores bioactivos, incluyendo citocinas proinflamatorias y quimioquinas, que amplifican la respuesta inmune y perpetúan el daño tisular. Además, tanto las células inmunitarias como las estructurales son fuentes importantes de (ROS), las cuales inducen un entorno de estrés oxidativo persistente.

La hipoxia es una condición común en estadios avanzados de la EPOC, esta potencia aún más la producción de ROS, exacerbando el estrés oxidativo, la inflamación crónica, la senescencia celular y el daño epitelial [18]. Estos mecanismos se hallan implicados tanto en las lesiones pulmonares agudas como en la progresión hacia fibrosis pulmonar irreversible [51].

1.2.3 Oxígeno en problemas lesiones cardíacas:

El corazón consume una cantidad significativa de energía suministrada casi en su totalidad por la producción de ATP mitocondrial derivada del metabolismo oxidativo [52], esta elevada demanda energética convierte al corazón en uno de los órganos más vulnerables ante la falta de oxígeno. En un estado de hipoxia o isquemia, en el sistema cardiovascular se produce un infarto agudo de miocardio; conllevando que las células cardíacas deban mantener sus demandas energéticas, de forma compensatoria, a través de glucólisis anaeróbica, lo que genera la acumulación de ácido láctico, disfunción electrolítica y daño celular progresivo, a nivel cardíaco [53]. Ante este déficit, se activa el factor inducible por hipoxia (HIF-1 α), que promueve la expresión de genes relacionados con la angiogénesis, el metabolismo glucolítico y la supervivencia celular. [54]. Si bien estas respuestas buscan preservar la viabilidad miocárdica, su efecto es limitado frente a una hipoxia sostenida, en la cual se observa disfunción mitocondrial, producción excesiva de (ROS), liberación de citocromo C y activación de caspasas proapoptóticas [55]. La deficiencia en el suministro de oxígeno es un factor etiológico crítico en numerosas enfermedades cardiovasculares, conllevando el riesgo de sufrir daños irreversibles [53, 56]. A nivel estructural, el daño hipóxico repetido induce una remodelación ventricular negativa, caracterizada por hipertrofia de cardiomiocitos, fibrosis intersticial, pérdida de miocitos viables y reducción de la elasticidad ventricular. Esta remodelación se asocia a disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca progresiva y aumento del riesgo de muerte súbita [57]. Asimismo, la activación crónica de HIF-1 α puede ser contraproducente al inducir disfunción endotelial, inflamación persistente y depósitos de matriz extracelular [58].

1.2.4 Oxígeno en problemas lesiones cerebrovasculares:

El oxígeno (O₂) es esencial para la supervivencia neuronal. Dado que el cerebro carece de reservas propias de O₂, requiere un suministro continuo para mantener su principal fuente de energía: el trifosfato de adenosina. Para garantizar una adecuada disponibilidad de oxígeno cerebral, son indispensables dos condiciones fundamentales: un flujo sanguíneo cerebral suficiente y un contenido arterial de oxígeno adecuado. En condiciones fisiológicas normales, el cerebro consume solo alrededor del 33% del O₂ que recibe, pero puede incrementar su extracción en

situaciones donde la disponibilidad de oxígeno se ve comprometida [59, 60].

Cuando la disponibilidad de O₂ es insuficiente o las mitocondrias pierden la capacidad de utilizar el oxígeno suministrado, se produce lo que se conoce como hipoxia tisular cerebral. Esta condición actúa como una agresión secundaria que exagera la lesión cerebral primaria, empeorando significativamente los desenlaces clínicos, especialmente en casos de traumatismo craneoencefálico grave [60].

El sistema nervioso central muestra una alta susceptibilidad frente a la hipoxia [61]. Interrupciones en el flujo sanguíneo cerebral o una deficiente oxigenación arterial pueden reducir la entrega de oxígeno al tejido nervioso, afectando gravemente su funcionamiento. Esto puede derivar en síntomas neurológicos de intensidad variable, desde manifestaciones transitorias hasta efectos permanentes [62]. En etapas leves, la hipoxia cerebral puede manifestarse mediante dificultades en tareas de aprendizaje complejo, falta de atención y amnesia [63]. En casos moderados, se observa una disminución en la coordinación motora y el deterioro de las funciones cognitivas superiores. La hipoxia grave puede causar síncope, convulsiones e incluso la muerte neurológica [63]. Es relevante destacar que los seres humanos presentan una baja percepción de los síntomas progresivos de la hipoxia, lo cual disminuye las posibilidades de reconocer la condición y aplicar medidas de autorrescate [63].

La hipoxia cerebral impacta profundamente la estructura y función del cerebro, extendiendo sus efectos al conjunto del sistema nervioso central [64]. Al tratarse de un órgano altamente dependiente del oxígeno, la hipoxia desencadena una cascada de eventos moleculares y celulares que afectan tanto la viabilidad neuronal como la integridad estructural de las espinas dendríticas [65]. Estas estructuras, pequeñas prolongaciones localizadas en las dendritas de las neuronas, son fundamentales en la recepción de señales sinápticas [66], por lo que sus alteraciones pueden ser indicativas de deterioro en la conectividad y funcionalidad neuronal.

En contextos hipóxicos, es común observar alteraciones morfológicas en las espinas dendríticas, tales como la reducción en su número, acortamiento de su longitud y adopción de formas anómalas [67]. Estas modificaciones afectan negativamente la función sináptica, provocando una transmisión de señales deficiente y una integración neuronal deteriorada, lo que contribuye al desarrollo de procesos neuropatológicos en distintas enfermedades [68].

Particularmente, las neuronas CA1 del hipocampo muestran una sensibilidad marcada frente a la hipoxia cerebral, presentando un patrón de daño retardado y selectivo. En estas neuronas, la lesión suele iniciarse en las dendritas apicales, extendiéndose progresivamente por el soma y el resto de la célula, lo cual evidencia la fragilidad estructural de estas prolongaciones [69]. Esta progresión del daño compromete severamente la capacidad de procesamiento e integración de la información, afectando directamente las funciones cognitivas.

1.2.5 Rol del oxígeno en problemas oncológicos:

Los tumores presentan variaciones significativas en las propiedades fisiológicas y biológicas de sus microambientes extracelulares [70]. La hipoxia altera el genoma celular e impulsa los procesos de carcinogénesis, hasta 5 veces como se ha visto en estudios *in vitro* e *in vivo* [71-73]. Los factores hipóxicos son prevalentes en la mayoría de los tumores sólidos, en los cuales coexisten células hipóxicas transitorias y crónicas. Sin embargo, no todos los tumores presentan hipoxia de forma uniforme ni todos los tipos tumorales desarrollan hipoxia significativa. La hipoxia es una característica común en tumores sólidos como carcinomas [74], gliomas [75], sarcomas [76] y melanomas [77] donde el crecimiento tumoral supera la capacidad de su red vascular para suministrar oxígeno, originando regiones internas mal profundidas [78].

Estas células cancerosas son estimuladas por el ambiente hipóxico para promover la proliferación y la modificación de la expresión génica generando resistencia a los fármacos antitumorales [79]. La rápida proliferación de las células cancerosas, en los tumores sólidos combinada con anormalidades estructurales y funcionales en los vasos sanguíneos asociados, da como resultado regiones en el interior de la masa tumoral con reducida disponibilidad de oxígeno [19]. La hipoxia severa causa una reprogramación metabólica en las células tumorales, este proceso conlleva la acumulación de metabolitos altamente reductores como lactato, succinato, fumarato, piruvato y ácido acetoacético a partir de la respiración anaeróbica para satisfacer las necesidades fisiológicas en el crecimiento del tejido tumoral [55]. Estos metabolitos liberados, además tienen un carácter altamente reductor que es capaz de contrarrestar las terapias dependientes de especies reactivas de oxígeno [55], tales como la radioterapia [80], quimioterapia [78] y la terapia fotodinámica [81], estas

modalidades terapéuticas dependen de la inducción de estrés oxidativo para provocar daño celular tumoral, lo cual se ve limitado en entornos hipóxicos.

Los tumores con características hipóxicas tienen más probabilidades de tener recurrencia tanto local, como metastásica; independiente si el tratamiento ha sido quirúrgico y/o radioterapia. Por ello, pacientes oncológicos con afecciones, basadas en desbalance oxigénico, como problemas coronarios, anemia sanguínea o enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienden a tener peores resultados en los tratamientos, debido a una mayor propensión a desarrollar recurrencia tumoral [82, 83].

La inmunoterapia es un tratamiento terapéutico que implica la adquisición de antígenos tumorales por células dendríticas, preparando células T inactivas para diferenciarse en células T efectoras contra el tumor que tiene por objetivo atacar el tejido oncológico. Por lo tanto, la aplicación terapéutica de células T específicas contra el tumor es una estrategia prometedora en enfermedades tumorales, sin embargo, el crecimiento de células tumorales conduce a la generación de un microambiente tisular [84, 85]. La hipoxia limita la capacidad de las células T efectoras para infiltrarse en el microambiente tumoral [84, 86] y frena la respuesta inmunitaria de las células T [87, 88]. Mientras, que las células tumorales tienen una elevada capacidad adaptativa a microambientes hipóxicos; a medida que crean condiciones inhóspitas para el sistema inmunitario. El microambiente hipóxico tumoral genera un ecosistema inmunosupresor y bloquea la respuesta inmunológica antitumoral [89]. El ambiente hipóxico generado por el tumor ocasiona la aceleración del progreso tumoral y la disminución de la eficacia del tratamiento con diversos agentes. Por ello, se plantea en la actualidad que es clave la búsqueda de estrategias que puedan revertir el microambiente hipóxico tumoral.

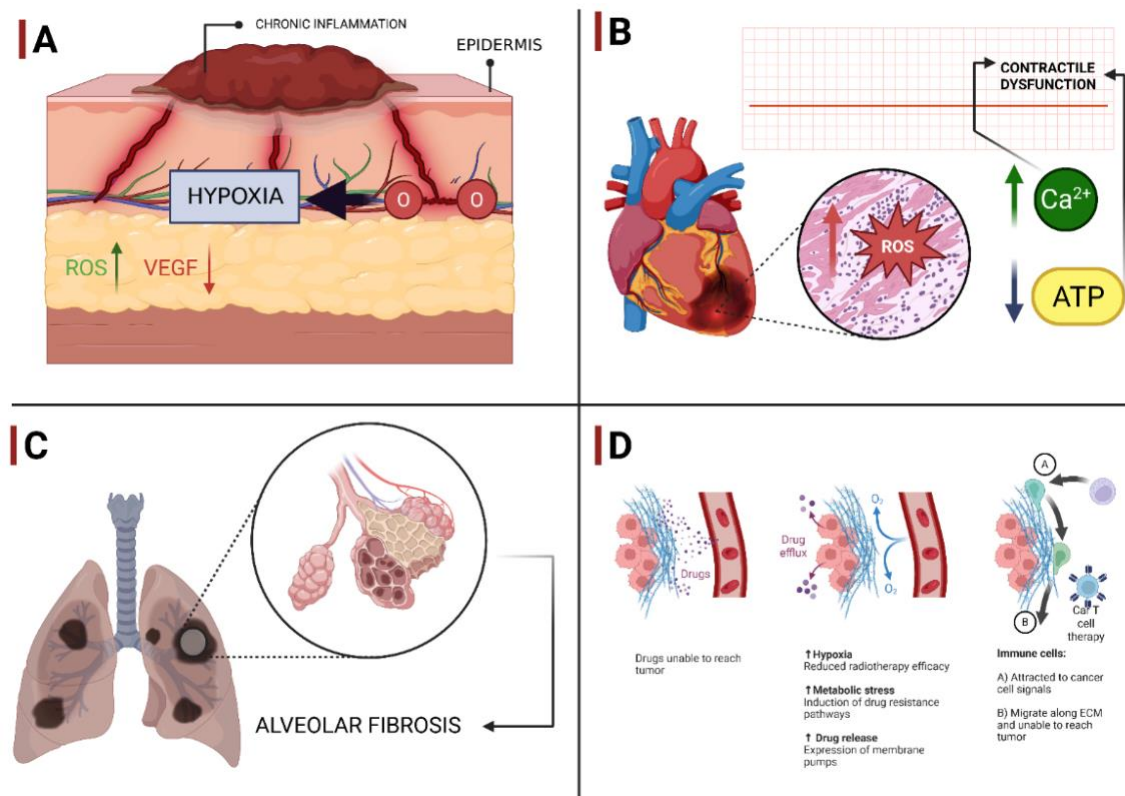


Figura 1. (A) En la piel, la hipoxia compromete la cicatrización al reducir la oxigenación tisular, limitar la migración celular, disminuir la expresión de VEGF, e inducir inflamación crónica y producción excesiva de ROS, lo que altera la formación de matriz extracelular y angiogénesis. (B) En el corazón, la hipoxia disminuye la producción de ATP en miocitos, genera (ROS) y promueve la sobrecarga de calcio intracelular, lo que conlleva disfunción contráctil, daño oxidativo y apoptosis celular. (C) En los pulmones, la hipoxia sostenida contribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar, fibrosis, alteración del intercambio gaseoso y progresión de enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC. (D) En el microambiente tumoral, la hipoxia promueve barreras físicas para la difusión de fármacos, reducción del suministro de nutrientes y evasión inmunológica, favoreciendo resistencia a terapias, escape inmune y progresión tumoral.

En la naturaleza algunos seres vivos han desarrollado mecanismos adaptativos que permiten resolver el problema de la carencia de oxígeno, como ciertos animales como las almejas gigantes, nudibranchios, esponjas, corales, anémonas, gusanos planos y ascidias han desarrollado mecanismos evolutivos que les permiten la generación de oxígeno, de manera autónoma. Así es como, se plantea en Biomedicina la generación de oxígeno como una estrategia terapéutica en los problemas hipóxicos, tales como la heridas cutáneas crónicas, infarto cardiaco, accidente cerebrovascular y lesiones pulmonares.

2. Tratamientos convencionales ante la falta de oxígeno en los órganos.

Estudios recientes se han centrado en aumentar los niveles de oxígeno mediante el suministro de fuentes alternativas de oxígeno en condiciones patológicas como: heridas crónicas, isquemia o microambientes tumorales, donde la disponibilidad reducida de oxígeno limita la respuesta fisiológica, comprometiendo la cicatrización, el control del daño tisular y el desarrollo de respuesta inmunológica [90]. Es por eso que, las estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar los niveles adecuados de

oxígeno han adquirido relevancia en los últimos años, no solo por su impacto directo sobre el metabolismo celular, sino también por su potencial para modular procesos inflamatorios, angiogénicos y de síntesis de matriz extracelular [91]. A partir de estos principios, se han propuesto múltiples enfoques, que pueden clasificarse las diferentes categorías: la administración directa de oxígeno, la generación química de oxígeno y los sistemas inspirados en la fotosíntesis [92].

2.1 Terapia de Oxígeno Hiperbárico (TOHB)

La terapia de oxígeno hiperbárico (TOHB) ha sido ampliamente explorada como una estrategia clínica para la administración directa de oxígeno [93]. Esta técnica consiste en suministrar oxígeno al 100% mientras el paciente permanece en una cámara presurizada a niveles superiores a la presión atmosférica [94, 95]. Durante más de dos décadas, la TOHB se ha empleado eficazmente en el tratamiento de heridas [96], ya que permite aumentar la presión parcial de oxígeno (PO₂) y mejorar la cantidad de oxígeno disuelto en la sangre arterial [97]. En consecuencia, este tratamiento favorece el metabolismo local de la herida y acelera su cicatrización, al modular vías intracelulares relacionadas a la síntesis de

colágeno [98], lo que promueve la formación de matriz extracelular, reduciendo de forma significativa el riesgo de amputaciones en pacientes con heridas complejas [99, 100]. Sin embargo, al tratarse de un enfoque sistémico de suministro de oxígeno, la TOHB puede inducir estados de hiperoxia, lo cual está asociado a efectos adversos como daño en el oído medio, sensación de claustrofobia, congestión y presión sinusal [101, 102]. Además, su alto costo, la necesidad de espacios cerrados especializados y la prolongada duración del tratamiento limitan su utilidad de forma masiva, a nivel clínico.

2.2 Perfluorocarbonos (PFC)

El uso de materiales transportadores de oxígeno, como los perfluorocarbonos (PFC) formados principalmente por átomos de carbono y flúor [103-105]. Los PFC son moléculas sintéticas, químicamente inertes y con alta afinidad por el oxígeno, utilizadas en nanoemulsiones para aplicaciones tanto *in vitro*, como *in vivo* [106, 107]. A diferencia de otros sistemas, los PFC no se unen al oxígeno, sino que lo disuelven, siendo su solubilidad proporcional a la presión parcial de oxígeno aplicada. Esto permite una liberación inmediata del oxígeno disuelto, en función de las necesidades metabólicas y de la disponibilidad tisular de oxígeno. Cabe destacar que los PFC no generan metabolitos tóxicos, ya que no se metabolizan en el organismo y son eliminados por exhalación pulmonar [108]. Su versatilidad los posiciona como candidatos ideales para el transporte de oxígeno. No obstante, uno de los desafíos en su aplicación es el riesgo potencial de toxicidad por oxígeno cuando se aplican concentraciones elevadas [109].

2.3 Hemoglobina Artificial (HBOC)

Los transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC) desarrollados a partir de modificaciones químicas o genéticas, para transportar y liberar oxígeno que pueden provenir de diversas fuentes (p.e hemoglobina humana, bovina o recombinante) [110]. Estos transportadores son diseñados para mejorar la entrega de oxígeno mediante suspensión química o enlaces con polímeros protectores en presencia de enzimas estabilizadoras [111]. Tanto las hemoglobina humanas y bovinas debidamente purificadas han sido utilizadas en soluciones HBOC, pero presentan importantes limitaciones [112]. La hemoglobina humana, aunque conserva su capacidad transportadora, pierde eficacia en la liberación de oxígeno y genera efectos adversos como toxicidad renal y vasoconstricción [113]. Por su parte, la hemoglobina bovina ofrece disponibilidad, pero conlleva riesgos infecciosos potenciales y problemas similares en biodistribución y efecto vascular [114]. En búsqueda de soluciones a estos desafíos, surgen las HBOC clasificadas según su método de modificación como las reticuladas, polimerizadas o modificadas en la superficie mostrando mejora de la capacidad de transporte de oxígeno, una vida media más larga y menos efectos secundarios [115]. Dependiendo de su modificación, algunas presentan una menor afinidad por el oxígeno, lo cual favorece su liberación eficiente a nivel tisular [116].

Estos métodos actúan de forma pasiva, por lo que no permiten una oxigenación sostenida en los tejidos a largo plazo. Por lo tanto, el descubrimiento de nuevas fuentes de oxígeno y su administración

conveniente y sostenible son claves para el diseño de nuevos sistemas de terapia de suministro de oxígeno.

2.4 Andamios fotosintéticos.

Una alternativa en respuesta a la limitación de la carencia de oxígeno en diversas patologías, es la liberación de O₂ *in situ* basada en la capacidad fotosintética de diversos sistemas biológicos como una solución innovadora basada en la integración de tres elementos fundamentales: un portador estructural (p.e hidrogeles, suturas, microesferas), microorganismos fotosintéticos y una fuente de energía lumínica [117, 118]. El microorganismo fotosintético constituye la unidad funcional capaz de liberar oxígeno, mientras que el portador estructural proporciona el entorno adecuado para garantizar estabilidad funcional y un microambiente óptimo [119]; siendo el componente biológico activado mediante señales luminosas, lo que permite completar de manera parcial o total la reacción fotosintética y la consecuente producción de oxígeno [117, 118]. Comúnmente los microorganismos fotosintéticos más utilizados son: (i) las microalgas (p.e *Chlamydomonas reinhardtii*, *Chlorella vulgaris*) [120, 121] [122] [123] [124, 125] y las cianobacterias (p.e *Synechococcus elongatus*, *Spirulina plantensis*) [126] [127]. La composición de estos microorganismos incluye: lípidos, proteínas, carbohidratos y otros componentes bioquímicos relevantes, además destacan por ser recursos abundantes en los ecosistemas, ser fáciles de obtener [128], exhiben tasas elevadas de crecimiento y generación de biomasa, por lo cual se observan a gran escala en medios acuáticos naturales [129]; también, requieren un menor espacio físico en comparación con las plantas terrestres, lo que representa una mayor eficiencia fotosintética convirtiéndolas en una alternativa más eficiente [130].

Los microorganismos fotosintéticos, se pueden clasificar en: microalgas eucariotas y procariotas unicelulares (p.e cianobacterias). En microalgas eucariotas, como: como *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokina* y *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlamydomonas reinhardtii*, la fotosíntesis ocurre dentro de los tilacoides de los cloroplastos, que son los encargados de capturar la luz para producir de ATP, NADPH y O₂ [131]; mientras que en las cianobacterias, destacan: *Spirulina plantensis*, *Synechococcus elongatus* y *Haematococcus pluvialis* carecen de cloroplastos, en su lugar realizan la fotosíntesis en membranas tilacoidales distribuidas en el citoplasma, donde estructuras especializadas denominadas ficobilisomas actúan como antenas colectoras de luz acopladas a los fotosistemas [132].

La capacidad fotosintética de estos microorganismos radica directamente de la presencia fotopigmentos específicos que están presentes a nivel intracelular [133]. Los fotopigmentos son moléculas capaces de absorber luz y transferir su energía a centros de reacción fotosintéticos, donde ocurre la conversión de energía luminosa en energía química mediante la transferencia de electrones [134]. Existen diversos tipos de fotopigmentos, destacando: (i) la clorofila a, es una molécula clave en la fotosíntesis oxigénica presente en todos los organismos que realizan fotosíntesis, dentro de esos están las microalgas (p.e *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokina* y *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlamydomonas reinhardtii*) [135, 136] [137] [138], [131] [139] y cianobacterias (p.e *Spirulina plantensis*, *Synechococcus elongatus* y *Haematococcus pluvialis*), y que

absorbe luz en los rangos azul-violeta y rojo, permitiendo iniciar el transporte de electrones [140], [141], [142], [132]; (ii) la clorofila b, que complementa la función de captación de luz en longitudes de onda diferentes, ampliando el rango de absorción lumínica en plantas, macroalgas y microalgas (p.e *Chlorella vulgaris*, *Chlorella sorokiniana* y *Chlorella pyrenoidosa*, *Chlamydomonas reinhardtii*) [143]; (iii) los carotenoides, que corresponden a fotopigmentos liposolubles de colores amarillo, naranja o rojo, que no solo absorben luz, sino que también protegen a la maquinaria fotosintética del daño foto-oxidativo [144] y (iv) las ficobiliproteínas, que incluyen la ficocianina, una proteína soluble azul que absorbe luz naranja-roja y la transfiere eficientemente a la clorofila [145] y la aloficocianina, otro pigmento azul claro, participa en la captación de luz en longitudes de onda lejana, mientras que la ficoeritrina, de tono rojo, absorbe luz verde, permitiendo a estos organismos utilizar un espectro lumínico más amplio para la fotosíntesis [146]. Este tipo de fotopigmento se encuentran presentes en cianobacterias (p.e *Spirulina platensis*, *Synechococcus elongatus*).

En el caso, de las cianobacterias, aprovechan una gama más amplia del espectro visible gracias a sus pigmentos como la clorofila a, ficocianina, ficoeritrina y aloficocianina [147]. Gracias a esto permiten capturar luz azul entre 500-650 nm en aloficocianina y ficoeritrina, siendo efectivas en la ficocianina con un rango de 565 a 620 nm. En el caso específico de *Spirulina platensis*, la exposición a luz roja 620 nm se ha identificado como la más adecuada para mantener una actividad fotosintética sostenida en el tiempo [148]. En el caso de *Haematococcus pluvialis*, además de las clorofilas a y b responsables de picos en el azul y rojo, destaca la presencia de astaxantina, un carotenoide antioxidante cuya absorción principal se encuentra entre 470–500 nm [149]. Si bien este pigmento no participa directamente en la transferencia de energía a los fotosistemas, sin embargo, cumple una función protectora, resguardando el aparato fotosintético del daño oxidativo [150]. El detalle de los espectros de absorción, fotopigmento y organismo asociado se encuentra en el **ANEXO 1**.

Los primeros estudios en donde se evidencia la dependencia de la fotosíntesis datan desde los años 1772 cuando *Priestley et al.* (1772) demostraron en un experimento que los ratones morían cuando se encontraban en entornos cerrados, pero sobrevivían si se les agregaba una planta dentro [151]. Siguiendo este principio, *Boerema et al.* (1960) llevaron a cabo un estudio en cerdos, donde retiraron casi toda la hemoglobina reemplazándola por solución salina y plasma, para luego someter a los animales a oxígeno al 100 % a 3 ATM en una cámara hiperbárica. Como resultado, los cerdos sobrevivieron durante 45 minutos, lo que demostró que bajo presión el plasma puede disolver y transportar oxígeno suficiente para sustentar la vida sin necesidad de glóbulos rojos, y además eliminar dióxido de carbono de manera eficaz [152]. Esta línea de investigación, basada en la generación de oxígeno de forma exógena, continuó evolucionando, y fue retomada por *Klein et al.* (1986) quienes exploraron métodos más sofisticados de oxigenación extracorpórea. En su estudio, desarrollaron una estrategia para mejorar la oxigenación arterial en condiciones de hipoxia utilizando perfusión peritoneal con un sustituto sanguíneo basado en perfluorocarbono (PFC), específicamente el compuesto FC43 y *Haemaccel*, solución al 3,5% de poligelina reticulada con urea en una solución de sal mixta. Los resultados mostraron que ambos grupos experimentales tratados presentaron un

aumento significativo en la PaO₂, siendo mucho más marcado en el grupo tratado con FC43; demostrando así su efectividad como sistema complementario de oxigenación en estados hipóxicos severos [153]. Posteriormente, *Basu et al.* (1994) lograron integrar este concepto por primera vez dirigido a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, debido a que esta condición que es caracterizada por una inadecuada oxigenación y acumulación de CO₂, mediante el diseño de un pulmón artificial combinado con un sistema ECMO, al cual le integraron un colector de luz externo y un fotobiorreactor destinado al cultivo de *Chlorella pyrenoidosa* [154]. Posteriormente, construyeron un prototipo *in vitro* conectando el sistema de soporte a el flujo sanguíneo a través de una membrana de intercambio gaseoso, demostrando resultados prometedores, dado a que se demostró que la capacidad fotosintética de las algas está por encima del 50% de velocidad requerida para aplicaciones fisiológicas [154, 155]. Siguiendo esta misma línea de pensamiento, *Bloch et al.* (2006) exploraron la co-encapsulación de islotes pancreáticos con *Chlorella sorokiniana* en alginato para protegerlos de la interrupción vascular y subsecuente falta de oxígeno, durante el periodo entre la extracción y la implantación en los trasplantes pancreáticos. Este estudio demostró que las microalgas encapsuladas, en presencia de luz, generaron suficiente O₂ para que los islotes mantuvieran su respuesta secretora de insulina; sugiriendo que las microalgas fotosintéticas podrían ayudar a preservar los tejidos bioartificiales [156]. Por otro lado, *Yamaoka et al.*, 2012 almacenaron un páncreas de rata en bolsas permeables al gas que contenían *Chlorella vulgaris*, logrando mantener preservar la viabilidad tisular y la producción de insulina, durante tres horas, sin intervención del proceso perfusión sanguínea [157]. Estos primeros experimentos fueron clave para demostrar que los organismos fotosintéticos pueden generar oxígeno *in situ*, abriendo nuevas posibilidades en el desarrollo de terapias regenerativas frente a la hipoxia tisular. Así es como, la terapia oxigénica abre la ruta de línea de investigación basada en la generación de oxígeno *in situ* a través de organismos fotosintéticos.

A lo largo de los últimos años, los avances en la terapia fotosintética han demostrado una evolución progresiva desde sistemas experimentales hacia aplicaciones biomédicas con potencial clínico. Actualmente, se han establecido aplicaciones en terapia cutánea donde se utiliza la incorporación de organismos fotosintéticos en diversos biomateriales (p.e colágeno, alginato de calcio, alginato de sodio, ácido hialurónico, etc), observándose capacidad funcional del andamio fotosintético en la producción de oxígeno *in situ*, bajo estimulación lumínica. Este paso fue importante para poder demostrar que es posible mitigar la hipoxia celular de forma localizada y sin necesidad de vascularización [124] [123] [158]. A partir de esto resultados, la atención fue desplazada a otros órganos humanos. Por ejemplo, en el corazón se ha desarrollado la terapia fotosintética para mejorar la isquemia miocárdica en mamíferos, en donde observaron una mejora a en la oxigenación y la función ventricular, sin observarse efectos de toxicidad ni respuesta inmunitaria adversa [159-161] En el pulmón, las microalgas procesadas se han utilizado como vehículos activos para la administración dirigida de fármacos, superando barreras como la depuración mucociliar y la fagocitosis alveolar. Su motilidad y capacidad de penetración permiten una distribución homogénea y una retención prolongada en el tejido, mejorando la eficacia terapéutica en lesiones respiratorias [162]. En el tejido óseo, se ha explorado el uso de extractos de microalgas como la *Haematococcus pluvialis* para modular la resorción ósea y estimular la actividad

osteoblástica, observándose una mejora significativa en la densidad mineral ósea y la microestructura trabecular [163-167]. Finalmente, se han establecido importantes innovaciones en el ámbito oncológico mediante la integración de sistemas fotosintéticos con terapias convencionales. Diversos estudios han explorado modelos de melanoma y osteosarcoma tratados con andamios funcionales, como colágeno-GAG o CaCO_3 -PCL, que han demostrado la capacidad de generar oxígeno *in situ*, reduciendo la proliferación tumoral y favoreciendo simultáneamente la regeneración tisular [168] [169]. Además, estrategias como la modificación superficial con membranas celulares y la incorporación en hidrogeles inteligentes han mejorado la biodistribución, la evasión del sistema inmune y la eficacia terapéutica en microambientes hipóxicos [170].

Estos estudios recientes han demostrado que los andamios asociados a microalgas son capaces de modificar favorablemente las condiciones micro ambientales hipóxicas, favoreciendo la reparación tisular promoviendo las capacidades antiinflamatorias, antioxidantes y antibacterianas [171-173]. Sin embargo, las funciones biológicas de las microalgas naturales pueden estar condicionadas por factores como la limitada capacidad de penetración de la luz en los tejidos humanos. Ante esta situación, se han desarrollado diversos métodos de procesamiento que permiten optimizar la eficiencia de administración y la capacidad de focalización de las microalgas, incrementando así su eficacia en la regeneración de tejidos [142].

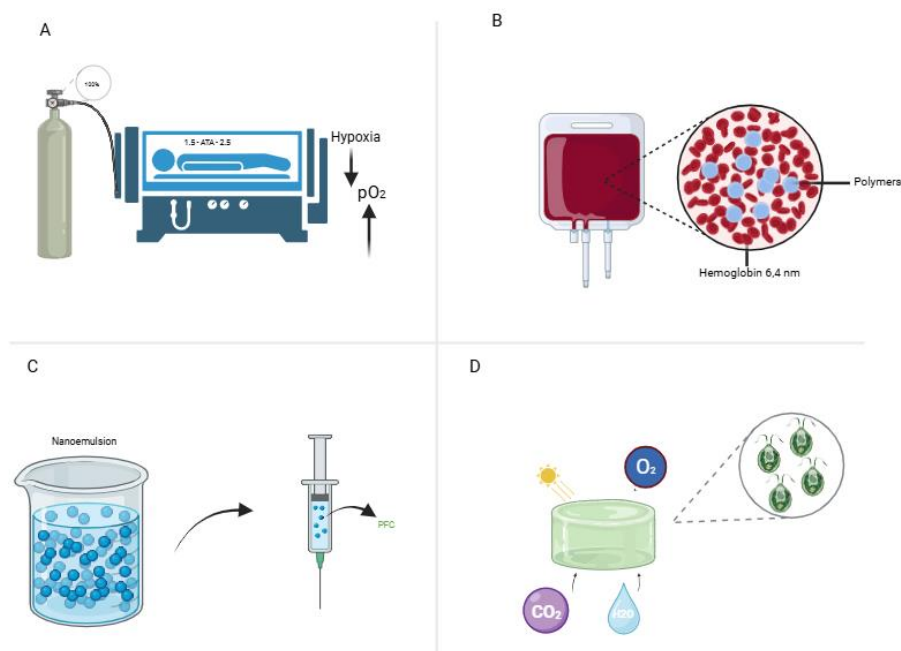


Figura 2. Estrategias emergentes de suministro de oxígeno en aplicaciones terapéuticas y regenerativas. La figura compara enfoques clásicos y novedosos para mejorar la oxigenación tisular en entornos clínicos. Se incluyen: (A) La (TOHB), que utiliza una cámara presurizada para incrementar la PO_2 mediante exposición a oxígeno puro (B) los Perfluorocarbonos (PFC), compuestos químicos inertes con alta solubilidad de gases, formulados en nanosistemas para facilitar su administración; (C) Transportadores artificiales de oxígeno basados en hemoglobina modificada, donde moléculas de hemoglobina son encapsuladas o conjugadas con polímeros para crear sustitutos sanguíneos capaces de transportar oxígeno (D) Andamios fotosintéticos que combina el uso organismo autótrofos para generar oxígeno localizado.

3. Biomateriales fotosintéticos en aplicaciones en Biomedicina.

3.1 Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento terapéutico de lesiones cutáneas.

En condiciones normales, la presión parcial de oxígeno (pO_2) en la superficie de la piel oscila entre 45 y 65 mmHg, pero en la zona central de una herida sin vascularización esta puede reducirse a valores de 0 a 5 mmHg, creando un ambiente anaeróbico que dificulta la reparación tisular [174]. En lesiones cutáneas crónicas las regiones hipóxicas, varían entre 5 y 20 mmHg, lo cual se debe a una insuficiente vascularización y a un aumento en la demanda metabólica del tejido [175], quedando comprometidos diversos que promueven la regeneración cutánea,

retardando el proceso de cicatrización y aumentando el riesgo de infecciones [176]. En este sentido, el uso de organismos fotosintéticos como herramienta terapéutica ha generado un interés creciente en el ámbito de la medicina regenerativa, especialmente en el tratamiento de heridas cutáneas crónicas o de difícil cicatrización, evolucionado de forma progresiva desde investigaciones *in vitro* hacia aplicaciones *in vivo* y diseños funcionales más complejos [177]. Es por eso que, los andamios fotosintéticos se presentan como una alternativa novedosa en diversas aplicaciones médicas, ya que aprovechan las capacidades de los organismos autótrofos para la generación de oxígeno *in situ*, mediante modulación de energía luminosa [178]. Su objetivo principal es restaurar los niveles de oxígeno en estructuras tisulares hipóxicas o con alta demanda metabólica, favoreciendo así los procesos de regeneración tisular [179]. Además, los avances en esta tecnología han demostrado su eficacia en diversos modelos experimentales, tanto *in vitro* como *in vivo*,

en condiciones relacionadas con la hipoxia, como la cicatrización de heridas o el tratamiento de tumores sólidos [180].

3.1.1 Andamios fotosintéticos para regeneración dérmica.

Hopfner et al. (2014) fue uno de los estudios pioneros en el desarrollo de esta técnica *in vitro*. Este estudio determinó que la exposición a la luz promovió la producción de oxígeno en el andamio y evidenciando una biocompatibilidad funcional en un modelo celular 2D de fibroblasto; representando un cambio de paradigma mediante la generación de oxígeno, a través de un biomaterial cutáneo [120]. Posteriormente, Schenck et al. (2015) Evaluaron la viabilidad y funcionalidad de un andamio fotosintético compuesto por *Chlamydomonas reinhardtii* en un biomaterial comercial de colágeno. En estudios *in vitro*, se analizó la viabilidad del sistema fotosintético mediante cocultivo con fibroblastos humanos primarios, utilizando ensayos de vitalidad celular como el WST-1, que mide la actividad mitocondrial de las células, así como análisis microscópico para comprobar la compatibilidad del andamio y la ausencia de toxicidad sobre los fibroblastos. Los resultados mostraron que las microalgas no afectaban negativamente el crecimiento ni la morfología celular. En el modelo *in vivo*, se implantaron los andamios en heridas de ratones Skh-1. A lo largo de cinco días, se confirmó la viabilidad y fotosíntesis activa de las microalgas, con producción local de oxígeno en el tejido lesionado bajo exposición lumínica. Además, no se detectaron signos de inflamación, necrosis ni infiltración inmune, lo que indicó una alta biocompatibilidad del sistema [123].

Chávez et al. (2016) desarrollaron un parche fotosintético mediante la incorporación de *Chlamydomonas reinhardtii* genéticamente modificadas para secretar VEGF-165 humano recombinante, integradas en un andamio de colágeno. La expresión y liberación del factor se validó mediante ensayos ELISA, confirmando la secreción funcional de VEGF. *In vitro*, se evaluó su efecto sobre células endoteliales HUVEC, observándose aumento en la proliferación, formación de estructuras tubulares promoviendo su migración y viabilidad, indicativas de angiogénesis funcional. Además, bajo estimulación lumínica, los parches fotosintéticos generaron oxígeno de forma sostenida, alcanzando concentraciones cercanas al 50 % de saturación de pO₂ en condiciones hipóxicas, medida mediante sensores ópticos especializados. Para evaluar su eficacia *in vivo*, se implantaron estos andamios en heridas de ratones Skh1, donde se observó una notable mejora en la respuesta regenerativa a los 14 días, evidenciándose un aumento significativo de la vascularización en el tejido implantado, así como en la formación de una capa de tejido granular más denso y celularizado que en los controles [124].

3.1.2 Hidrogeles fotosintéticos para regeneración cutánea.

Otros estudios han explorado la generación de hidrogeles que permitan la liberación de moléculas bioactivas junto al oxígeno. Por ejemplo, Corrales-Orovio et al. (2022) desarrollaron un andamio de hidrogel fotosintético, a base de alginato, cargado con microalgas *Chlamydomonas reinhardtii* modificada genéticamente, para liberar el (VEGF). Este hidrogel fue evaluado *in vitro* en cultivos de fibroblastos humanos neonatales, tanto en condiciones normales como en condiciones hipóxicas

simuladas, donde se observó una proliferación significativamente mayor bajo iluminación, lo que evidencia que la liberación de oxígeno contrarresta el efecto inhibitorio de la hipoxia sobre las células dérmicas. Además, en un modelo de pez cebra se confirmó la cito compatibilidad del material, y en ensayos con humanos se demostró que el hidrogel no induce irritación cutánea. Por sus propiedades biocompatibles y su capacidad para liberar oxígeno de forma controlada tras la iluminación, este biomaterial se perfila como una estrategia prometedora para el tratamiento de heridas cutáneas [181].

Zhu et al. (2022) desarrollaron un gel tópico innovador basado en la incorporación de la cianobacteria fotosintética *Synechococcus elongatus* en una matriz de ácido hialurónico, con el objetivo de mejorar la oxigenación y acelerar la cicatrización de heridas isquémicas asociadas a la enfermedad arterial periférica. La generación de los geles basado en la combinación de ácido hialurónico y cianobacterias permitió una mayor viabilidad y oxigenación tanto en estudios *in vitro*, como *in vivo*. En los ensayos *in vitro* en fibroblastos humanos, se observó que el gel fotosintético mejoró la supervivencia y migración de fibroblastos humanos en condiciones hipóxicas; mientras que, en modelos animales con heridas isquémicas, la aplicación diaria del gel bajo luz incrementó significativamente la oxigenación tisular y aceleró la cicatrización, reduciendo el área de la herida y el tiempo de curación respecto a controles, los resultados *in vivo* mostraron un menor porcentaje de procesos inflamatorios y necróticos y una mayor regeneración epidérmica [126].

Li et al. (2021) desarrollaron un hidrogel a base de carboximetilquitosano cargado con *Spirulina platensis* (gel SP), con el objetivo de tratar heridas cutáneas infectadas bajo condiciones hipóxicas. En estudios *in vitro* con células epiteliales humanas (HaCaT), el gel demostró una alta viabilidad celular y una capacidad significativa para reducir el estrés hipóxico en bajo iluminación. Para evaluar su eficacia *in vivo*, el gel fue aplicado en heridas infectadas con *Staphylococcus aureus* en el dorso de ratones BALB/c. Los animales fueron divididos en cuatro grupos: (i) control sin tratamiento, (ii) tratamiento con gel base sin *Spirulina*, (iii) tratamiento con gel SP sin iluminación, y (iv) tratamiento con gel SP + luz láser. La luz láser (660 nm) fue empleada para activar la fotosíntesis de *Spirulina*, lo que no solo aumentó la producción local de oxígeno, sino que también indujo la generación de (ROS), siendo moléculas altamente reactivas que pueden destruir bacterias mediante la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Los resultados demostraron una mejora significativa en la cicatrización de heridas en ambos grupos tratados con el gel SP, incluso en ausencia de luz. El análisis cuantitativo del área relativa de la herida a los 15 reveló valores del 13,0 % en el grupo control, 6,8 % con gel sin *Spirulina*, 2,5 % con gel SP en oscuridad, y 1,1 % con gel SP iluminado. A pesar de que la iluminación mejoró ligeramente la eficacia, no se observaron diferencias significativas entre los grupos MA-HF oscuro y claro, indicando que el efecto cicatrizante del gel SP también es independiente del estímulo de luz [127]

Los resultados demostraron una mejora significativa en la cicatrización de heridas en ambos grupos tratados con el gel SP, incluso en ausencia de luz. El análisis cuantitativo del área relativa de la herida al día 15 reveló valores del 13,0 % en el grupo control, 6,8 % con gel sin *Spirulina*, 2,5 % con gel SP en oscuridad, y 1,1 % con gel SP iluminado. A pesar de que la iluminación mejoró ligeramente la eficacia, no se observaron diferencias significativas entre los grupos MA-HF oscuro y claro, indicando que el

efecto cicatrizante del gel SP también es independiente del estímulo lumínico.

Corrales-Orovio et al. (2023) desarrollaron un estudio para determinar la estabilidad y la vida útil de los geles fotosintéticos, mediante la preservación de las microalgas inspirada en estados latentes, bajo condiciones adversas, simulando un entorno de hibernación (p.e bajas temperaturas, ausencia de luz y nutrientes), observándose la conservación de los andamios fotosintéticos durante, al menos seis semanas, sin comprometer su funcionalidad. A diferencia de la crio preservación tradicional que no es compatible con todas las cepas de microalgas, este método no requiere productos químicos tóxicos ni equipamiento complejo, lo que representa una solución más accesible para el almacenamiento y transporte de biomateriales fotosintéticos en aplicaciones biomédicas [122].

Chen et al. (2022) desarrollaron un apósito fotosintético compuesto por perlas de gel de alginato de calcio que encapsulaban *Chlorella vulgaris* y *Bacillus licheniformis*. La validación in vitro del apósito simbiótico se realizó mediante ensayos en macrófagos RAW264.7 activados con LPS, donde se evidenció un cambio del fenotipo inflamatorio M1 al reparador M2, confirmado por inmunofluorescencia y análisis de citoquinas por ELISA. En ensayos de angiogénesis con células endoteliales HUVEC cultivadas bajo hipoxia 1 %O₂, se observó un aumento en la formación de estructuras tubulares. Además, se comprobó la producción sostenida de hidrógeno durante 60 horas bajo iluminación controlada mediante un sensor de gases. El hidrógeno generado actuó como antioxidante, neutralizando las (ROS), reduciendo la inflamación crónica y favoreciendo la polarización de macrófagos, asociado a la reparación tisular. Para evaluar su eficacia terapéutica, aplicaron el apósito en heridas cutáneas crónicas en ratones diabéticos, donde observaron que el tratamiento aceleró significativamente el proceso de cicatrización, con una reducción del 50 % del tamaño de la herida en los primeros tres días y un cierre casi completo antes del día 12, sin presentar efectos adversos o respuesta inflamatorias [182].

En este sentido, se han comenzado a desarrollar biomateriales que no solo proporcionan oxígeno, sino que también actúan sobre el entorno inflamatorio y oxidativo de la herida. Un ejemplo de ello es el estudio que desarrollaron, *Kang et al. (2024)* desarrollaron un sistema terapéutico encapsulando microalgas *Hematococcus pluvialis* (HEA) vivas en un gel de GelMA convencional, con el objetivo de tratar úlceras de pie diabético y mejorar el entorno hipóxico. En este estudio in vitro realizado en fibroblastos humanos, inicialmente se aplicó una irradiación láser de alta intensidad que permitió eliminar bacterias rápidamente gracias al efecto de conversión fototérmica de las microalgas. Posteriormente, al reducir la intensidad de la luz, las microalgas comenzaron a generar oxígeno de manera continua, lo que contribuyó a mejorar la hipoxia tisular y favoreció la regeneración vascular. Además, la exposición prolongada a la luz estimuló la acumulación de astaxantina (AST) en las células de *Hematococcus*, un potente antioxidante que permitió eliminar eficazmente el exceso de (ROS) [183].

Estos avances, especialmente en el tratamiento de lesiones diabéticas donde la hipoxia prolongada limita la regeneración, abrieron la puerta a nuevos desafíos clínicos, como es presencia de infecciones severas, donde además de la disminución de oxígeno, factores como la proliferación

bacteriana y la inflamación persistente complican aún más la cicatrización. En este escenario más complejo, comenzaron a desarrollarse estrategias que integran la oxigenación local con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. En esta línea, *Zhao et al. (2022)* diseñaron un hidrogel terapéutico (PSB Gel) combinando bacterias fotosintéticas *Rhodobacter sphaeroides* con matriz extracelular (ECM) derivada de piel porcina, con el propósito de tratar heridas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y estimular la regeneración cutánea, estas fueron encapsuladas mediante centrifugación y tratamiento térmico, lo que facilitó la liberación de metabolitos antioxidantes como carotenoides y vitamina B , promoviendo la migración de fibroblastos y células endoteliales. *In vitro*, redujo un 99.9 % del MRSA en solo 10 minutos, en un modelo murino, aceleró el cierre de heridas al 90 % en 14 días favoreciendo la deposición de colágeno y reduciendo la inflamación. Las PSB actuaron como agentes fototérmicos y antiinflamatorios, mientras que la ECM ofreció soporte estructural y nutricional , evidenciando la ausencia de toxicidad , lo que lo posicionan como una alternativa prometedora a los tratamientos antibióticos convencionales [184].

Continuando con este enfoque multifuncional, que busca contrarrestar la deficiencia de oxígeno y la respuesta inflamatoria, *Chen et al. (2023)* desarrollaron un hidrogel de alginato de calcio diseñado para generar óxido nítrico (NOX) mediante la integración de la bacteria *Weissella* y la microalga *Chlorella*, aprovechando el óxido nítrico sintasa presente en *Weissella*, que cataliza la reacción entre L-arginina y oxígeno molecular para producir NO. El estudio, realizado in vivo en un modelo murino, incluyó cinco grupos experimentales: herida aguda sin diabetes (sin DM), herida crónica diabética (DM-Control), parche con *Weissella* (DM-W. cib), parche con *Chlorella* (DM-LMC) y parche combinado (DM-gel NOX). Este hidrogel permitió una liberación controlada y unidireccional de NO y oxígeno siguiendo los ritmos circadianos, lo que redujo significativamente la expresión de citocinas proinflamatorias, aliviando la inflamación crónica y mejorando la angiogénesis y regeneración tisular. Los resultados mostraron que el grupo DM-gel NOX alcanzó un 90 % de cicatrización y aceleró la angiogénesis en un 50 %, mientras que el grupo sin DM presentó una deposición de colágeno del 90 %. Por su parte, el grupo DM-LMC fue el que más favoreció la formación de tejido de granulación y también mostró la mayor liberación de oxígeno [158].

Con estos avances, las investigaciones in vivo muestran un nivel de desarrollo más sólido, no solo por su eficacia en heridas crónicas e infectadas, sino también por incorporar tecnologías que permiten que la terapia fotosintética actúe en zonas más profundas del tejido, superando las limitaciones de tratamientos anteriores. En este sentido, *Qiunya Li et al. (2025)* desarrollaron un innovador parche de microagujas neumáticas de doble capa, dirigido a la curación de heridas profundas, especialmente aquellas que afectan la capa adiposa, integrando *Spirulina platensis* y sesamina, utilizando un mecanismo de propulsión gaseosa que permite la entrega subcutánea de fármacos a profundidades superiores a 1.000 mm. Este diseño permitió que las cianobacterias, activadas por luz, produjeran oxígeno de forma continua en el sitio de la herida, mejorando el microambiente local e impulsando la liberación controlada de sesamina, para ayudar a estimular los adipocitos y aumentar la secreción de adiponectina. Los resultados en modelos murinos demostraron una aceleración significativa de la curación, reducción de la inflamación y regeneración del tejido adiposo, mostrando una estabilidad mecánica y biocompatibilidad [185].

3.1.3 Andamios impresos fotosintéticos para regeneración cutánea.

Wang et al. (2022) desarrollaron un andamio fotosintético mediante bioimpresión microfluídica in situ, utilizando una biotinta híbrida compuesta por gelatina metacrilato (GelMA) y alginato de sodio, diseñada para encapsular de forma uniforme células vivas de *Chlorella pyrenoidosa*. Esta impresión tridimensional se realizó directamente sobre las heridas cutáneas del modelo murino, generando una estructura adaptable que permitió una liberación sostenida de oxígeno bajo iluminación. En estudios in vitro, el andamio demostró capacidad para mejorar la viabilidad, proliferación, migración y formación de estructuras tubulares por células endoteliales (HUVEC) en condiciones hipóxicas simuladas. En ratones diabéticos, la aplicación directa del andamio en la zona lesionada favoreció una cicatrización acelerada, con reducción de la inflamación, aumento en la densidad capilar y regeneración más organizada del tejido dérmico, posicionándolo como una alternativa eficaz para el tratamiento de heridas crónicas con hipoxia local [186].

3.1.4 Suturas fotosintéticas para regeneración cutánea.

Centeno-Cerdas et al. (2018) desarrollaron suturas fotosintéticas utilizando hilos comerciales de sutura de colágeno que fueron recubiertos con microalgas genéticamente modificadas de *Chlamydomonas reinhardtii* para liberar oxígeno y factores de crecimiento recombinantes (VEGF, PDGF-BB o SDF-1 α) directamente en el sitio de la herida. La integración de las microalgas sobre la superficie del hilo se realizó mediante un proceso de adsorción y cultivo, asegurando una distribución homogénea y una viabilidad mantenida sin afectar la resistencia mecánica de la sutura. Para evaluar la funcionalidad del sistema, se llevaron a cabo ensayos in vitro en los que se cuantificó la producción de oxígeno mediante sensores ópticos específicos, mientras que la liberación de los factores de crecimiento recombinantes fue medida con ensayos bioquímicos, como ELISA, que permitieron confirmar una liberación estable y continua durante varios días. Además, las suturas fueron sometidas a pruebas de estrés mecánico y ciclos de congelación para verificar su estabilidad y robustez, aspectos fundamentales para su uso clínico [187].

3.1.5 Electro hilado fotosintéticos para regeneración cutánea.

Williams et al. (2024) exploraron la incorporación de *Chlamydomonas reinhardtii* en esteras fibrosas generadas por electrohilado evaluar capacidad fotosintética. Se trabajó con tres polímeros de forma independiente: policaprolactona (PCL) con diámetro de 3.2 ± 0.6 , ácido poliláctico (PLA) con diámetro de 0.8 ± 0.4 nm y acetato de celulosa (CA) con diámetro de 2.7 ± 1.5 nm. Las fibras obtenidas mediante electrospinning fueron caracterizadas por microscopía electrónica de barrido (SEM) para analizar su morfología, porosidad y distribución de tamaño. La incorporación de las microalgas realizó mediante un proceso de adsorción pasiva sumergiendo las esferas fibrosas en una suspensión de *C. reinhardtii* bajo condiciones controladas, permitiendo que las células se introdujeran en la estructura porosa. La viabilidad y funcionalidad fotosintética de las algas se evaluó hasta por siete días, confirmando su actividad mediante mediciones de oxígeno disuelto con

un sensor óptico y validando su localización mediante microscopía confocal gracias a la autofluorescencia de clorofila. El estudio no se evaluó in vitro ni in vivo, sino que se centró en demostrar que estos andamios podían mantener microalgas vivas por tiempo definido, produciendo oxígeno de forma localizada, para que puedan ser utilizadas en un futuro en apósitos inteligentes para heridas, como sistemas de liberación de oxígeno o andamios implantables en tejidos hipóxicos [121].

3.1.6 Andamios fotosintéticos para regeneración cutánea (estudios clínicos).

Estos avances no solo han demostrado su efectividad en estudios experimentales, sino que también han permitido dar el paso hacia la aplicación de estas terapias en humanos. Esto es fundamental para confirmar que los tratamientos fotosintéticos son seguros y realmente funcionan en heridas reales, especialmente cuando la hipoxia y la dificultad para la cicatrización representan un desafío. En este sentido, Obaid et al. (2021) desarrollaron un andamio implantable elaborado con *Chlamydomonas reinhardtii* vivas integradas en una matriz de colágeno y fibrina, diseñado para oxigenar regiones hipóxicas y favorecer la regeneración de heridas cutáneas. Esta propuesta, basada en resultados positivos obtenidos previamente en modelos murinos, se aplicó en ocho pacientes con heridas de espesor completo, quienes fueron monitoreados durante 90 días sin presentar reacciones inmunológicas locales ni sistémicas, inflamación o molestias significativas, lo que confirmó su biocompatibilidad y seguridad. Los andamios fueron fijados con suturas quirúrgicas, para asegurar una buena fijación sobre la herida y facilitar su integración con el tejido. Se utilizó un sistema de iluminación LED de 455 nm junto con un apósito transparente de PDMS activar el proceso fotosintético sin generar daño tisular, permitiendo una adecuada penetración de luz y drenaje del exudado. Como resultado, se logró una regeneración tisular completa, demostrando el potencial clínico de esta estrategia basada en fotosíntesis dirigida para tratar heridas complejas [188]. En seguimiento al primer caso de andamios fotosintéticos implantados en humanos descrito anteriormente por Obaid et al., (2021). Permite que Obaid et al. (2022) evaluaran los efectos a largo plazo del andamio fotosintético en una paciente femenina de 56 años, quien presentaba secuela por una escaldadura sufrida en la infancia. La principal complicación era una contractura cicatricial sobre el brazo derecho, especialmente en la región de flexión del codo, lo cual generaba una pérdida casi completa de la extensión articular, además de dolor, alteraciones sensitivas. Debido a la complejidad y tamaño del defecto, se seleccionó este caso para evaluar los resultados del andamio fotosintético a largo plazo. Tras la implantación del andamio de *Chlamydomonas reinhardtii* vivas, la aplicación de luz azul durante una semana y la posterior colocación de un injerto autólogo al día 21, se realizó un seguimiento durante 17 meses. Durante todo este tiempo, no se registraron reacciones inmunológicas adversas ni signos de inflamación crónica, y el injerto mostró una integración estable sin complicaciones. Además, la funcionalidad del brazo mejoró notablemente, recuperando la extensión completa del codo y parámetros funcionales como hidratación, pérdida transepidérmica de agua, elasticidad y flexibilidad, comparables con los de una piel sana. Este seguimiento prolongado demuestra que los andamios fotosintéticos no solo son seguros y biocompatibles en humanos, sino que también pueden favorecer una regeneración cutánea funcional [189].

Después de una primera etapa en la que los estudios combinaron pruebas *in vitro* e *in vivo* para validar la funcionalidad de los biomateriales fotosintéticos, las investigaciones continuaron con pruebas enfocadas exclusivamente en modelos *in vivo*. El objetivo fue demostrar de manera directa y bajo condiciones fisiológicas simuladas, que dichos sistemas no solo son estables dentro del organismo, sino también capaces de aliviar eficazmente la hipoxia tisular y fomentar la regeneración en situaciones más cercanos a la aplicación clínica. Estudio *in vivo* para aplicación en herida aguda y herida crónica diabética analizado en modelo murino.

El interés por contrarrestar la hipoxia en tejidos dañados mediante biomateriales fotosintéticos ha impulsado también una serie de investigaciones centradas en validar su efectividad en modelos controlados. A partir de esto, comienzan a tomar protagonismo los estudios *in vitro* e *in vivo*, que han permitido comprobar cómo estos

sistemas no solo generan oxígeno de manera sostenida, sino que también mejoran directamente procesos clave como la regeneración tisular, la angiogénesis y la reducción del estrés oxidativo.

A partir de estos resultados en lesiones agudas, los estudios comenzaron a enfocarse en situaciones más complejas, como las heridas crónicas provocadas por la diabetes, donde la hipoxia prolongada representa un obstáculo aún mayor para la cicatrización.

La integración de herramientas biotecnológicas con organismos fotosintéticos abre nuevas oportunidades para contrarrestar los efectos potencialmente letales de microambientes hipóxicos en otras patologías como el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio y el trasplante de órganos [177].

Tipo de organismo fotosintético	Biomaterial/ Andamio	Tipo de Estudio	Resultado obtenido	Referencia
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio colágeno	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos para lesiones cutáneas	Este estudio reveló una alta biocompatibilidad de las microalgas y reducción de respuesta hipóxicas en cultivo con bajo contenido de oxígeno.	[120].
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio colágeno	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos e <i>in vivo</i> para aplicaciones de lesiones cutáneas en ratón Shk-1	Producción de oxígeno localmente en tejidos hipóxicos de heridas de ratón, sin causar inflamación ni respuesta inmunológicas adversas.	[123]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> (VEGF-165 modificada)	Andamio de matriz Integra	Estudio <i>in vitro</i> en (HUVEC) e <i>in vivo</i> para aplicaciones de herida crónica diabética analizada en ratón.	Mejoró la angiogénesis y regeneración tisular gracias a la secreción de VEGF y producción local de oxígeno.	[124]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Esteras fibrosas de policaprolactona	Viabilidad y fotosíntesis en fibras electro hiladas (no <i>in vitro/in vivo</i>)	Conserva viabilidad y fotosíntesis por 7 días, mostrando potencial para liberar oxígeno en entornos hipóxicos para futuras aplicaciones cutáneas.	[121]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> modificadas genéticamente	Suturas de colágeno comercial	Estudio <i>in vitro</i> para aplicación en cicatrices quirúrgicas.	Liberación continua de oxígeno y factores de crecimiento (VEGF, PDGF-BB, SDF-1 α); viabilidad mantenida, estabilidad mecánica.	[187]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Hidrogel de alginato	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos dérmicos neonatales humanos, <i>in vivo</i> en pez cebra posteriormente en humano para la aplicación en lesiones cutáneas	Los resultados indicaron que el hidrogel permitió una administración controlada de VEGF producción de oxígeno controlada y su biocompatibilidad en humanos.	[181]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio de colágeno	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos e <i>in vivo</i> en modelo ratón para aplicación en lesión cutánea.	Las microalgas que se mantuvieron en hibernación conservaron el material y la producción de oxígeno por 6 semanas, también demostraron	[122]

			su biocompatibilidad y aumento de vascularización en ratón.	
<i>Chlorella vulgaris</i> y <i>Bacillus licheniformis</i>	Hidrogel de alginato de sodio	Estudio <i>in vivo</i> para aplicaciones de herida diabética analizada en modelo ratón	Los ensayos demostraron que al tercer día el apósito promovió la proliferación celular y aceleró la cicatrización de casi el 50 % de las heridas.	[182]
<i>Hematococcus pluvialis</i>	Gel de metacrilóilo	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos de piel humana para aplicación en úlcera de pie diabético	Disminución de la infección y producción de continua de oxígeno.	[183]
<i>Spirulina platensis</i>	Hidrogel de carboximetilquitosano	Estudio <i>in vitro</i> en células epiteliales humanas (HaCaT) en <i>in vivo</i> Ratones BALB/c / Heridas cutáneas infectadas con <i>Staphylococcus aureus</i> .	Reducción del estrés hipóxico, mejora significativa de la cicatrización incluso sin luz, obteniendo un 13 % (control) vs 1,1 % (gel SP + luz).	[127]
<i>Synechococcus elongatus</i>	Gel de ácido hialurónico	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos humanos e <i>in vivo</i> en modelo murino para aplicación de heridas isquémicas.	En ensayos <i>in vitro</i> , el gel mejoró la migración de fibroblastos humanos bajo hipoxia, mientras que, en modelos animales, la aplicación de luz diaria incrementó significativamente la oxigenación tisular y acelerando la cicatrización.	[126]
<i>Rhodobacter sphaeroides</i>	Hidrogel con ECM porcina	Estudio <i>in vitro</i> en fibroblastos e <i>in vivo</i> en modelo murino para aplicación en herida infectada.	En ensayos <i>in vitro</i> se redujo un 99.9 % del MRSA en solo 10 minutos, en un modelo murino, aceleró el cierre de heridas al 90 % en 14 días favoreciendo la deposición de colágeno y reduciendo la inflamación aumentando la producción de oxígenos en las regiones hipóxicas	[184]
<i>Weissella</i> y <i>Chlorella Vulgaris</i>	Hidrogel de alginato de calcio	Estudio <i>in vivo</i> para aplicación en herida aguda y herida crónica diabética analizado en modelo murino	En heridas agudas la deposición de colágeno aumento un 90% mientras que las heridas crónicas hubo un aumento en la producción de oxígeno y tejido de granulación, por otro lado, las aplicaciones del hidrogel de NOX ayudaron a acelerar la angiogénesis logrando un 90% de la cicatrización de la herida.	[158]
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Bioimpresión microfluidica de gelatina-metacrilóilo (GelMA) y biopolímeros de alginato	Estudio <i>in vitro</i> Células endoteliales HUVEC, <i>in vivo</i> en ratón para aplicación en herida cutánea.	Producción sostenida de oxígeno, favoreciendo la angiogénesis en heridas hipóxicas y una mayor deposición de colágeno.	[186]

Cianobacterias fotosintéticas no especificadas	Parche de microagujas neumáticas de sesamina	Estudio <i>in vivo</i> para aplicaciones de herida profunda diabética analizada en modelo murino	Producción sostenida de oxígeno, reducción de la inflamación y aceleración de la cicatrización.	[185]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio de fibrina y colágeno	Ensayo clínico en humanos para aplicación de lesiones cutáneas	Aumento de oxígeno en la región lesionada favoreciendo la regeneración y cicatrización de la piel a un 100 %.	[125]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Andamio de fibrina y colágeno	Seguimiento del ensayo clínico en humanos para aplicación de lesiones cutáneas	Sin reacciones adversas ni inflamación crónica; integración estable del injerto, recuperación funcional completa y regeneración cutánea.	[189]

Tabla 1. Aplicación cutánea de diferentes microorganismos fotosintéticos.

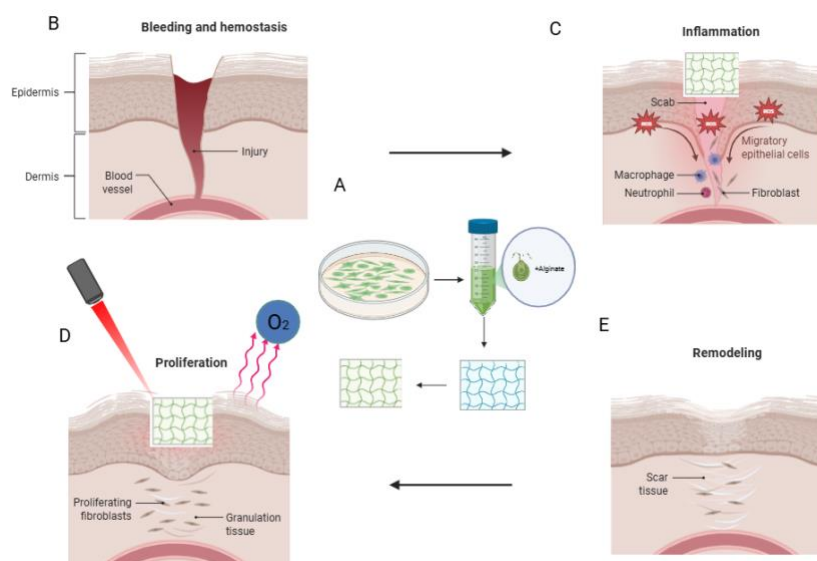


Figura 3. Aplicación de andamio fotosintético en lesiones cutáneas. (A) Proceso de preparación de andamio fotosintético mediante la incorporación de microalgas vivas en solución de alginato (B) Etapa inicial de hemostasia, donde ocurre sangrado tras la lesión de la piel, activándose la coagulación para evitar la pérdida sanguínea. (C) Aplicación del andamio fotosintético en la fase de inflamación, en donde inicia la liberación de (ROS) generadas por las células inmunes participando en la eliminación de patógenos. (D) En la etapa de proliferación, el andamio fotosintético es estimulado mediante luz, permitiendo a las microalgas generar oxígeno in situ, lo que mejora el ambiente hipóxico, estimula la proliferación de fibroblastos y la formación de tejido de granulación. (E) Finalmente, en la fase de remodelación, el tejido inmaduro es sustituido por tejido cicatricial organizado, cerrando la herida de forma funcional.

3.2 Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento terapéutico en lesiones cardiovasculares y cerebrales.

i. Andamios fotosintéticos en lesiones cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares, incluyen los infartos de miocardio, la aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca. Un factor etiológico en numerosas enfermedades cardiovasculares es la deficiencia en el suministro de oxígeno, que conlleva el riesgo de ocasionar daño irreversible sistémico [53, 56]. Por ello, la terapia fotosintética, basada en microalgas capaces de la producción de oxígeno representa una estrategia terapéutica revolucionaria y prometedora en los problemas hipóxicos cardiovasculares [190] [191].

En este contexto, *Cohen et al. (2017)* propusieron un enfoque terapéutico innovador basado en la inyección intra miocárdica de *Synechococcus elongatus*, con el objetivo de generar oxígeno localmente en tejido cardíaco isquémico mediante activación lumínica. Esta cepa unicelular, al ser expuesta a luz, es capaz de llevar a cabo fotosíntesis oxigénica, contribuyendo a la restauración de la oxigenación tisular en zonas comprometidas por hipoxia. El modelo experimental se desarrolló en ratas Wistar, a las cuales se les indujo infarto agudo de miocardio mediante oclusión permanente de la arteria descendente anterior izquierda. Tras la inducción del evento isquémico, *S. elongatus* fue inyectado directamente en el miocardio afectado y, posteriormente, los animales fueron expuestos a una fuente externa de luz fluorescente blanca colocada sobre la cavidad torácica abierta, permitiendo la activación fotosintética del microorganismo. La administración de *S. elongatus* en conjunto con la iluminación resultó en un incremento significativo de la oxigenación

miocárdica, medido mediante sondas fosforescentes. Esta bio oxigenación se asoció con una mejora en la viabilidad celular, evidenciada por una disminución en la apoptosis de cardiomiocitos, y una reducción en la acumulación de lactato, indicando una restauración parcial del metabolismo aeróbico. La actividad metabólica fue también reflejada por un aumento en la temperatura tisular, evaluado mediante termografía infrarroja.

Desde el punto de vista funcional, los animales tratados presentaron mejoras agudas en la contractilidad ventricular, manifestadas en parámetros como el aumento en la presión máxima del ventrículo izquierdo, el índice de contractilidad y el gasto cardíaco. Además, se observaron efectos cardioprotectores sostenidos, incluyendo una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, reducción de volúmenes sistólicos finales y disminución en los niveles séricos de troponina. En cuanto a la biocompatibilidad, no se evidenciaron reacciones inmunológicas adversas. Las bacterias fueron eliminadas del tejido cardíaco en menos de 24 horas y no se detectaron alteraciones significativas [190].

Por otro lado, Stapleton y cols. (2023) propusieron el desarrollo de una plataforma basada en la encapsulación de la cianobacteria *Synechococcus elongatus* en micropartículas de alginato, a través de un sistema de microfluídica, para la generación local de oxígeno en un tejido cardíaco isquémico en un modelo *in vivo*. Las microalgas encapsuladas conservaron su integridad y su capacidad fotosintética tras el proceso, como lo evidenció la producción estable de oxígeno bajo exposición lumínica. La encapsulación celular con alginato, en comparación con la administración directa, presentó una mejora significativa en la protección celular, reducción de la dispersión no deseada y aumentó la eficiencia terapéutica miocárdica. Los ensayos demostraron que la administración de *S. elongatus* encapsulada en alginato fue capaz de promover una mejora sostenida en la oxigenación del tejido miocárdico afectado. Este daño fue inducido experimentalmente mediante la oclusión temporal de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) en ratas Wistar, lo que provocó un infarto agudo de miocardio en un modelo de isquemia-reperfusión aguda y crónica. El tratamiento fue administrado directamente en el área infartada mediante inyecciones intramiocárdica, acompañadas de exposición continua a luz visible para activar la fotosíntesis. Este enfoque permitió evitar el deterioro estructural del miocardio y preservar la función cardíaca, como se evidenció en la mejora de la fracción de eyección y la relación presión-volumen tele sistólica. Además, el tratamiento no provocó respuestas inmunológicas adversas ni evidencias de toxicidad aguda, validando su biocompatibilidad para aplicaciones futuras clínicas [191].

ii. Andamios fotosintéticos en lesiones cerebrovasculares

La hipoxia cerebral constituye una de las principales causas de disfunción y daño neuronal irreversible en múltiples patologías neurológicas, tales como los accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos y exposiciones a condiciones ambientales extremas [192-194]. Dado que el cerebro vertebrado depende casi exclusivamente del metabolismo aeróbico para la generación de energía, la disminución en la disponibilidad de oxígeno compromete directamente la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica. En respuesta a esta limitación fisiológica, Özgür et al. (2021) propusieron una estrategia terapéutica

innovadora y bioinspirada, basada en el uso intracerebral de microorganismos fotosintéticos capaces de generar oxígeno *in situ* mediante estimulación lumínica externa.

El enfoque experimental consistió en la inyección transcárdica de suspensiones celulares de *Chlamydomonas reinhardtii* y *Synechocystis* sp. PCC6803 en el sistema vascular de renacuajos larvales de *Xenopus laevis*. Estas especies fotosintéticas, ampliamente utilizadas en investigación biomédica, fueron seleccionadas por su elevada eficiencia en la producción de oxígeno bajo iluminación controlada. La inyección fue realizada mediante pulsos sincronizados con la contracción cardíaca, lo que permitió una distribución homogénea de los microorganismos a través de la red vascular cerebral. La localización y acumulación en los vasos fueron confirmadas mediante microscopía confocal, utilizando isolectina fluorescente para marcar el endotelio vascular, junto con la auto fluorescencia de la clorofila.

Posteriormente, se realizaron preparaciones cefálicas semi-intactas que permitieron registrar simultáneamente los niveles de oxígeno en el IV ventrículo cerebral y la actividad eléctrica del nervio oblicuo superior como indicador funcional. En condiciones normóxicas, la iluminación dirigida de regiones cerebrales que contenían microorganismos fotosintéticos provocó un aumento significativo y reversible en la concentración de oxígeno ventricular, acompañado de un incremento paralelo en la frecuencia de disparo neuronal. Este efecto fue consistente tanto para *C. reinhardtii* como para *Synechocystis*, aunque con una cinética de producción más rápida en las cianobacterias.

Para evaluar su eficacia en condiciones hipóxicas severas, se indujo una desoxigenación ($<40 \mu\text{mol/L}$) mediante ventilación con nitrógeno, lo que suprimió por completo la actividad neuronal. Sin embargo, la posterior iluminación de cerebros previamente inyectados con microorganismos fotosintéticos permitió restablecer la actividad eléctrica del nervio en un intervalo de 15 a 20 minutos. Este restablecimiento fue más rápido y eficiente que el obtenido mediante re-oxigenación convencional con carbógeno, evidenciando una ventaja fisiológica del enfoque propuesto. Es importante resaltar que cepas foto-mutantes, carentes de fotosistema II funcional, no generaron oxígeno ni lograron restaurar la actividad neuronal, confirmando que la recuperación observada fue consecuencia directa de la fotosíntesis intracerebral [195].

En un estudio complementario, Voss et al. (2021) exploraron la capacidad de *Chlamydomonas reinhardtii* para producir oxígeno localmente en un entorno cerebral *ex vivo* avascularizado, con el objetivo de preservar la funcionalidad de tejido cortical. Utilizaron cortes sagitales de corteza cerebral de ratón sumergidos en líquido cefalorraquídeo artificial libre de magnesio, un modelo donde las demandas metabólicas dependen exclusivamente de la difusión desde el medio. A este sistema se incorporó una biomasa activa de *C. reinhardtii*, mantenida bajo iluminación constante para inducir fotosíntesis.

La evaluación electrofisiológica confirmó la conservación de la actividad funcional en los cortes corticales, sin evidencia de toxicidad celular ni alteración de la arquitectura tisular. Cabe señalar que, en experimentos preliminares, la actividad cortical cesaba al descender por debajo de los

18 mg·L⁻¹ de oxígeno, lo que subraya la importancia de una oxigenación sostenida [196].

Estos hallazgos demuestran que *C. reinhardtii*, bajo iluminación adecuada, puede generar concentraciones terapéuticas de oxígeno capaces

de sostener la viabilidad funcional de tejido cerebral aislado. Esta evidencia experimental abre nuevas perspectivas en el campo de la neuro protección, posicionando a los sistemas fotosintéticos intracerebrales como herramientas complementarias para el tratamiento de lesiones hipóxico-isquémicas cerebrales.

Tipo de organismo fotosintético	Biomaterial/ Andamio	Tipo de Estudio	Resultado obtenido	Referencia
<i>Synechococcus elongatus</i>	Inyección intramiocárdica directa	Estudio in vivo en ratas con IAM inducido	Incremento de oxigenación tisular, reducción de lactato, preservación de viabilidad celular, mejora en parámetros hemodinámicos, aumento sostenido de la fracción de eyección, disminución de troponina.	[190].
<i>Synechococcus elongatus</i>	Micropartículas de alginato	In vitro e in vivo en modelo de ratón con lesión isquémica	Reducción significativa de hipoxia y apoptosis; mejora de la función ventricular izquierda.	[191]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Suspensión celular inyectada en sistema vascular de <i>Xenopus laevis</i>	In vivo (modelo larval de renacuajo – cerebro vascularizado)	Aumento reversible de oxígeno en el IV ventrículo cerebral bajo luz; recuperación de actividad neuronal en hipoxia severa; alta eficiencia bajo iluminación.	[195]
<i>Synechocystis</i> sp. PCC6803	Suspensión celular inyectada en sistema vascular de <i>Xenopus laevis</i>	In vivo (modelo larval de renacuajo – cerebro vascularizado)	Producción más rápida de oxígeno en comparación con <i>C. reinhardtii</i> ; restauración más eficiente de la actividad neuronal en hipoxia inducida.	[195]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Biomasa libre incorporada a cortes cerebrales ex vivo sin vasculatura	Ex vivo (corteza cerebral de ratón sumergida en LCR artificial, sin aporte vascular)	Mantenimiento de actividad funcional cortical; ausencia de toxicidad; producción de O ₂ terapéutico sostenido en entornos avasculares bajo iluminación.	[196].

Tabla 2. Aplicaciones cardiacas de microorganismos fotosintéticos.

3.3 Biomateriales fotosintéticos en el tratamiento de problemas oncológicos.

Los tumores sólidos de rápido crecimiento como: carcinomas [74], gliomas [75], sarcomas [76] y melanomas [77] presentan un desafío clínico significativo debido a la aparición inevitable de regiones hipóxicas ocasionadas por el crecimiento celular descontrolado que supera la capacidad de irrigación de los vasos sanguíneos circundantes [197, 198]. Esta hipoxia intratumoral representa una barrera crítica para diversas modalidades terapéuticas, al reducir significativamente su eficacia. En particular, tanto la radioterapia (RT) como la terapia fotodinámica (TFD) dependen de la presencia de oxígeno molecular para generar (ROS), esenciales para inducir apoptosis o necrosis en las células tumorales [199, 200], por lo tanto, estrategias destinadas a revertir la hipoxia podrían representar una vía clave para aumentar la sensibilidad de los tumores a estos tratamientos.

Dado este desafío terapéutico, es crucial disponer de plataformas experimentales que permitan simular de manera realista la fisiopatología tumoral hipóxica y evaluar nuevas estrategias terapéuticas. En respuesta a esta necesidad, los modelos tridimensionales (3D) *in vitro* representan una herramienta fundamental para el estudio del crecimiento tumoral, la evaluación de la administración de fármacos y la validación de la eficacia terapéutica en condiciones que imitan el entorno fisiológico real [201].

Diversos métodos se han desarrollado para recrear arquitecturas tridimensionales que simulan el microambiente tumoral. De entre ellos, aquellos que reconstruyen con mayor fidelidad la matriz extracelular son los que mejor replican las condiciones tumorales in vivo, dada la interdependencia entre las células malignas y su matriz circundante [202].

Para implementar este enfoque, las células tumorales se encapsulan en una matriz 3D de polímeros biocompatibles como el colágeno o el alginato, donde proliferan, migran y se estratifican tridimensionalmente, simulando el comportamiento tumoral real. Estas matrices, en forma de hidrogeles naturales o sintéticos, actúan como análogos de la matriz extracelular, promoviendo adhesión celular, diferenciación y formación de estructuras multicelulares organizadas [203].

Entre las diferentes opciones de hidrogeles disponibles para este propósito, tenemos el Matrigel que ha sido ampliamente utilizado por su disponibilidad comercial y facilidad de uso. Sin embargo, presenta limitaciones relevantes como la variabilidad entre lotes y la presencia de componentes derivados de sarcomas murinos (EHS), particularmente colágeno tipo IV, lo cual compromete la reproducibilidad y la similitud con tejidos humanos, predominantemente compuestos por colágeno tipo I [204-206]. En contraste, los hidrogeles de colágeno tipo I natural se aproximan más a la matriz extracelular humana y permiten una interacción célula-matriz más representativa. Estos modelos promueven la diferenciación tumoral, migración, angiogénesis, y se caracterizan por su reproducibilidad, transparencia óptica y compatibilidad con técnicas de microscopía fluorescente [207, 208]. A su vez, suelen incorporar proteoglicanos (PG) y glicosaminoglicanos (GAG), componentes

esenciales en la regulación de procesos como proliferación, migración celular y remodelación tisular. Gracias a estos estudios se ha podido demostrar que alteraciones en la composición PG/GAG se asocian a fenotipos tumorales y progresión de diversos tipos de cáncer [209, 210]. No obstante, además de estudiar la estructura y composición del microambiente tumoral, resulta fundamental abordar activamente su disfunción fisiológica, siendo la hipoxia uno de los factores más limitantes en la respuesta terapéutica.

Debido a esta problemática uno de los enfoques más prometedores consiste en la re-oxigenación activa del microambiente tumoral, lo que puede contrarrestar la resistencia celular inducida por hipoxia y mejorar significativamente los resultados terapéuticos [211, 212]. En este contexto, diversas investigaciones han explorado la generación in situ de oxígeno en el sitio tumoral utilizando nano transportadores diseñados para liberar oxígeno de forma controlada dentro de las regiones hipóxicas [213]. No obstante, la implementación clínica de esta estrategia enfrenta serias limitaciones, principalmente debido a la baja tasa de acumulación tumoral de estos sistemas: menos del 2% de la dosis intravenosa administrada logra alcanzar el tumor, mientras que la mayor parte es captada por el sistema fagocítico mononuclear (SFM) en órganos como el hígado y el bazo [214]. Esta biodistribución desfavorable no solo disminuye la eficacia terapéutica, sino que también incrementa el riesgo de toxicidad sistémica, restringiendo su viabilidad clínica [215, 216]. En este contexto, surge una alternativa prometedora: el uso de microorganismos fotosintéticos, como cianobacterias y algas, capaces de generar oxígeno de forma controlada, sostenida y biológicamente compatible en entornos hipóxicos mediante fotosíntesis.

Una aplicación concreta de esta estrategia fue desarrollada por *Holmes et al.*, (2022) en este estudio se evaluó la interacción entre la microalga *Chlamydomonas reinhardtii* y la línea celular de melanoma humano C32, en modelos bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Inicialmente, en cultivo 2D, se observó una reducción significativa del área cubierta por células tumorales en presencia de microalgas, junto con cambios en la morfología celular, evidenciados por una mayor organización del citoesqueleto de actina y un aumento de la coherencia direccional, lo que sugiere un fenotipo migratorio. La actividad mitocondrial de las células C32 disminuyó en cocultivo, sin aumentos significativos en la muerte celular, lo que indica un efecto inhibitorio no citotóxico. Simultáneamente, la viabilidad de las microalgas fue superior en cocultivo que, en monocultivo, lo cual respalda una buena biocompatibilidad entre ambos tipos celulares.

Posteriormente, diseñaron un modelo tumoral tridimensional utilizando un andamio de colágeno-GAG. Las células C32 mostraron un patrón de distribución celular heterogéneo, con formación de microestructuras tumorales y adhesión directa al andamio. Tras la incorporación de *C. reinhardtii*, las microalgas se distribuyeron homogéneamente y establecieron contacto físico con las células tumorales, evidenciado mediante microscopía electrónica y LCSM. A nivel funcional, los cocultivos presentaron una menor actividad metabólica y una mayor expresión de Ki-67, lo que indica una posible estimulación proliferativa. Finalmente, los análisis oxigráficos demostraron que las microalgas eran capaces de producir oxígeno de forma fotosintética suficiente para suplir

e incluso exceder las demandas metabólicas del tumor en condiciones hipóxicas, confirmando el potencial terapéutico del modelo fotosintético en el contexto oncológico [217]

En el caso específico del osteosarcoma el tumor óseo primario más común en adolescentes las terapias tradicionales como la resección quirúrgica, la quimioterapia y la radioterapia presentan serias limitaciones, incluyendo defectos óseos postquirúrgicos críticos, resistencia a fármacos y efectos colaterales severos [218]. Ante esta problemática, las terapias combinadas que integren eliminación tumoral y regeneración ósea constituyen una necesidad urgente en medicina oncológica y regenerativa.

Recientemente, *Chao He et al.*, (2021) ha diseñado una plataforma terapéutica multifuncional que integra cianobacterias fotosensibles modificadas con el fotosensibilizador clorina e6 (Ce6), denominadas CeCyano, incorporadas en un andamio poroso de CaCO₃-PCL impreso en 3D [219]. Este sistema, activado por irradiación con láser de 660 nm, aprovecha el metabolismo fotosintético de las cianobacterias para generar oxígeno in situ, el cual a su vez activa la Ce6 para producir oxígeno singlete (¹O₂), una especie reactiva altamente citotóxica que desencadena la muerte de células tumorales a través de mecanismos dependientes de ROS.

El proceso de fabricación de esta plataforma terapéutica se divide en tres etapas: (i) modificación química del Ce6 mediante conjugación con NH₂-PEG-NH₂ para formar Ce6-NH₂; (ii) incorporación de Ce6-NH₂ a cianobacterias vivas para generar CeCyano, capaces de realizar fotosíntesis y activar fotodinámicamente el Ce6; y (iii) encapsulación de CeCyano en un andamio de CaCO₃-PCL impreso en 3D, optimizado para soporte estructural y biocompatibilidad celular [169].

Ensayos transcriptómicos (RNA-seq) revelaron que la terapia basada en andamios CaPC inhibe la proliferación tumoral e induce citotoxicidad mediada por estrés oxidativo, tanto in vitro como en modelos animales [220] [221]. Paralelamente, el oxígeno excedente generado por fotosíntesis estimula la regeneración ósea postquirúrgica al mejorar la diferenciación osteogénica y la actividad celular local. La degradación progresiva del andamio libera CaCO₃, que contribuye a la mineralización y reconstrucción del tejido óseo afectado [219, 222, 223]. Esta estrategia representa una nueva generación de plataformas terapéuticas integradas con doble funcionalidad: eliminación eficiente del tumor en condiciones hipóxicas y restauración activa del hueso dañado. Su diseño modular, activación por una única fuente de luz y producción endógena de oxígeno la posicionan como una de las propuestas más avanzadas en el campo de las terapias oncológicas autótrofas y la medicina regenerativa.

Entre los más grandes obstáculos para aplicar esta terapia se encuentra el rechazo inmunológico y el fallecimiento temprano de los microorganismos, tomando en cuenta esto la modificación de superficies ha abierto nuevas oportunidades en el ámbito de la biomedicina, particularmente en el diseño de terapias celulares avanzadas y sistemas de administración inteligente [142]. Esta técnica resulta fundamental para ampliar el uso de microalgas en aplicaciones relacionadas con la regeneración y reparación de tejidos, ya que permite mejorar su biocompatibilidad, estabilidad y capacidad de direccionamiento in vivo.

Actualmente, los métodos de modificación superficial de microalgas se clasifican en dos grandes grupos: el recubrimiento con membranas celulares y la integración de nanomateriales magnéticos. En el primer caso, las membranas de origen biológico obtenidas de células como eritrocitos, plaquetas, macrófagos o incluso células tumorales se utilizan para recubrir la superficie de las microalgas mediante procesos físicos como agitación, sonicación o extrusión mecánica. Este "camuflaje celular" conserva proteínas y polisacáridos nativos de la membrana, lo cual protege a las microalgas del sistema inmunitario y mejora su tiempo de circulación en el organismo [224].

Cada tipo de membrana aporta propiedades específicas: las membranas de eritrocitos prolongan la estabilidad en sangre [225]; las membranas de plaquetas permiten evadir el aclaramiento inmune y dirigirse activamente a tejidos dañados o tumores [226] [227]; las membranas de macrófagos facilitan el direccionamiento a zonas inflamadas o tumorales [228]; mientras que las membranas de células tumorales promueven un reconocimiento homólogo, permitiendo que las microalgas se dirijan de forma selectiva al tumor original [229, 230].

Un ejemplo destacado de modificación de superficie en microalgas es el estudio de *Qiao et al. (2020)*, quienes desarrollaron un biomaterial híbrido denominado RBCM-Algae al recubrir células vivas de *Chlorella vulgaris* con membranas de glóbulos rojos (RBCM) en modelos ortotópicos de cáncer de mama en ratones *Balb/c*. Esta estrategia se basó en técnicas físicas como la agitación para fusionar las membranas celulares con la superficie de las microalgas, preservando los componentes estructurales clave como glicoproteínas, lípidos y polisacáridos específicos del eritrocito. Entre estos, el ácido siálico y otros marcadores de "autocompatibilidad" jugaron un papel central en evitar la depuración inmunitaria tras la administración sistémica.

Los ensayos in vivo revelaron que las microalgas recubiertas con RBCM mostraron una biodistribución significativamente mayor hacia el tejido tumoral, en comparación con microalgas no modificadas, debido a su capacidad para evadir el reconocimiento inmune y prolongar el tiempo de circulación en sangre. Además, estas microalgas conservaban su viabilidad fotosintética, permitiendo la generación localizada de oxígeno en el microambiente tumoral hipóxico, lo cual resultó en una potenciación efectiva de la terapia fotodinámica (PDT) al aumentar la producción de (ROS) bajo irradiación lumínica [231].

Siguiendo estos principios *Chen et al., (2024)* diseñaron un sistema terapéutico multifuncional basado en el nanofármaco HIL@Z/P/H con capacidad de auto oxigenación para tratar eficazmente tumores residuales postquirúrgicos y promover la cicatrización de heridas. El microorganismo utilizado fue la cianobacteria *Synechococcus elongatus* PCC 7942, seleccionada por su elevada producción de O₂ bajo irradiación de 635 nm. Estas cianobacterias fueron integradas en un andamio hidrogel de alginato de sodio reticulado con CaCl₂, junto con el nanofármaco HIL@Z. El nanofármaco HIL@Z fue fabricado mediante un método de autoensamblaje en un solo recipiente, formando un núcleo de ZIF-8 dopado con ICG (un fotosensibilizador) y L-arginina, seguido de un recubrimiento externo con ácido hialurónico (HA) para direccionamiento

tumoral específico. Esta construcción permite una liberación controlada sensible al pH y respuesta específica al entorno ácido tumoral. Los resultados demostraron una mejora significativa en la oxigenación tumoral, reducción de la señalización hipóxica HIF-1 α /MMP-9, y una eficacia antitumoral sinérgica inducida por estrés nitrosativo. In vitro, se alcanzó un 81% de apoptosis en células B16F10 tras irradiación dual (635 nm y 808 nm). In vivo, el grupo tratado con HIL@Z/P/H+Rojo+NIR mostró una tasa de supervivencia del 80%, inhibición completa de la metástasis y cierre de heridas de piel de hasta 99% al día 12. Además, las EV secretadas por PCC 7942 potenciaron la angiogénesis [232].

Otro caso particularmente desafiante es el melanoma maligno que representa la forma más agresiva de cáncer de piel, caracterizándose por su alta capacidad invasiva y su elevado potencial metastásico [233, 234]. La escisión quirúrgica continúa siendo el tratamiento estándar; sin embargo, los márgenes quirúrgicos convencionales suelen ser insuficientes para erradicar completamente el tejido tumoral, lo que conlleva que aproximadamente el 80 % de los pacientes experimenten recurrencia o metástasis posterior a la cirugía [235]. A esto se suman los desafíos asociados con la regeneración de grandes áreas de piel, donde los defectos resultantes de la escisión suelen evolucionar a heridas crónicas, requiriendo intervenciones eficaces que aceleren su cicatrización y reduzcan el dolor posoperatorio, mejorando así la calidad de vida del paciente [236].

Tomando en cuenta esta problemática *Jia et al., (2024)* desarrollaron un parche de micro agujas (MN) fotosintético vivo, denominado MA/CM@MN, para aplicaciones terapéuticas posquirúrgicas en melanoma y regeneración cutánea. El sistema consiste en una base de hidrogel compuesta por ácido hialurónico metacrilado (HAMA) cargada con microalgas vivas (*Chlorella pyrenoidosa*, MA), y puntas cónicas de 900 μ m fabricadas con una mezcla de HAMA y PEGDA, cargadas con nanopartículas de melanina (CM) extraídas de tinta de sepia de grado alimenticio.

La técnica de fabricación se basó en replicación de plantilla y fotopolimerización UV, lo que permitió una compartimentación funcional entre las secciones fotosintética (base) y fototérmica (punta). Los parches MA/CM@MN mantuvieron la viabilidad proliferativa de MA, generando oxígeno de forma continua bajo iluminación LED, lo cual permitió aliviar significativamente la hipoxia en fibroblastos humanos (HSF) cultivados en condiciones de 1% O₂.

En modelos murinos con resección tumoral incompleta, el tratamiento con MA/CM@MN + NIR no solo inhibió eficazmente la recurrencia tumoral local, sino que también promovió una cicatrización tisular alineada. La expresión de marcadores como Ki67, TUNEL y HIF-1 α mostró reducción en proliferación, aumento en apoptosis y mejoría significativa del microambiente hipóxico, respectivamente [237]. Este sistema muestra un alto potencial en terapias combinadas contra melanoma, con efecto dual antitumoral y regenerativo.

Este trabajo demuestra que la ingeniería de membranas celulares puede transformar microorganismos fotosintéticos simples en plataformas terapéuticas inteligentes, capaces de navegación pasiva, evasión inmune

y activación terapéutica específica, abriendo nuevas vías para el tratamiento de tumores resistentes a hipoxia.

Tipo de organismo fotosintético	Biomaterial/ Andamio	Tipo de Estudio	Resultado obtenido	Referencia
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Cocultivo en colágeno-GAG	<i>In vitro</i> (melanoma C32, cultivos 2D/3D)	Reducción tumoral no citotóxica, producción de O ₂ fotosintético, estimulación proliferativa, alta biocompatibilidad	[168]
<i>Cianobacterias CeCyano (con Ce6)</i>	Andamio CaCO ₃ -PCL impreso en 3D	<i>In vitro e in vivo</i> (osteosarcoma)	Producción de ¹ O ₂ , inhibición tumoral y regeneración ósea, liberación de Ca ²⁺ para mineralización	[169]
<i>Chlorella vulgaris</i>	Modificación superficial con membranas RBCM	<i>In vitro e in vivo</i> (cáncer de mama, ratones BALB/c)	Camuflaje inmune, mejor biodistribución, producción de O ₂ en hipoxia tumoral, mejora de PDT	[170]
<i>Synechococcus elongatus</i>	Hidrogel con HIL@Z/P/H	<i>In vitro e in vivo</i> (tumores residuales y heridas)	Auto oxigenación, inhibición de HIF-1α/MMP-9, 81% de apoptosis <i>in vitro</i> , angiogénesis y regeneración	[238]
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Parche MA/CM@MN (HAMA-PEGDA)	<i>In vitro e in vivo</i> (melanoma postquirúrgico)	Foto termia + fotosíntesis, alivio de hipoxia, 89% de muerte tumoral, promoción de cicatrización	[237]

Tabla 3. Estudios recientes que emplean microalgas o cianobacterias modificadas en diferentes plataformas para tratar tumores sólidos y promover la regeneración tisular.

En conjunto, los estudios expuestos en la **Tabla 3** evidencian el notable progreso alcanzado en el desarrollo de plataformas fotosintéticas multifuncionales para aplicaciones oncológicas. La capacidad de los microorganismos fotosintéticos modificados para generar oxígeno *in situ*, modular el microambiente hipóxico, inducir apoptosis tumoral y, simultáneamente, favorecer la regeneración tisular, consolida su papel como herramientas terapéuticas emergentes en la medicina de precisión. El uso de membranas celulares, andamios bioactivos y sistemas híbridos ha potenciado sus propiedades de camuflaje, direccionamiento pasivo y activación controlada, permitiendo no solo una acción antitumoral eficaz, sino también una intervención regenerativa posquirúrgica.

4. Metodología de revisión bibliográfica

Con el propósito de establecer un estado del arte sólido el uso de andamios fotosintéticos en el tratamiento de enfermedades asociadas a la hipoxia tisular, se llevó a cabo una revisión bibliográfica sistemática estructurada. Esta metodología permitió identificar las tendencias actuales, las aplicaciones clínicas emergentes y los desafíos tecnológicos en el campo de la bioingeniería basada en organismos fotosintéticos. El proceso se desarrolló conforme a los siguientes pasos:

4.1. Selección de bases de datos

Para asegurar una cobertura exhaustiva y representativa de la literatura científica relevante, se consultaron las principales bases de datos

biomédicas y multidisciplinarias, incluyendo PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. La elección de estas plataformas se fundamentó en su reconocimiento internacional y en su capacidad de indexar investigaciones de alto impacto.

4.2. Estrategia de búsqueda

Se diseñaron estrategias de búsqueda combinando términos clave en idioma inglés, alineados con los ejes temáticos del estudio. Entre los descriptores utilizados se encuentran: tissue engineering, oxygen therapy, photosynthetic system, tissue hypoxia, photosynthetic biomaterials. Dichos términos fueron combinados mediante operadores booleanos (AND y OR) con el objetivo de maximizar la capacidad de búsqueda, teniendo como resultado más de 100,000 artículos.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron publicaciones científicas comprendidas entre los años 2013 y 2024 que cumplieran con al menos uno de los siguientes criterios: estudios sobre los efectos fisiológicos del oxígeno a nivel celular y molecular, investigaciones experimentales sobre la integración de microalgas o cianobacterias en biomateriales aplicados a modelos biomédicos, ensayos in vitro, in vivo o en humanos relacionados con sistemas fotosintéticos en ingeniería tisular. Se excluyeron aquellos trabajos que no presentaran, datos experimentales, artículos de opinión y estudios duplicados.

4.4. Proceso de evaluación y selección de estudios

Los artículos fueron inicialmente filtrados mediante la revisión de títulos y resúmenes para identificar aquellos potencialmente relevantes. Los documentos seleccionados fueron evaluados a texto completo, considerando los siguientes aspectos: Metodología del estudio, Aplicación biomédica específica (piel, pulmón, corazón o tumor).

4.6. Extracción y síntesis de datos

De cada estudio seleccionado se extrajeron variables clave tales como: Tipo de organismo fotosintético utilizado (microalgas, cianobacterias, cloroplastos aislados), Aplicación terapéutica y órgano diana, Modelo experimental (in vitro, in vivo, ensayos clínicos), Tipo de biomaterial (andamio, hidrogel, parche, apósito, sutura), Resultados obtenidos (producción de oxígeno, angiogénesis, respuesta inmunológica, regeneración tisular, integración funcional). La información fue organizada en tablas comparativas según el modelo experimental y el tipo de aplicación biomédica.

Danto como resultado un total de 248 artículos citados.

5. Discusión.

La hipoxia representa un desafío fisiopatológico central en diferentes enfermedades crónicas y agudas, incluyendo heridas cutáneas, enfermedades cardiovasculares, pulmonares y diversos tipos de cáncer [53]. Esta condición compromete la homeostasis celular al reducir la disponibilidad de oxígeno, lo cual limita procesos esenciales como la producción de ATP, la angiogénesis, la remodelación tisular y la respuesta inmunológica. A pesar de los avances en terapias de oxigenación como la oxigenoterapia hiperbárica (TOHB), perfluorocarbonos (PFC) y hemoglobina artificial (HBOC), estas estrategias presentan limitaciones en cuanto a su eficacia localizada, toxicidad potencial, y complejidad de implementación, lo que ha motivado la búsqueda de alternativas más sostenibles y específicas [94, 95] [103-105] [110].

En esta revisión evaluamos el potencial terapéutico de los andamios fotosintéticos basados en organismos autótrofos como estrategia innovadora para mejorar la oxigenación en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por hipoxia.

A pesar de los avances en estrategias de oxigenación, como la (TOHB), los (PFCs) y la (HBOCs), estos métodos presentan limitaciones significativas. Entre ellas se encuentran su efecto transitorio, toxicidad potencial, costos elevados, y dificultades de administración localizada [93] [103-105, 110]. Además, estos sistemas operan de forma pasiva y dependiente del entorno, lo que impide una oxigenación sostenida y localizada en los tejidos isquémicos.

Por ello, en los últimos años ha surgido un creciente interés por el desarrollo de estrategias bioinspiradas y sostenibles que permitan superar los retos asociados a la hipoxia. En este contexto, los andamios fotosintéticos basados en organismos autótrofos como microalgas y cianobacterias se postulan como una alternativa terapéutica innovadora. Estos sistemas, al aprovechar la fotosíntesis para generar oxígeno in situ de forma controlada y biocompatible, ofrecen el potencial de restaurar los niveles de oxigenación local en entornos hipóxicos, promoviendo así la regeneración tisular y mejorando la eficacia de otras terapias coadyuvantes.

Los microorganismos fotosintéticos han adquirido un papel relevante dentro de la ingeniería y regeneración de tejidos, un campo en el que la capacidad regenerativa de los biomateriales se ve frecuentemente restringida por la falta de oxígeno [239-241].

Los datos recopilados demuestran el avance significativo que han tenido los biomateriales fotosintéticos en la medicina regenerativa [239-241]. La integración de microorganismos como *Chlorella*, *Synechococcus elongatus*, *Haematococcus*, *Spirulina* y *Diatomeas* en distintos tipos de andamios y matrices biomiméticas ha dado lugar a sistemas multifuncionales con capacidad para generar oxígeno, ejercer actividad fotosintética, liberar fármacos de forma controlada y estimular la regeneración celular de manera localizada [242].

En el ámbito cardiovascular, múltiples estudios han evidenciado que la fotosíntesis asistida por microalgas puede contrarrestar eficazmente los efectos de la hipoxia miocárdica [56]. Por ejemplo, la

incorporación de *Synechococcus elongatus* en micropartículas de alginato ha demostrado mejorar la función ventricular izquierda y disminuir la hipoxia tisular en modelos de lesión isquémica. Estos hallazgos respaldan el uso terapéutico de organismos fotosintéticos en enfermedades cardíacas, una de las áreas más difíciles de tratar con estrategias convencionales [190].

En el sistema osteomuscular, la aplicación de andamios compuestos como CS/PCL/BP/PDA@Ag, así como plataformas híbridas que combinan *Haematococcus* con óxido de manganeso, ha permitido una estrategia dual: ablación fototérmica de tumores óseos y promoción simultánea de regeneración ósea. Este enfoque resulta particularmente prometedor para el tratamiento del osteosarcoma, especialmente en casos de resección quirúrgica incompleta.

Desde la perspectiva cutánea, las heridas crónicas, particularmente aquellas asociadas a diabetes mellitus, representan un campo ideal para la aplicación de terapias fotosintéticas [41]. Estos tejidos suelen presentar zonas hipóxicas persistentes debido a la disfunción vascular, la inflamación crónica y la colonización bacteriana, lo que dificulta el proceso de cicatrización. En este contexto, la incorporación de microalgas como *Chlamydomonas reinhardtii*, *Spirulina platensis*, *Haematococcus* o cianobacterias como *Synechococcus elongatus* en hidrogeles, fibras poliméricas y apósitos, ha dado origen a materiales bioactivos que generan oxígeno, eliminan (ROS) y favorecen la angiogénesis, la epitelización y la reducción del estrés oxidativo [117, 118].

Estudios como los de Hopfner et al. (2014) [120] y Williams et al. (2024) [121] demostraron que los andamios fotosintéticos no solo son viables in vitro, sino que también promueven la adhesión y proliferación celular en estudios in vivo. Por su parte, investigaciones más recientes como las de Kang et al. (2024) y Chen et al. (2023) han logrado combinar funciones fototérmicas, antioxidantes y antiinflamatorias en un mismo sistema, utilizando componentes como la astaxantina o el óxido nítrico [158]. La eficacia in vivo ha sido respaldada por trabajos como los de Schenck et al. (2015) y Corrales-Orovio et al. (2022), que demostraron la implantación funcional y estable de estos andamios en modelos murinos. Asimismo, el ensayo clínico de Obaid et al. (2021) marcó un hito al confirmar por primera vez la seguridad y efectividad de este enfoque terapéutico en pacientes humanos [188].

En conjunto, estas investigaciones consolidan a los biomateriales fotosintéticos como una estrategia avanzada, segura y eficaz para restaurar la homeostasis en heridas hipóxicas, superando algunas de las limitaciones de terapias convencionales como la oxigenoterapia hiperbárica o los apósitos convencionales.

En el campo de la oncología, el microambiente tumoral hipóxico representa una de las principales barreras terapéuticas en tumores sólidos, ya que limita la eficacia de tratamientos convencionales como la quimioterapia y la radioterapia, además de favorecer la evasión inmunológica, la angiogénesis aberrante y la progresión metastásica [84, 85] [84, 86]. En este contexto, las plataformas fotosintéticas han surgido como herramientas disruptivas capaces de revertir localmente

la hipoxia tumoral y modular el entorno biológico de forma precisa y sostenida.

Diversos estudios han mostrado que microalgas como *Chlorella pyrenoidosa* o *Chlorella vulgaris*, encapsuladas en andamios o funcionalizadas con membranas celulares, pueden generar oxígeno in situ en regiones profundas del tumor [170]. Este aporte permite restaurar la presión parcial de oxígeno, aumentar la eficacia de terapias ROS-dependientes y mejorar la penetración de fármacos. Por ejemplo, Jia et al. (2024) documentaron la inhibición de recurrencia tumoral local y una mejor cicatrización posquirúrgica mediante una plataforma híbrida que combinaba generación de oxígeno con ablación fototérmica.

Además del efecto reoxigenante, estas plataformas han mostrado una importante función inmunomoduladora. Al mejorar la oxigenación del tumor, se facilita la infiltración de linfocitos T y se revierte parcialmente la inmunosupresión inducida por hipoxia [243]. Esta capacidad convierte a los biomateriales fotosintéticos en aliados estratégicos de terapias inmunológicas como los inhibidores de PD-1/PD-L1. El estudio de Qiao et al. (2020) reforzó esta visión al demostrar que *C. vulgaris* recubierta con membranas eritrocitarias mantenía la producción de oxígeno en circulación y mejoraba la eficacia de tratamientos quimioterapéuticos en modelos murinos de cáncer de mama.

En todos los escenarios analizados, se destacan propiedades comunes: una alta tolerancia inmunológica incluso con aplicaciones repetidas, capacidad sostenida de generación de oxígeno localizada y una excelente biocompatibilidad. A esto se suman ventajas prácticas como la sostenibilidad en el cultivo de microalgas, la facilidad para modificar genéticamente los organismos fotosintéticos y la escalabilidad técnica de los biomateriales desarrollados.

Sin embargo, también se han identificado limitaciones importantes que deben abordarse si se busca la transición a aplicaciones clínicas a gran escala. La necesidad de luz externa para activar la fotosíntesis sigue siendo un obstáculo, especialmente en tejidos profundos o con poca iluminación. A esto se suma la variabilidad en la formulación de biomateriales, la limitada vida útil de los organismos vivos implantados y el número limitado de estudios clínicos en humanos, más allá del caso específico con *C. reinhardtii*.

A pesar de estas limitaciones, los resultados son alentadores. Las terapias autótrofas presentan un alto grado de adaptabilidad: pueden personalizarse según el tipo de lesión, el entorno fisiológico o la necesidad terapéutica. Además, su combinación con técnicas emergentes como la Bioimpresión, la modificación genética o la encapsulación inteligente las convierte en candidatas ideales para terapias de nueva generación.

Esta revisión no solo resume el estado actual de la terapia fotosintética autotrófica, sino que también sienta las bases para su proyección futura como una estrategia biomédica innovadora con amplias implicaciones clínicas y tecnológicas. A partir del análisis multidimensional de las plataformas disponibles, se identifican oportunidades concretas para expandir su aplicación clínica.

Por un lado, se visualiza una evolución hacia dispositivos terapéuticos más sofisticados, como cápsulas fotosintéticas inhalables para tratar fibrosis pulmonar o sistemas intravenosos funcionalizados para tratar hipoxia inducida por metahemoglobinemia. Por otro lado, los datos disponibles constituyen un marco sólido para el diseño de investigaciones preclínicas y ensayos clínicos rigurosos en enfermedades donde la hipoxia es un factor limitante, como el cáncer, la isquemia cardíaca o lesiones cutáneas.

Entre los retos principales para la aplicación clínica de estos sistemas, es el tiempo de vida útil de los materiales vivos. Para abordar esta problemática, Corrales-Orovio et al, (2023) desarrolló una estrategia de preservación inspirada en la hibernación celular con estudios *in vivo* en modelos murinos aprovechando la capacidad natural de *C. reinhardtii* para entrar en estados latentes bajo condiciones adversas, en este estudio se diseñó un protocolo que simula un entorno de hibernación que conlleva: bajas temperaturas, ausencia de luz y nutrientes, permitiendo conservar andamios fotosintéticos durante al menos seis semanas sin comprometer su funcionalidad [122]. Estos enfoques abrieron nuevas posibilidades para investigaciones que combinan tecnología biomédica con procesos biológicos, como la fotosíntesis, en busca de soluciones más sostenibles y funcionales.

Este trabajo aspira a ser una plataforma de referencia para el diseño de nuevas investigaciones y dispositivos clínicos. Al organizar la información por tipo de organismo, aplicación y mecanismo terapéutico, se establece una base conceptual clara para el avance del campo. Aunque la terapia fotosintética aún se encuentra en expansión, cuenta con el potencial científico y tecnológico necesario para convertirse en una herramienta central en la medicina regenerativa y oncológica del futuro.

6. Conclusión.

La presente revisión pone en evidencia el potencial transformador de la terapia fotosintética en la medicina moderna, especialmente frente a las limitaciones impuestas por los microambientes hipóxicos en diversas patologías. La integración de microorganismos fotosintéticos como *Chlamydomonas reinhardtii*, *Synechococcus elongatus*, *Haematococcus*, *Spirulina* y *Chlorella* en andamios biomiméticos ha permitido desarrollar sistemas multifuncionales capaces de generar oxígeno *in situ*, modular el estrés oxidativo, promover la angiogénesis, y, en algunos casos, ejercer efectos antitumorales o antimicrobianos.

Los resultados recopilados en estudios *in vitro*, modelos animales y ensayos clínicos preliminares demuestran que estos biomateriales no solo presentan alta biocompatibilidad y estabilidad funcional, sino que ofrecen ventajas claras frente a terapias convencionales, como la oxigenoterapia hiperbárica o los apósitos pasivos. En tejidos cutáneos, cardíacos, óseos y tumorales, las plataformas fotosintéticas han mostrado eficacia para mejorar la regeneración tisular, reducir la inflamación y aumentar la eficacia de terapias complementarias como la quimioterapia o inmunoterapia. Además de su funcionalidad terapéutica, estas plataformas destacan por su sostenibilidad, posibilidad de ingeniería genética, y escalabilidad técnica, lo que las posiciona como candidatas ideales para su desarrollo clínico. El camino hacia la implementación en humanos ya ha sido iniciado con resultados prometedores, pero aún requiere estudios longitudinales, estandarización regulatoria y validaciones clínicas más amplias. En síntesis, los andamios fotosintéticos representan una estrategia biomédica innovadora con capacidad para redefinir el tratamiento de enfermedades donde el oxígeno es un recurso terapéutico crítico. Su versatilidad, eficacia y perfil de seguridad los convierten en una de las herramientas más prometedoras dentro de la medicina regenerativa y personalizada. La continuidad en la investigación interdisciplinaria será clave para convertir esta biotecnología emergente en una realidad clínica de amplio impacto.

ANEXOS

Tipo de organismo fotosintético	Clasificación	Fotosistema	Foto pigmento	Ventaja	Desventaja	Referencia
<i>Chlorella vulgaris</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	<i>Chlorella</i> tiene altos niveles de antioxidantes y puede promover la regeneración tisular al eliminar especies (ROS).	La pared celular de <i>Chlorella</i> es notablemente robusta, lo que impide la descomposición enzimática eficiente en el tracto digestivo humano y, por lo tanto, restringe la absorción de nutrientes.	[135,136] [137] [138], [131] [139]

<i>Chlorella sorokina</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	Tolera temperaturas elevadas, hasta 42 °C y presenta una rápida reproducción.	Sensibilidad al estrés de temperatura y luz: bajo temperaturas menores a 20 °C.	[244] [138] [139]
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	Presenta una eficiencia fotosintética operando de manera óptima hasta los 38 °C.	Experimenta un desbalance en la distribución y utilización de la energía luminosa a temperaturas de 41 °C.	[138, 245] [139]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Microalga	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, carotenoides	Reducen la hipoxia tisular, con buena seguridad en animales y pacientes humanos.	Es sensible a cambios ambientales, por lo que puede afectar su eficiencia en condiciones no controladas.	[246], [247], [248], [125], [139] [138]
<i>Spirulina Plantesis</i>	Cianobacteria	Tilacoides citoplasmáticos	Ficocianina, aloficocianina y clorofila a.	La presencia de canales de agua y estructuras porosas de conexión en la membrana celular facilita la entrada fluida de fármacos de moléculas pequeñas en la membrana.	Las funciones biológicas de las microalgas naturales pueden verse limitadas por la depuración inmunitaria y la capacidad de la luz para penetrar los tejidos humanos.	[140], [141], [142], [132]
<i>Synechococcus elongatus</i>	Cianobacteria	Tilacoides citoplasmáticos	Clorofila a, ficocianina, aloficocianina, ficoeritrina.	Tiene una capacidad de supervivencia en condiciones extremas de luz y temperatura	Requiere de continua iluminación y su crecimiento es relativamente lento.	[147], [148].
<i>Haematococcus pluvialis</i>	Cianobacteria	Cloroplasto	Clorofila a, clorofila b, astaxantina.	Acumula astaxantina como carotenóide secundario, que protege los fotosistemas ante estrés lumínico elevado, radiación UV y ROS	Su cultivo y extracción de astaxantina son costosos, lo que limita su producción a gran escala.	[149] [150]

Tabla 1. Tipo de organismos fotosintéticos más utilizados en la terapia autotrófica.

Tipo de organismo fotosintético	Órgano/ Tejido	Modelo	Método de aplicación	Resultados principales	Ref.
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Pulmón	In vitro	Dispositivo	Generación de O ₂ y eliminación de CO ₂ a más de un 50%	[154]
<i>Chlorella sorokiniana</i>	Islotes pancreáticos	In vitro - in vivo	Microcápsulas	Supervivencia de islotes superior a perfusión normóxica.	[156]
<i>Chlorella vulgaris</i>	Páncreas completo	In vivo	Apósito	Mantenimiento de viabilidad, función insulínica 3 h sin perfusión y mejor control glucémico vs el frío.	[157]
<i>Synechococcus elongatus</i>	Corazón	In vivo	Inyección	Recuperación de oxigenación tisular y mejora de función ventricular sin toxicidad ni respuesta inmune adversa	[190]
<i>Chlorella vulgaris</i>	Mama	In vivo	Inyección	Aumento de los niveles de oxígeno en sangre y disminución tumoral.	[231]

Tabla 2. Aplicaciones históricas de organismos fotosintéticos en el soporte, restauración de órganos y tejidos.

7. Referencias.

- West, J.B., *The strange history of atmospheric oxygen*. *Physiol Rep*, 2022. **10**(6): p. e15214.
- Sánchez-Baracaldo, P. and T. Cardona, *On the origin of oxygenic photosynthesis and Cyanobacteria*. *New Phytol*, 2020. **225**(4): p. 1440–1446.
- Holloway-Phillips, M., *Photosynthetic Oxygen Production: New Method Brings to Light Forgotten Flux*. *Plant Physiol*, 2018. **177**(1): p. 7–9.
- Häder, D.P., *Photosynthesis in Plants and Algae*. *Anticancer Res*, 2022. **42**(10): p. 5035–5041.
- Maréchal, E., *How Did Thylakoids Emerge in Cyanobacteria, and How Were the Primary Chloroplast and Chromatophore Acquired?* *Methods Mol Biol*, 2024. **2776**: p. 3–20.
- Liberton, M., et al., *Insights into the complex 3-D architecture of thylakoid membranes in unicellular cyanobacterium *Cyanothece* sp. ATCC 51142*. *Plant Signal Behav*, 2011. **6**(4): p. 566–9.
- He, Y., Q. Chang, and F. Lu, *Oxygen-releasing biomaterials for chronic wounds breathing: From theoretical mechanism to application prospect*. *Materials Today Bio*, 2023. **20**: p. 100687.
- Mao, J., Q. Zheng, and L. Jin, *Physiological function of the dynamic oxygen signaling pathway at the maternal-fetal interface*. *Journal of Reproductive Immunology*, 2022. **151**: p. 103626.
- Chen, Z., et al., *Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes*. *J Cell Physiol*, 2018. **233**(4): p. 2839–2849.
- Della Rocca, Y., et al., *Hypoxia: molecular pathophysiological mechanisms in human diseases*. *J Physiol Biochem*, 2022. **78**(4): p. 739–752.
- Wang, X., et al., *Role of hypoxia-inducible factor-1α in autophagic cell death in microglial cells induced by hypoxia*. *Mol Med Rep*, 2017. **15**(4): p. 2097–2105.
- Chen, Z., et al., *Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes*. *Journal of cellular physiology*, 2018. **233**(4): p. 2839–2849.
- Vaupel, P. and G. Multhoff, *Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding*. *The Journal of physiology*, 2021. **599**(6): p. 1745–1757.
- Zaarour, R.F., et al., *Role of Hypoxia-Mediated Autophagy in Tumor Cell Death and Survival*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(3).
- Sen, C.K., *Wound healing essentials: Let there be oxygen*. *Wound Repair and Regeneration*, 2009. **17**(1): p. 1–18.
- Semenza, G.L., *Hypoxia-Inducible Factor 1 and Cardiovascular Disease*. *Annual Review of Physiology*, 2014. **76**(Volume 76, 2014): p. 39–56.
- Hanumegowda, C. and M.E. Mohan, *Hypoxia Inducible Factor-1α in Pulmonary Fibrosis: A Promising Therapeutic Target*. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 2025. **7**(2): p. 27–31.
- Thapa, R., et al., *Hypoxia-inducible factor and cellular senescence in pulmonary aging and disease*. *Biogerontology*, 2025. **26**(2): p. 64.
- Vaupel, P., A. Mayer, and M. Höckel, *Tumor hypoxia and malignant progression*, in *Methods in enzymology*. 2004, Elsevier. p. 335–354.
- Khavkin, J. and D.A. Ellis, *Aging skin: histology, physiology, and pathology*. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 2011. **19**(2): p. 229–234.
- Grillon, C., et al., *News on microenvironmental physioxia to revisit skin cell targeting approaches*. *Experimental dermatology*, 2012. **21**(10): p. 723–728.
- Wang, W., C. Winlove, and C. Michel, *Oxygen partial pressure in outer layers of skin of human finger nail folds*. *The Journal of physiology*, 2003. **549**(3): p. 855–863.
- Hopf, H.W. and M.D. Rollins, *Wounds: an overview of the role of oxygen*. *Antioxid Redox Signal*, 2007. **9**(8): p. 1183–92.
- Tandara, A.A. and T.A. Mustoe, *Oxygen in wound healing--more than a nutrient*. *World J Surg*, 2004. **28**(3): p. 294–300.
- Görlach, A., et al., *Oxidative stress and expression of p22phox are involved in the up-regulation of tissue factor in vascular smooth muscle cells in response to activated platelets*. *Faseb j*, 2000. **14**(11): p. 1518–28.
- Gurtner, G.C., et al., *Wound repair and regeneration*. *Nature*, 2008. **453**(7193): p. 314–21.
- Gottrup, F., *Oxygen in wound healing and infection*. *World J Surg*, 2004. **28**(3): p. 312–5.
- Clark, I.A., W.B. Cowden, and N.H. Hunt, *Free radical-induced pathology*. *Med Res Rev*, 1985. **5**(3): p. 297–332.
- Sen, C.K., *Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants*. *Biochem Pharmacol*, 1998. **55**(11): p. 1747–58.
- Sen, C.K. and S. Roy, *Redox signals in wound healing*. *Biochim Biophys Acta*, 2008. **1780**(11): p. 1348–61.

31. O'Toole, E.A., et al., Hypoxia increases human keratinocyte motility on connective tissue. *J Clin Invest*, 1997. **100**(11): p. 2881–91.
32. Cohen, I.K., R.F. Diegelmann, and W.J. Lindblad, Wound healing : biochemical & clinical aspects. 1992, Philadelphia: Saunders.
33. Hopf, H.W., et al., Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen*, 2005. **13**(6): p. 558–64.
34. Wang, X., et al., FLIP inhibits endothelial cell apoptosis during hyperoxia by suppressing Bax. *Free Radic Biol Med*, 2007. **42**(10): p. 1599–609.
35. Wrobel, L.K., et al., Contractility of single human dermal myofibroblasts and fibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2002. **52**(2): p. 82–90.
36. Tomasek, J.J., et al., Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002. **3**(5): p. 349–63.
37. Thangarajah, H., et al., The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(32): p. 13505–10.
38. Thangarajah, H., et al., HIF-1 α dysfunction in diabetes. *Cell Cycle*, 2010. **9**(1): p. 75–9.
39. Botusan, I.R., et al., Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(49): p. 19426–31.
40. Babior, B.M., Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). *N Engl J Med*, 1978. **298**(13): p. 721–5.
41. Bezold, V., et al., Glycation of macrophages induces expression of pro-inflammatory cytokines and reduces phagocytic efficiency. *Aging (Albany NY)*, 2019. **11**(14): p. 5258–5275.
42. Zhou, Z., et al., Snail-inspired AFG/GelMA hydrogel accelerates diabetic wound healing via inflammatory cytokines suppression and macrophage polarization. *Biomaterials*, 2023. **299**: p. 122141.
43. Liu, J., et al., Nickel-Based Metal-Organic Frameworks Promote Diabetic Wound Healing via Scavenging Reactive Oxygen Species and Enhancing Angiogenesis. *Small*, 2024. **20**(10): p. 2305076.
44. Darby, I.A. and T.D. Hewitson, Hypoxia in tissue repair and fibrosis. *Cell Tissue Res*, 2016. **365**(3): p. 553–62.
45. Malone, M. and G. Schultz, Challenges in the diagnosis and management of wound infection. *Br J Dermatol*, 2022. **187**(2): p. 159–166.
46. Bhutta, B.S., F. Alghoula, and I. Berim, Hypoxia, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
47. Christenson, S.A., et al., Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2022. **399**(10342): p. 2227–2242.
48. Barnes, P.J., et al., Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2015. **1**: p. 15076.
49. Agustí, A. and J.C. Hogg, Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2019. **381**(13): p. 1248–1256.
50. Barnes, P.J., Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)*, 2017. **131**(13): p. 1541–1558.
51. Weissmann, N., Hypoxia-driven mechanisms in lung biology and disease: a new review series of the ERS Lung Science Conference. *Eur Respir J*, 2008. **31**(4): p. 697–8.
52. Doenst, T., T.D. Nguyen, and E.D. Abel, Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation research*, 2013. **113**(6): p. 709–724.
53. Liu, M., et al., Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1. *Front Physiol*, 2020. **11**: p. 774.
54. Chen, L., A. Endler, and F. Shibasaki, Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors. *Exp Mol Med*, 2009. **41**(12): p. 849–57.
55. Nakazawa, M.S., B. Keith, and M.C. Simon, Oxygen availability and metabolic adaptations. *Nat Rev Cancer*, 2016. **16**(10): p. 663–73.
56. Hofmann, R. and S.K. James, Routine Oxygen Supplementation in Acute Cardiovascular Disease: The End of a Paradigm? *Circulation*, 2018. **137**(4): p. 320–322.
57. Leancă, S.A., et al., Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life (Basel)*, 2022. **12**(8).
58. Semenza, G.L., Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. *Annu Rev Physiol*, 2014. **76**: p. 39–56.
59. Zauner, A., et al., Brain oxygenation and energy metabolism: part I—biological function and pathophysiology. *Neurosurgery*, 2002. **51**(2): p. 289–302.
60. Marin-Caballeros, A., et al., Monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂) en la hipoxia cerebral: aproximación diagnóstica y terapéutica. *Medicina intensiva*, 2008. **32**(2): p. 81–90.
61. Hochachka, P., et al., The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1994. **14**(4): p. 671–679.
62. Rodrigo, J., et al., The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005. **39**(1): p. 26–50.
63. Malle, C., et al., Working memory impairment in pilots exposed to acute hypobaric hypoxia. *Aviation, space, and environmental medicine*, 2013. **84**(8): p. 773–779.
64. Verma, K., et al., Kynurenines Dynamics in the Periphery and Central Nervous System Steers Behavioral Deficits in Rats under Hypobaric Hypoxia. *ACS Chem Neurosci*, 2024. **15**(6): p. 1084–1095.
65. Hours, C.M., S. Gil, and P. Gressens, Molecular and Cellular Insights: A Focus on Glycans and the HNK1 Epitope in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(20).
66. Priel, A., et al., Electrical recordings from dendritic spines of adult mouse hippocampus and effect of the actin cytoskeleton. *Front Mol Neurosci*, 2022. **15**: p. 769725.
67. Gao, Q.S., et al., Brief inhalation of sevoflurane can reduce glial scar formation after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Neural Regen Res*, 2021. **16**(6): p. 1052–1061.
68. Taylor, K.R., et al., Glioma synapses recruit mechanisms of adaptive plasticity. *Nature*, 2023. **623**(7986): p. 366–374.
69. Merino-Serrais, P., et al., Structural changes of CA1 pyramidal neurons after stroke in the contralesional hippocampus. *Brain Pathol*, 2024. **34**(3): p. e13222.
70. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. **144**(5): p. 646–74.
71. Papp-Szabó, E., P.D. Josephy, and B.L. Coomber, Microenvironmental influences on mutagenesis in mammary epithelial cells. *International journal of cancer*, 2005. **116**(5): p. 679–685.
72. Reynolds, T.Y., S. Rockwell, and P.M. Glazer, Genetic instability induced by the tumor microenvironment. *Cancer research*, 1996. **56**(24): p. 5754–5757.

73. Li, C.-Y., et al., Persistent genetic instability in cancer cells induced by non-DNA-damaging stress exposures. *Cancer research*, 2001. **61**(2): p. 428–432.
74. Höckel, M., et al., Oxygenation of carcinomas of the uterine cervix: evaluation by computerized O₂ tension measurements. *Cancer research*, 1991. **51**(22): p. 6098–6102.
75. Hsieh, C.-H., et al., Cycling hypoxia increases U87 glioma cell radioresistance via ROS induced higher and long-term HIF-1 signal transduction activity. *Oncology reports*, 2010. **24**(6): p. 1629–1636.
76. Kilic-Eren, M., T. Boylu, and V. Tabor, Targeting PI3K/Akt represses Hypoxia inducible factor-1 α activation and sensitizes Rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma cells for apoptosis. *Cancer cell international*, 2013. **13**(1): p. 36.
77. Brurberg, K.G., et al., Tumor-line specific pO₂ fluctuations in human melanoma xenografts. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2004. **58**(2): p. 403–409.
78. Muz, B., et al., The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia (Auckl)*, 2015. **3**: p. 83–92.
79. Bristow, R.G. and R.P. Hill, Hypoxia and metabolism: Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nature Reviews Cancer*, 2008. **8**(3).
80. Beckers, C., M. Pruschy, and I. Vetrugno, Tumor hypoxia and radiotherapy: A major driver of resistance even for novel radiotherapy modalities. *Semin Cancer Biol*, 2024. **98**: p. 19–30.
81. Wan, Y., et al., Conquering the Hypoxia Limitation for Photodynamic Therapy. *Adv Mater*, 2021. **33**(48): p. e2103978.
82. Höckel, M., et al., Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer research*, 1996. **56**(19): p. 4509–4515.
83. Brizel, D.M., et al., Tumor oxygenation predicts for the likelihood of distant metastases in human soft tissue sarcoma. *Cancer research*, 1996. **56**(5): p. 941–943.
84. Vito, A., N. El-Sayes, and K. Mossman, Hypoxia-driven immune escape in the tumor microenvironment. *Cells*, 2020. **9**(4): p. 992.
85. Brown, J.M. and W.R. Wilson, Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*, 2004. **4**(6): p. 437–447.
86. Hatfield, S.M., et al., Immunological mechanisms of the antitumor effects of supplemental oxygenation. *Science translational medicine*, 2015. **7**(277): p. 277ra30–277ra30.
87. Zhao, T., et al., Inhibition of HIF-1 α by PX-478 enhances the anti-tumor effect of gemcitabine by inducing immunogenic cell death in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2014. **6**(4): p. 2250.
88. Hatfield, S., et al., Mechanistic justifications of systemic therapeutic oxygenation of tumors to weaken the hypoxia inducible factor 1 α -mediated immunosuppression. *Hypoxia and Cancer Metastasis*, 2019: p. 113–121.
89. Chen, L., A. Endler, and F. Shibasaki, Hypoxia and angiogenesis: regulation of hypoxia-inducible factors via novel binding factors. *Experimental & molecular medicine*, 2009. **41**(12): p. 849–857.
90. Heyboer, M., 3rd, et al., Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017. **6**(6): p. 210–224.
91. Ward, K.R., et al., Chemical oxygen generation. *Respir Care*, 2013. **58**(1): p. 184–95.
92. Chandra, P.K., et al., Peroxide-based oxygen generating topical wound dressing for enhancing healing of dermal wounds. *Wound Repair Regen*, 2015. **23**(6): p. 830–41.
93. Ortega, J.S., et al., Photosynthetic microorganisms for the oxygenation of advanced 3D bioprinted tissues. *Acta biomaterialia*, 2023. **165**: p. 180–196.
94. Kaur, S., et al., 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*, 2012. **28**(1): p. 70–5.
95. Eskes, A.M., et al., Hyperbaric Oxygen Therapy: Solution for Difficult to Heal Acute Wounds? Systematic Review. *World Journal of Surgery*, 2011. **35**(3): p. 2014.
96. Lam, G., et al., Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence. *Adv Skin Wound Care*, 2017. **30**(4): p. 181–190.
97. Johnston, B.R., et al., The Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Wounds and Diabetic Foot Ulcers. *R I Med J* (2013), 2016. **99**(2): p. 26–9.
98. Gurdol, F., et al., Collagen synthesis, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in diabetic subjects undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Physiol Res*, 2010. **59**(3): p. 423–429.
99. Moreira, D.A.C.D.L., J. Oliveira-Pinto, and A. Mansilha, The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials on limb amputation and ulcer healing. *Int Angiol*, 2022. **41**(1): p. 63–73.
100. Nik Hisamuddin, N.A.R., et al., Use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in chronic diabetic wound - A randomised trial. *Med J Malaysia*, 2019. **74**(5): p. 418–424.
101. Plafki, C., et al., Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med*, 2000. **71**(2): p. 119–24.
102. Frykberg, R.G., Topical Wound Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Medicina (Kaunas)*, 2021. **57**(9).
103. Alayash, A.I., Blood substitutes: why haven't we been more successful? *Trends in Biotechnology*, 2014. **32**(4): p. 177–185.
104. Centis, V., P. Proulx, and P. Vermette, PEGylated liposomes encapsulating human hemoglobin enhance oxygen transfer and cell proliferation while decreasing cell hypoxia in fibrin. *Biochemical Engineering Journal*, 2011. **55**(3): p. 162–168.
105. Cooper, C.E., et al., Engineering hemoglobin to enable homogenous PEGylation without modifying protein functionality. *Biomaterials Science*, 2020. **8**(14): p. 3896–3906.
106. Wijekoon, A., N. Fountas-Davis, and N.D. Leipzig, Fluorinated methacrylamide chitosan hydrogel systems as adaptable oxygen carriers for wound healing. *Acta Biomaterialia*, 2013. **9**(3): p. 5653–5664.
107. Seifu, D.G., T.T. Isimjan, and K. Mequanint, Tissue engineering scaffolds containing embedded fluorinated-zeolite oxygen vectors. *Acta Biomaterialia*, 2011. **7**(10): p. 3670–3678.
108. Polonchuk, L. and C. Gentile, Current state and future of 3D bioprinted models for cardio-vascular research and drug development. *ADMET and DMPK*, 2021. **9**(4): p. 231–242.
109. Suvarnapathaki, S., et al., Generation of cell-laden hydrogel microspheres using 3D printing-enabled microfluidics. *Journal of Materials Research*, 2018. **33**(14): p. 2012–2018.
110. Matsuhira, T. and H. Sakai, Artificial oxygen carriers, from nanometer- to micrometer-sized particles, made of hemoglobin

- composites substituting for red blood cells. *Particuology*, 2022. **64**: p. 43–55.
111. Cao, M., et al., Hemoglobin-Based Oxygen Carriers: Potential Applications in Solid Organ Preservation. *Frontiers in Pharmacology*, 2021. **Volume 12 - 2021**.
112. Winslow, R.M., Blood substitutes. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000. **40**(3): p. 131–42.
113. Haney, C.R., P.W. Buehler, and A. Gulati, Purification and chemical modifications of hemoglobin in developing hemoglobin based oxygen carriers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000. **40**(3): p. 153–69.
114. Jahr, J.S., et al., Blood substitutes and oxygen therapeutics: an overview and current status. *American journal of therapeutics*, 2002. **9**(5): p. 437–443.
115. Sen Gupta, A., Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules. *Shock*, 2019. **52**(1S): p. 70–83.
116. Page, T.C., et al., Oxygen transport by erythrocyte/hemoglobin solution mixtures in an in vitro capillary as a model of hemoglobin-based oxygen carrier performance. *Microvasc Res*, 1998. **55**(1): p. 54–64.
117. Garg, V., et al., Artificial photosynthetic reaction center with a coumarin-based antenna system. *J Phys Chem B*, 2013. **117**(38): p. 11299–308.
118. Chávez, M.N., et al., Photosymbiosis for Biomedical Applications. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020. **8**: p. 577204.
119. Dogutan, D.K. and D.G. Nocera, Artificial Photosynthesis at Efficiencies Greatly Exceeding That of Natural Photosynthesis. *Acc Chem Res*, 2019. **52**(11): p. 3143–3148.
120. Hopfner, U., et al., Development of photosynthetic biomaterials for in vitro tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 2014. **10**(6): p. 2712–2717.
121. Williams, L., et al., Generation of photosynthetic biomaterials by loading electrospun fibres with the green microalgae, *Chlamydomonas reinhardtii*. *Next Materials*, 2025. **7**: p. 100359.
122. Corrales-Orovio, R., et al., Development of a Hibernation-Inspired Preservation Strategy to Enhance the Clinical Translation of Photosynthetic Biomaterials. *Advanced Therapeutics*, 2023. **6**(12): p. 2300299.
123. Schenck, T.L., et al., Photosynthetic biomaterials: A pathway towards autotrophic tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 2015. **15**: p. 39–47.
124. Chávez, M.N., et al., Towards autotrophic tissue engineering: Photosynthetic gene therapy for regeneration. *Biomaterials*, 2016. **75**: p. 25–36.
125. Obaid, M.L., et al., A First in Human Trial Implanting Microalgae Shows Safety of Photosynthetic Therapy for the Effective Treatment of Full Thickness Skin Wounds. *Frontiers in Medicine*, 2021. **Volume 8 - 2021**.
126. Zhu, Y., et al., A novel photosynthetic biologic topical gel for enhanced localized hyperoxygenation augments wound healing in peripheral artery disease. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 10028.
127. Li, W., et al., A Bioactive Living Hydrogel: Photosynthetic Bacteria Mediated Hypoxia Elimination and Bacteria-Killing to Promote Infected Wound Healing. *Advanced Therapeutics*, 2021. **4**(1): p. 2000107.
128. Yu, Z., et al., Research Progresses on the Physiological and Pharmacological Benefits of Microalgae-Derived Biomolecules. *Foods*, 2022. **11**(18).
129. Morais Junior, W.G., et al., Microalgae for biotechnological applications: Cultivation, harvesting and biomass processing. *Aquaculture*, 2020. **528**: p. 735562.
130. Shchelik, I.S., S. Sieber, and K. Gademann, Green Algae as a Drug Delivery System for the Controlled Release of Antibiotics. *Chemistry*, 2020. **26**(70): p. 16644–16648.
131. Kowallik, U. and W. Kowallik, [Enhancement of respiration by light in photosynthesizing chlorella and its dependence on the wavelength of light]. *Planta*, 1968. **84**(2): p. 141–57.
132. Gómez-Lojero, C., et al., The phycobilisomes of the cyanobacterium *Arthrospira* (*Spirulina*) *maxima*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 1997. **29**(10): p. 1191–1205.
133. Agarwal, A., et al., Exploring the Role of Carbon-Based Nanomaterials in Microalgae for the Sustainable Production of Bioactive Compounds and Beyond. *ACS Omega*, 2022. **7**(26): p. 22061–22072.
134. Möglich, A., et al., Structure and function of plant photoreceptors. *Annu Rev Plant Biol*, 2010. **61**: p. 21–47.
135. Zhao, W., et al., A mild extraction and separation procedure of polysaccharide, lipid, chlorophyll and protein from *Chlorella* spp. *Renewable Energy*, 2018. **118**: p. 701–708.
136. Napolitano, G., et al., *Chlorella sorokiniana* Dietary Supplementation Increases Antioxidant Capacities and Reduces Ros Release in Mitochondria of Hyperthyroid Rat Liver. *Antioxidants* (Basel), 2020. **9**(9).
137. Lopes, P.A., D. Coelho, and J.A.M. Prates, Testimony on a successful lab protocol to disrupt *Chlorella vulgaris* microalga cell wall. *PLoS One*, 2022. **17**(5): p. e0268565.
138. Wild, A., H.O. Zickler, and H. Grahl, [Further studies on the variability of the photosynthetic unit]. *Planta*, 1971. **97**(3): p. 208–23.
139. Zhu, T., et al., Transcriptomic and Metabolomic Analysis Reveal the Effects of Light Quality on the Growth and Lipid Biosynthesis in *Chlorella pyrenoidosa*. *Biomolecules*, 2024. **14**(9).
140. Wu, Q., et al., The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of *Spirulina*: an overview. *Arch Toxicol*, 2016. **90**(8): p. 1817–40.
141. Zhong, D., et al., Orally deliverable strategy based on microalgal biomass for intestinal disease treatment. *Sci Adv*, 2021. **7**(48): p. eabi9265.
142. Liu, S., et al., Processed microalgae: green gold for tissue regeneration and repair. *Theranostics*, 2024. **14**(13): p. 5235–5261.
143. Pietrzykowska, M., et al., The light-harvesting chlorophyll a/b binding proteins Lhcb1 and Lhcb2 play complementary roles during state transitions in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2014. **26**(9): p. 3646–60.
144. Faure, H., et al., [Carotenoids: I. Metabolism and physiology]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 1999. **57**(2): p. 169–83.
145. Glazer, A.N., Light guides. Directional energy transfer in a photosynthetic antenna. *J Biol Chem*, 1989. **264**(1): p. 1–4.
146. MacColl, R., Cyanobacterial phycobilisomes. *J Struct Biol*, 1998. **124**(2-3): p. 311–34.
147. Jian-Fei, S., S. Meng-Hui, and Z. Xiao-Nan, Response surface optimization of light conditions for organic matter accumulation in two different shapes of *Arthrospira platensis*. *Front Nutr*, 2022. **9**: p. 1047685.
148. Milia, M., et al., Influence of Different Light Sources on the Biochemical Composition of *Arthrospira* spp. Grown in Model Systems. *Foods*, 2022. **11**(3).
149. Shah, M.M., et al., Astaxanthin-Producing Green Microalga *Haematococcus pluvialis*: From Single Cell to High Value Commercial Products. *Front Plant Sci*, 2016. **7**: p. 531.

150. Mularczyk, M., I. Michalak, and K. Marycz, Astaxanthin and other Nutrients from *Haematococcus pluvialis*-Multifunctional Applications. *Mar Drugs*, 2020. **18**(9).
151. Priestley, J. and W. Hey, XIX. Observations on different kinds of air. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 1772. **62**(0): p. 147–264.
152. Boerema, I., et al., [Life without blood]. *Ned Tijdschr Geneeskde*, 1960. **104**: p. 949–54.
153. Klein, J., et al., Transperitoneal oxygenation with fluorocarbons. *Anesth Analg*, 1986. **65**(7): p. 734–8.
154. Basu, S., et al., Feasibility studies for a photosynthetic artificial lung. *ASAIO J.*, 1994. **40**(3): p. M743–M746.
155. Basu-Dutt, S., et al., Feasibility of a photosynthetic artificial lung. *ASAIO J.*, 1997. **43**(4): p. 279–283.
156. Bloch, K., et al., Photosynthetic oxygen generator for bioartificial pancreas. *Tissue Eng*, 2006. **12**(2): p. 337–44.
157. Yamaoka, I., et al., Organ preservation using a photosynthetic solution. *Transplant Res*, 2012. **1**(1): p. 2.
158. Chen, H.-H., et al., Two-Pronged Microbe Delivery of Nitric Oxide and Oxygen for Diabetic Wound Healing. *Nano letters*, 2023. **23**(12): p. 5595–5602.
159. Stapleton, L.M., et al., Microfluidic encapsulation of photosynthetic cyanobacteria in hydrogel microparticles augments oxygen delivery to rescue ischemic myocardium. *Journal of bioscience and bioengineering*, 2023. **135**(6): p. 493–499.
160. Cohen, J.E., et al., An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart. *Science advances*, 2017. **3**(6): p. e1603078.
161. Ejike, C.E., et al., Big things, small packages: an update on microalgae as sustainable sources of nutraceutical peptides for promoting cardiovascular health. *Global Challenges*, 2023. **7**(5): p. 2200162.
162. Zhang, F., et al., Nanoparticle-modified microrobots for in vivo antibiotic delivery to treat acute bacterial pneumonia. *Nature materials*, 2022. **21**(11): p. 1324–1332.
163. Hwang, Y.-H., et al., Suppression effect of astaxanthin on osteoclast formation in vitro and bone loss in vivo. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. **19**(3): p. 912.
164. Borciani, G., et al., Co-culture systems of osteoblasts and osteoclasts: Simulating in vitro bone remodeling in regenerative approaches. *Acta biomaterialia*, 2020. **108**: p. 22–45.
165. El-Baz, F.K., et al., *Haematococcus pluvialis* ameliorates bone loss in experimentally-induced osteoporosis in rats via the regulation of OPG/RANKL pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019. **116**: p. 109017.
166. Balci Yuce, H., et al., Investigation of the effect of astaxanthin on alveolar bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 2018. **53**(1): p. 131–138.
167. Barua, E., et al., Characterization of mechanical and micro-architectural properties of porous hydroxyapatite bone scaffold using green microalgae as binder. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 2019. **44**(9): p. 7707–7722.
168. Holmes, C., et al., Towards an In Vitro 3D Model for Photosynthetic Cancer Treatment: A Study of Microalgae and Tumor Cell Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022. **23**(21): p. 13550.
169. He, C., et al., Photosynthetic oxygen-self-generated 3D-printing microbial scaffold enhances osteosarcoma elimination and prompts bone regeneration. *Nano Today*, 2021. **41**: p. 101297.
170. Qiao, Y., et al., Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cancer. *Science Advances*, 2020. **6**(21): p. eaba5996.
171. Vornoli, A., et al., In Vitro Characterization of Antioxidant, Antibacterial and Antimutagenic Activities of the Green Microalga *Ettlia pseudoalveolaris*. *Antioxidants (Basel)*, 2023. **12**(6).
172. Coulombier, N., T. Jauffrais, and N. Lebouvier, Antioxidant Compounds from Microalgae: A Review. *Mar Drugs*, 2021. **19**(10).
173. Rojas, V., et al., Cyanobacteria and Eukaryotic Microalgae as Emerging Sources of Antibacterial Peptides. *Molecules*, 2020. **25**(24).
174. Gupta, S., et al., Dynamic Role of Oxygen in Wound Healing: A Microbial, Immunological, and Biochemical Perspective. *Arch Razi Inst*, 2022. **77**(2): p. 513–523.
175. Ahluwalia, A. and A.S. Tarnawski, Critical role of hypoxia sensor--HIF-1 α in VEGF gene activation. Implications for angiogenesis and tissue injury healing. *Curr Med Chem*, 2012. **19**(1): p. 90–7.
176. Han, X., L.S. Ju, and J. Irudayaraj, Oxygenated Wound Dressings for Hypoxia Mitigation and Enhanced Wound Healing. *Mol Pharm*, 2023. **20**(7): p. 3338–3355.
177. Chávez, M.N., et al., Photosymbiosis for Biomedical Applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020. **Volume 8 - 2020**.
178. Pandian, N., et al., Roadmap of algal autotrophic tissue engineering in the avenue of regenerative wound therapy. *Materials Advances*, 2024. **5**(19): p. 7516–7533.
179. Schenck, T.L., et al., Photosynthetic biomaterials: a pathway towards autotrophic tissue engineering. *Acta Biomater*, 2015. **15**: p. 39–47.
180. Agarwal, T., M. Costantini, and T.K. Maiti, Recent advances in tissue engineering and anticancer modalities with photosynthetic microorganisms as potent oxygen generators. *Biomedical Engineering Advances*, 2021. **1**: p. 100005.
181. Corrales Orovio, R., et al., Development of a Photosynthetic Hydrogel as Potential Wound Dressing for the Local Delivery of Oxygen and Bioactive Molecules. *Acta Biomaterialia*, 2022. **155**.
182. Chen, H., et al., Symbiotic Algae-Bacteria Dressing for Producing Hydrogen to Accelerate Diabetic Wound Healing. *Nano Lett*, 2022. **22**(1): p. 229–237.
183. Kang, Y., et al., Programmed microalgae-gel promotes chronic wound healing in diabetes. *Nat Commun*, 2024. **15**(1): p. 1042.
184. Zhao, E., et al., Engineering a photosynthetic bacteria-incorporated hydrogel for infected wound healing. *Acta Biomaterialia*, 2022. **140**: p. 302–313.
185. Li, Q., et al., Photosynthesis pneumatic patch promoted deep-wound healing. *Cell Biomaterials*, 2025: p. 100047.
186. Wang, X., et al., Living Chinese Herbal Scaffolds from Microfluidic Bioprinting for Wound Healing. *Research (Wash D C)*, 2023. **6**: p. 0138.
187. Centeno-Cerdas, C., et al., Development of photosynthetic sutures for the local delivery of oxygen and recombinant growth factors in wounds. *Acta Biomaterialia*, 2018. **81**: p. 184–194.
188. Obaid, M.L., 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)*, 2021. **8**: p. 772324.
189. Obaid, M.L., et al., Case report: Long-term follow-up of a large full-thickness skin defect treated with a photosynthetic scaffold

- for dermal regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022. **Volume 10 - 2022**.
190. Cohen, J.E., et al., An innovative biologic system for photon-powered myocardium in the ischemic heart. *Sci Adv*, 2017. **3**(6): p. e1603078.
191. Stapleton, L.M., et al., Microfluidic encapsulation of photosynthetic cyanobacteria in hydrogel microparticles augments oxygen delivery to rescue ischemic myocardium. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2023. **135**(6): p. 493–499.
192. Semenza, G.L., HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 2000. **88**(4): p. 1474–1480.
193. Werner, C. and K. Engelhard, Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, 2007. **99**(1): p. 4–9.
194. Godoy, D.A., et al., "THE MANTLE" bundle for minimizing cerebral hypoxia in severe traumatic brain injury. *Crit Care*, 2023. **27**(1): p. 13.
195. Özugur, S., et al., Green oxygen power plants in the brain rescue neuronal activity. *iScience*, 2021. **24**(10).
196. Voss, L.J., M. Plouviez, and N. Whittle, Microalgae-based photosynthetic strategy for oxygenating avascularised mouse brain tissue – An in vitro proof of concept study. *Brain Research*, 2021. **1768**: p. 147585.
197. Bertout, J.A., S.A. Patel, and M.C. Simon, The impact of O₂ availability on human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2008. **8**(12): p. 967–975.
198. West, J.B., Physiological effects of chronic hypoxia. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(20): p. 1965–1971.
199. Barker, H.E., et al., The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature Reviews Cancer*, 2015. **15**(7): p. 409–425.
200. Schaue, D. and W.H. McBride, Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 2015. **12**(9): p. 527–540.
201. Atat, O.E., et al., 3D modeling in cancer studies. *Hum Cell*, 2022. **35**(1): p. 23–36.
202. Pape, J., M. Emberton, and U. Cheema, 3D Cancer Models: The Need for a Complex Stroma, Compartmentalization and Stiffness. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021. **9**: p. 660502.
203. Habanjar, O., et al., 3D Cell Culture Systems: Tumor Application, Advantages, and Disadvantages. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(22).
204. Vukicevic, S., et al., Identification of multiple active growth factors in basement membrane Matrigel suggests caution in interpretation of cellular activity related to extracellular matrix components. *Exp Cell Res*, 1992. **202**(1): p. 1–8.
205. Talbot, N.C. and T.J. Caperna, Proteome array identification of bioactive soluble proteins/peptides in Matrigel: relevance to stem cell responses. *Cytotechnology*, 2015. **67**(5): p. 873–83.
206. Seibel, M.J., S.P. Robins, and J.P. Bilezikian, Dynamics of bone and cartilage metabolism: principles and clinical applications. 2006: Elsevier.
207. Fang, M., et al., Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biology*, 2014. **35**: p. 2871–2882.
208. Giussani, M., et al. Tumor-extracellular matrix interactions: Identification of tools associated with breast cancer progression. in *Seminars in cancer biology*. 2015. Elsevier.
209. Theocharis, A.D., et al., Altered content composition and structure of glycosaminoglycans and proteoglycans in gastric carcinoma. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2003. **35**(3): p. 376–390.
210. Wei, J., et al., Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in cancer development and progression. *International journal of molecular sciences*, 2020. **21**(17): p. 5983.
211. Rummer, J.L., et al., Root effect hemoglobin may have evolved to enhance general tissue oxygen delivery. *Science*, 2013. **340**(6138): p. 1327–1329.
212. Xu, S., et al., Oxygen and Pt (II) self-generating conjugate for synergistic photo-chemo therapy of hypoxic tumor. *Nature Communications*, 2018. **9**(1): p. 2053.
213. Chen, H., et al., H₂O₂-activatable and O₂-evolving nanoparticles for highly efficient and selective photodynamic therapy against hypoxic tumor cells. *Journal of the American Chemical Society*, 2015. **137**(4): p. 1539–1547.
214. Wilhelm, S., et al., Analysis of nanoparticle delivery to tumours. *Nature reviews materials*, 2016. **1**(5): p. 1–12.
215. Park, S.-m., et al., Towards clinically translatable in vivo nanodiagnostics. *Nature Reviews Materials*, 2017. **2**(5): p. 1–20.
216. Rosenblum, D., et al., Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nature communications*, 2018. **9**(1): p. 1410.
217. Holmes, C., et al., Towards an In Vitro 3D Model for Photosynthetic Cancer Treatment: A Study of Microalgae and Tumor Cell Interactions. *Int J Mol Sci*, 2022. **23**(21).
218. Tsukamoto, S., et al., Current Treatment Considerations for Osteosarcoma Metastatic at Presentation. *Orthopedics*, 2020. **43**(5): p. e345–e358.
219. Peng, Z., et al., 3D printed polycaprolactone/beta-tricalcium phosphate/magnesium peroxide oxygen releasing scaffold enhances osteogenesis and implanted BMSCs survival in repairing the large bone defect. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021. **9**(28): p. 5698–5710.
220. Sato, T., et al., Culture of hybrid spheroids composed of calcium phosphate materials and mesenchymal stem cells on an oxygen-permeable culture device to predict in vivo bone forming capability. *Acta Biomaterialia*, 2019. **88**: p. 477–490.
221. Zhang, L., H. Xia, and Y. Qiao, Texture Synthesis Repair of RealSense D435i Depth Images with Object-Oriented RGB Image Segmentation. *Sensors*, 2020. **20**(23): p. 6725.
222. Tsukamoto, S., et al., Effect of adjuvant chemotherapy on localized dedifferentiated low-grade osteosarcoma: a systematic review. *Musculoskelet Surg*, 2024. **108**(3): p. 241–249.
223. Huang, D., et al., Biomimetic structural design in 3D-printed scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Today Bio*, 2025. **32**: p. 101664.
224. Fang, R.H., et al., Cell Membrane Coating Nanotechnology. *Adv Mater*, 2018. **30**(23): p. e1706759.
225. Hayashi, K., et al., Red Blood Cell-Shaped Microparticles with a Red Blood Cell Membrane Demonstrate Prolonged Circulation Time in Blood. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018. **4**(8): p. 2729–2732.
226. Bahmani, B., et al., Intratumoral immunotherapy using platelet-cloaked nanoparticles enhances antitumor immunity in solid tumors. *Nat Commun*, 2021. **12**(1): p. 1999.
227. Chen, L., et al., Platelet Membrane-Coated Nanocarriers Targeting Plaques to Deliver Anti-CD47 Antibody for Atherosclerotic Therapy. *Research (Wash D C)*, 2022. **2022**: p. 9845459.
228. Lopes, J., et al., Macrophage Cell Membrane-Cloaked Nanoplatfoms for Biomedical Applications. *Small Methods*, 2022. **6**(8): p. e2200289.

229. Rao, L., et al., Cancer Cell Membrane-Coated Upconversion Nanoprobes for Highly Specific Tumor Imaging. *Adv Mater*, 2016. **28**(18): p. 3460–6.
230. Krishnan, N., R.H. Fang, and L. Zhang, Cell membrane-coated nanoparticles for the treatment of cancer. *Clin Transl Med*, 2023. **13**(6): p. e1285.
231. Qiao, Y., et al., Engineered algae: A novel oxygen-generating system for effective treatment of hypoxic cancer. *Sci Adv*, 2020. **6**(21): p. eaba5996.
232. Chen, S., et al., In-situ-sprayed therapeutic hydrogel for oxygen-actuated Janus regulation of postsurgical tumor recurrence/metastasis and wound healing. *Nat Commun*, 2024. **15**(1): p. 814.
233. Luu, Y.T., A.M. Goldstein, and M.R. Sargen, Variation in second cancer risk by melanoma subtype among survivors. *J Am Acad Dermatol*, 2023. **88**(2): p. 433–434.
234. Cabrita, R., et al., Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma. *Nature*, 2020. **577**(7791): p. 561–565.
235. Wen, X., et al., Time-varying pattern of recurrence risk for localized melanoma in China. *World J Surg Oncol*, 2020. **18**(1): p. 6.
236. Falanga, V., et al., Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers*, 2022. **8**(1): p. 50.
237. Jia, J., et al., Living photosynthetic microneedle patches for in situ oxygenation and postsurgical melanoma therapy. *J Nanobiotechnology*, 2024. **22**(1): p. 698.
238. Chen, S., et al., In-situ-sprayed therapeutic hydrogel for oxygen-actuated Janus regulation of postsurgical tumor recurrence/metastasis and wound healing. *Nature Communications*, 2024. **15**(1): p. 814.
239. Iyer, R.K., et al., Synthetic Oxygen Carriers in Cardiac Tissue Engineering. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 2007. **35**(1): p. 135–148.
240. Malda, J., T.J. Klein, and Z. Upton, The Roles of Hypoxia in the In Vitro Engineering of Tissues. *Tissue Engineering*, 2007. **13**(9): p. 2153–2162.
241. Colom, A., et al., Oxygen diffusion and consumption in extracellular matrix gels: Implications for designing three-dimensional cultures. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2014. **102**(8): p. 2776–2784.
242. Arrieta Payares, L.M., et al., Microalgae Applications to Bone Repairing Processes: A Review. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023. **9**(6): p. 2991–3009.
243. Meng, F., et al., Engineered algae microrobots as photosynthetic living materials promote T cells' anti-tumor immunity. *Cell Reports Physical Science*, 2024. **5**(6): p. 102023.
244. Montoya-Vallejo, C., F.L. Guzmán Duque, and J.C. Quintero Díaz, Biomass and lipid production by the native green microalgae *Chlorella sorokiniana* in response to nutrients, light intensity, and carbon dioxide: experimental and modeling approach. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2023. **Volume 11 - 2023**.
245. Ma, D., Y. Li, and H. Fu, Effect of high temperature on the balance between photosynthetic light absorption and energy utilization in *Chlorella pyrenoidosa* (Chlorophyceae). *Journal of Oceanology and Limnology*, 2020. **38**(1): p. 186–194.
246. Miller, D.H., D.T. Lamport, and M. Miller, Hydroxyproline heterooligosaccharides in *Chlamydomonas*. *Science*, 1972. **176**(4037): p. 918–20.
247. Hopfner, U., et al., Development of photosynthetic biomaterials for in vitro tissue engineering. *Acta Biomater*, 2014. **10**(6): p. 2712–7.
248. Chávez, M.N., et al., Towards autotrophic tissue engineering: Photosynthetic gene therapy for regeneration. *Biomaterials*, 2016. **75**: p. 25–36.