



FACULTAD DE INGENIERÍA

CARRERA EN INGENIERÍA BIOMÉDICA E INSTRUMENTACIÓN

Biomateriales avanzados como estrategia terapéutica en glioblastoma

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

Amjie Stefanny Ibarra Vergara

AX001873

Director de tesis:

Dr. Diego Reginensi

Asesor de Tesis:

Mgtr. Alfredo Lescher

Panamá, República de Panamá

2025

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi madre, a mi hermana y a toda mi familia.

Le agradezco profundamente a mi mamá por siempre creer en mí, por desear lo mejor para mi vida, por haberme brindado una educación y nunca rendirse. También a mi hermana, quien me ha apoyado y me sigue apoyando en todo momento.

Agradezco inmensamente a toda mi familia por creer en mí, por su amor incondicional y por estar siempre a mi lado. La verdad, no sé qué haría sin ellos, su amor y apoyo son mi mayor fortaleza.

Gracias a mis profesores por su acompañamiento, por las enseñanzas y el cariño que me brindaron durante este tiempo.

Gracias también a todas las personas que creen en mí.

Y gracias a mí, por nunca darme por vencida. No importa qué se interponga en mi camino: nunca me rendiré y siempre seguiré adelante.

Lo mejor está por venir.



UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ

DECLARACIÓN JURADA

Yo, Amjie Stefanny Ibarra Vergara, con número de pasaporte AX001873, estudiante graduando del programa/carrera de Licenciatura en Ingeniería Biomédica declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este trabajo de graduación, en la opción: de publicación científica, es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exonero a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada a este aspecto.

Como constancia firmo la presente declaración el día 18 de agosto del año 2025.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Amjie Stefanny Ibarra V', is written over a horizontal line.

Firma del estudiante: _____

PAS: AX001873

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO I	6
1.0 El problema	6
1.1 Antecedentes del problema de investigación	6
1.2 Planteamiento del problema	6
1.3 Justificación de la investigación	7
1.4 Objetivos	7
1.4.1 Objetivos general	7
1.4.2 Objetivos específicos	7
1.5 Alcance y límites de la investigación	8
1.6 Línea de Investigación a la que pertenece el estudio	8
CAPÍTULO II	8
2.0 Marco teórico	8
2.1 Antecedentes de investigación realizadas en el tema	8
2.2 Bases teóricas que sustentan la investigación	10
CAPÍTULO III	32
3.0 Marco metodológico	32
3.1 Tipo y diseño de la investigación	32
CAPÍTULO IV	33
4.0 Análisis e interpretación de los resultados	33
Conclusión	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	53
ANEXOS	79

INTRODUCCIÓN

El glioblastoma (GBM) es un tumor cerebral primario, que se reconoce por ser muy agresivo y letal, además de que se caracteriza por su infiltración difusa, heterogeneidad celular y una gran resistencia a los tratamientos convencionales. Aunque se tengan avances en la radioterapia, resección quirúrgica y quimioterapia con agentes como la temozolomida (TMZ), la supervivencia de los pacientes sigue siendo inferior a los 15 meses. Sin embargo, uno de los principales desafíos terapéuticos es la barrera hematoencefálica (BHE), la cual limita la entrega eficaz de los agentes terapéuticos. En los últimos años, se han estudiado estrategias basadas en biomateriales que han superado la BHE. Por esta razón se analizaron los estudios in vivo e in vitro que exploran los biomateriales avanzados, los cuales han demostrado eficacia en la liberación localizada y sostenida de agentes terapéuticos en la cavidad tumoral post-quirúrgica; además, protegen las células sanas, modulan el microambiente tumoral (TME) y reducen los efectos adversos sistémicos. Los hidrogeles se han utilizado ampliamente en sistema de relleno terapéutico, el cual se adapta a la cavidad quirúrgica, liberan compuestos activos de forma controlada y actúan como plataforma para la regeneración tisular. La aplicación de estos biomateriales representan una estrategia prometedora no solo para mejorar la eficacia de los tratamientos para el GBM, sino que también se pueden realizar terapias personalizadas; adicional, permiten realizar estudios más realistas del GBM en modelos preclínicos y así poder obtener ensayos clínicos más precisos y menos invasivos evitando la recurrencia del GBM.

Palabras clave- Biomateriales avanzados, Glioblastoma, Terapias Antitumorales, Microambiente Tumoral, Barrera hematoencefálica.

CAPÍTULO I

1.0 El problema

1.1 Antecedentes del problema de investigación

El glioblastoma multiforme (GBM) es uno de los tumores más agresivos y comunes del sistema nervioso central (SNC) (Khan et al., 2023). Tiene una incidencia significativa a nivel mundial de 3,2 casos por cada 100.000 personas al año (Davis, 2016), representando casi el 15% de los tumores cerebrales en el mundo. La tasa de supervivencia de los pacientes diagnosticados con GBM no suele superar los 15 meses, y además la probabilidad de supervivencia a cinco años sigue siendo inferior al 5 % (Aguilera-Márquez et al., 2022; Ostrom et al., 2018). Tienden a ser más frecuente en hombres, con 1.6 casos por cada caso en mujeres. También, suele presentar síntomas como dolores de cabeza, pérdida de habilidades cerebrales. Por ejemplo, problemas para hablar, moverse o recordar (Aguilera-Márquez et al., 2022). Su comportamiento invasivo, su rápida progresión y su baja tasa de supervivencia lo convierten en uno de los mayores desafíos de la biomedicina moderna (Mohiuddin & Wakimoto, 2021; Zhang et al., 2016).

1.2 Planteamiento del problema

El GBM presenta características que dificultan un tratamiento eficaz, por ejemplo, su localización en áreas delicadas del cerebro, su alta heterogeneidad celular (Urbańska et al., 2014). A pesar de que actualmente se utilizan tratamientos combinados como la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, estos tratamientos no logran parar su progresión, ni evitar su recurrencia (Baskar et al., 2014; Kim et al., 2009; Makowska et al., 2023); destacando también que una de las principales limitaciones en su tratamiento es la barrera hematoencefálica (BHE), la cual limita el ingreso de los fármacos convencionales hacia el sistema nervioso (Kooshkaki et al., 2020).

1.3 Justificación de la investigación

Debido a las limitaciones de los diversos tratamientos actuales, se ha surgido el interés de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que mejoren la administración de fármacos, aumenten la eficacia del tratamiento y restablezcan el

ecosistema de la zona afectada. De modo que, los biomateriales aparecen como una alternativa novedosa que tiene gran potencial, ya que pueden diseñarse para interactuar con el microambiente tumoral y liberar agentes terapéuticos de forma controlada (Bastiancich et al., 2017; Wei et al., 2014). Este artículo tiene como objetivo revisar estudios preclínicos in vitro e in vivo en la aplicación de biomateriales como tratamiento alternativo del GBM. En otras palabras, se analizará cómo estas tecnologías pueden ayudar a superar los limitantes actuales de los tratamientos convencionales, además mejorar la precisión terapéutica y aumentar la calidad de vida de los pacientes. ¿Pueden los biomateriales representar una estrategia eficaz para combatir la recurrencia del GBM al permitir una terapia localizada y personalizada?

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

- Analizar el uso de biomateriales como tratamiento alternativo para el Glioblastoma.

1.4.2 Objetivos específicos

- Analizar el potencial terapéutico de biomateriales avanzados, como nanopartículas e hidrogeles, en la administración localizada de fármacos para el tratamiento del GBM.
- Analizar estudios de terapias combinadas basadas en hidrogeles y nanopartículas en la reducción de la recurrencia y resistencia del glioblastoma tras la resección quirúrgica.
- Analizar la capacidad de los hidrogeles y nanopartículas para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y dirigirse al tejido tumoral del GBM.

1.5 Alcance y límites de la investigación

Este estudio analiza el uso de biomateriales innovadores en estrategias terapéuticas dirigidas al tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM). Se abordan los distintos tipos de biomateriales aplicados en sistemas de liberación controlada de fármacos, su clasificación, ventajas, limitaciones y desafíos actuales.

La investigación se limita a una revisión documental, sin incluir experimentación propia ni trabajo de campo. El análisis se enfoca en aplicaciones para GBM en modelos preclínicos y literatura científica publicada hasta el año 2024.

1.6 Línea de investigación a la que pertenece el estudio

El estudio presentado pertenece a la línea de investigación en Ciencias de la Salud, específicamente en el tema de Ingeniería Clínica y Biomédica, el cual trata: "El uso de biomateriales innovadores en estrategias terapéuticas dirigidas al tratamiento del glioblastoma multiforme (GBM)".

CAPÍTULO II

2.0 Marco teórico

2.1 Antecedentes de investigación realizadas en el tema

Una de las características más desafiantes del GBM es su naturaleza infiltrativa, a diferencia de otros tumores que forman una masa compacta, este tipo de tumores cerebrales tiene elevada capacidad migratoria y la capacidad de infiltrarse en el tejido cerebral sano. Esto hace que sea extremadamente difícil, su eliminación por completo, tras una resección quirúrgica (Q. Li et al., 2022); de hecho, un punto clave en la recurrencia del GBM es este proceso de infiltración de las células tumorales, que pueden sobrevivir después de la cirugía y son capaces de promover la reaparición del GBM (Q. Li et al., 2022). Además, los GBM presentan heterogeneidad celular, por lo cual se encuentran diferencias genéticas y biológicas en el tumor cerebral, por lo cual responden de manera distinta a un tratamiento determinado (Duconseille et al., 1998).

La capacidad invasiva y resistencia terapéutica del GBM lo exponen como un tipo de tumor de alta complejidad. El GBM presenta una matriz extracelular (ECM) más densa y rígida de lo normal (Aguilera-Márquez et al., 2022). La ECM se distingue de otros tejidos, ya que posee baja cantidad de proteínas fibrosas y una abundancia de proteoglicanos, glucosaminoglicanos, especialmente el ácido hialurónico (AH), glicoproteínas como la tenascina c y la vitronectina (Zamecnik, 2005). En los tumores cerebrales la ECM muestra niveles altos de colágeno y AH; igualmente,

dentro de este entorno, las células cancerígenas aumentan la expresión del receptor AH, CD44 y liberan enzimas degradadoras de matriz, como la metaloproteinasas e hialuronidasa, la cual facilita la degradación de la ECM y favorecen la invasión tumoral en el cerebro (Perrin et al., 2019). Las modificaciones en las moléculas de la ECM tienen un papel crucial en la formación y progresión del GBM (Quesnel et al., 2020; Reinhard et al., 2016). Además de que se ha observado que contribuyen a la resistencia de los tratamientos farmacológicos (Aguilera-Márquez et al., 2022). En la etapa inicial, el GBM ocasiona cambios en la ECM cerebral, que promueve la infiltración tumoral hacia distintas regiones cerebrales (Restall et al., 2018). Por eso, algunos estudios han demostrado que las células del GBM pueden crear un entorno que facilita su migración e invasión tisular (Venkataramani et al., 2022). El ecosistema del GBM es altamente heterogéneo e inmunosupresor (W. Xiao et al., 2017). Las células de GBM pueden sintetizar y depositar proteínas de la matriz, como: laminina, fibronectina y colágeno tipo IV (Erices et al., 2023). Estas moléculas extracelulares actúan como señales atractivas o inhibitorias para los diferentes tipos de células que conforman el tumor cerebral, como el ecosistema del sistema nervioso (neuronas, microglía / microglía, células madre neuronales). El microambiente tumoral (TME) es un actor activo en la actividad, progresión y diseminación del tumor (Marino et al., 2023). El GBM genera la sobreexpresión de proteínas matricelulares al espacio extracelular, como: HA, tenascina-C, fibronectina y proteoglicanos (Kai et al., 2019; Mohiuddin & Wakimoto, 2021). y permiten predecir la presencia de GBM (Colman et al., 2010; Tsidulko et al., 2020; Wu et al., 2022). Adicional, el GBM produce una alta cantidad de inductores metaloproteinasas en la matriz y activa la gelatinasa A, que es considerada uno de los factores en la progresión del GBM (Yu-Ju Wu et al., 2020).

2.2 Bases teóricas que sustentan la investigación

Los cambios de la estructura de la ECM en la progresión del GBM, es capaz de crear un microambiente resistencia a la terapia y permisivo al crecimiento del tumor (Graham & Unger, 2018). La ECM tumoral cerebral se caracteriza por: (i) una reducción de la concentración de oxígeno (ambiente hipóxico) que incrementa la agresividad del tumor e induce resistencia frente a las terapias (Graham & Unger,

2018; Suwa et al., 2021); (ii) la presencia de un entorno ácido que favorece la progresión tumoral, estimulando un crecimiento celular no regulado (Graham & Unger, 2018; Yang & Gao, 2017); (iii) la generación de nuevos vasos sanguíneos, de forma desorganizada, que contribuye en la nutrición al tumor (Graham & Unger, 2018; Yang & Gao, 2017); (iv) la alteración de la EMC que es clave en el soporte y el incremento de la progresión del tumor (Q. Li et al., 2022; Mohiuddin & Wakimoto, 2021); y (v) la infiltración de células del estroma, específicamente, fibroblastos asociados al cáncer (CAF) que son capaces de alterar la matriz extracelular tumoral, ayudándolo a crecer y crear un entorno que favorece la migración tumoral (Cox, 2021; Loessner et al., 2010).

Una de las principales razones de la complejidad en la remoción permanente de los GBM se debe a su gran invasividad, que le permite la infiltración en el tejido adyacente, lo que conlleva a que la resección completa sea muy difícil de obtener debido a la dificultad de identificar los márgenes del tumoral (Stummer et al., 2006); considerando que el GBM rara vez hace metástasis más allá del SNC, a diferencia de otros tumores (Holland, 2000), siendo propenso a la micro-metástasis, permitiendo la infiltración a nivel de una sola célula en todo el parénquima cerebral, (Dziurzynski et al., 2012). Por ello, el GBM se caracterizan por tener una alta y rápida recurrencia (Aguilera- Márquez et al., 2022).

Para lograr que el tratamiento sea efectivo, es beneficioso apuntar a la infiltración del GBM, es importante comprender la invasión del GBM en el tejido cerebral, ya que las células del GBM están reguladas por el microambiente complejo y causan remodelación dinámica del entorno que las rodea y facilita la invasión (Rao, 2003). El tejido tumoral cerebral comprende subpoblaciones heterogéneas de células tumorales que se mezclan con células parenquimales normales (Hambardzumyan et al., 2016). Los componentes no celulares como la ECM y la anatomía cerebral son importantes en la neoplasia maligna del GBM (G. Gritsenko et al., 2012). Los factores pro migratorios y pro invasivos son factores químicos y físicos que facilitan la progresión del GBM. Las señales pro invasivas en un ejemplo de la estructura de Scherer sería el tracto de la materia blanca, vasos sanguíneos y la matriz extracelular rica en proteoglicanos (Cha & Kim, 2017). La mayoría de las terapias se centran en la citotoxicidad y no se dirigen a la propagación del GBM. Las células

del glioma tienen una motilidad invasiva (Cha & Kim, 2017). Este surge en el cerebro y es propenso a la micro metástasis, esto quiere decir que la infiltración es a nivel de una sola célula en todo el parénquima cerebral, como a través del cuerpo calloso de un hemisferio a otro y esto forma una mariposa bilateral como el glioma (Dziurzynski et al., 2012).

La estructura anatómica del cerebro incluye tractos de materia blanca y capilares, llamados estructura de scherer (Cuddapah et al., 2014). El tracto de materia blanca es un haz de axones alineados, están unidos de forma más fácil en el corpus calloso. Las estructuras son fibrosas y tienen un tamaño submicrónico. Estas desempeñan un papel importante en el comportamiento y función celular (Friedl & Alexander, 2011). Se ha revelado que las células del GBM individuales migran preferentemente a estas estructuras (Anita C. Bellail et al., 2004; Louis, 2006). Las células tumorales actúan con esta anatomía por sus características pro invasiva y este es un mecanismo importante de invasión por las células del GBM (Cha & Kim, 2017).

El cerebro carece de la rígida matriz de colágeno fibrilar, el cual es un componente típico en otros órganos (A. C. Bellail et al., 2004). La ECM del cerebro es diferente, ya que está compuesto por glucosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos (PG) y otras glicoproteínas (Cuddapah et al., 2014; Miyata & Kitagawa, 2017; Rao et al., 2014). Los espacios intersticiales en el parénquima cerebral están llenos de una matriz basada en PG y esta interactúa con proteínas de unión al HA (un ejemplo CD44 y RHAMM) y tenascinas (Gladson, 1999). Por el contrario, las proteínas ECM fibrosas y adhesivas, como el colágeno, laminina y fibronectinas, rara vez están en el parénquima cerebral, ahí su expresión se restringe a la membrana basal de la vasculatura neural (Lau et al., 2013). Esto funciona como componentes de la BHE, como ya sabemos es una barrera química y física e induce a la formación de uniones estrechas (Cha & Kim, 2017). En cambio, la composición del ECM del tejido glioma es diferente a la del tejido normal, ya que durante la progresión del cáncer, la secreción de moléculas neuronales de ECM aumenta de manera significativa. La ECM irregular en el frente invasivo de un GBM proliferante expresa fuertemente GAGs y PGs, especialmente HA (A. C. Bellail et al., 2004; Jin et al., 2009). Sin contar que las proteínas ECM fibrosas y adhesivas como el colágeno IV, fibronectina y

laminina aumentan considerablemente (Gladson, 1999). Al aumentar la producción de ECM tumoral se aumenta considerablemente su volumen y esto lleva a una alta presión intersticial en el espacio extracelular confinado (Munson et al., 2013). Además, la ECM tumoral actúa como una molécula de señalización, está activa las vías asociadas al tumor y así promueve la supervivencia y motilidad celular (Rape et al., 2014).

Las células del GBM migran a lo largo de la estructura cerebral preexistente y forma una estructura de Scherer al momento de interactuar con el microambiente neuronal. La anatomía del cerebro, parénquima cerebral, vasos sanguíneos preexistentes, tractos de materia blanca y el espacio subaracnoideo debajo de la cobertura meníngea del cerebro son importantes al momento de la invasión del GBM (Cuddapah et al., 2014). El tejido del GBM contiene células parénquimas asociadas a tumores, como células gliales, células vasculares, microglía, células inmunitarias periféricas y células precursoras neuronales, las cuales desempeñan una gran influencia en la patología del GBM (Rape et al., 2014). Un ejemplo de esto sería al momento de activarse los astrocitos en el tejido del GBM, promueven la progresión tumoral dentro del microambiente del GBM (Hu et al., 2017). Sin contar que la vasculatura neuronal proporciona un lecho perivascular no solo para el GBM, sino para todas las células del GBM similares a la raíz (Bao et al., 2006; Johansson et al., 2017). Adicional, las células microgliales promueven hasta el 30% de la masa del tumor cerebral y están involucradas en la invasión del GBM (Hambardzumyan et al., 2016). Por lo que al co-cultivar estas células se puede investigar el rol de apoyo de las células asociadas a tumores en la progresión del GBM (Cha & Kim, 2017).

El enfoque del tratamiento del cáncer direcciona a comprender el microambiente, ya que el microambiente aberrante es primordial para la progresión del tumor canceroso (Joyce & Pollard, 2009). Un entorno metastásico es importante para permitir que las células sobrevivan y maduren. Por lo que el cáncer habita en entornos tisulares complejos, esto incluye células estromales, vasos sanguíneos, células inmunitarias y el ECM, ya que influyen en el crecimiento sostenido, invasión y metástasis del cáncer (Gilkes et al., 2014). Por esto, se destaca la importancia de

dirigirse al microambiente tumoral para así reducir la malignidad del tumor (Cuddapah et al., 2014; Hambardzumyan & Bergers, 2015; Weikun Xiao et al., 2017). Las poblaciones subcelulares dentro de la masa del GBM son células madres no cancerosas, estas exhiben una mayor tumorigenicidad y capacidad de simular a las células madre (Hubert et al., 2016). El tejido del GBM contiene un núcleo hipóxico, llamado necrosis pseudoplasida (Rong et al., 2006). Está compuesto por una subpoblación similar a un tallo (Mamun et al., 2009). Ya que contiene resistencia terapéutica en comparación con otras poblaciones tumorales (Cha & Kim, 2017).

Tratamientos convencionales para el GBM

A pesar de los avances médicos, el pronóstico del glioblastoma multiforme (GBM) sigue siendo muy desfavorable, ya que la mayoría de los pacientes fallece entre 14 y 20 meses después del diagnóstico (Graham & Unger, 2018). Además, más del 90% experimenta una recurrencia tumoral durante el primer año (A. C. Tan et al., 2020; Zhao et al., 2020). El tratamiento estándar para el GBM incluye tres pilares principales: resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia. Este enfoque multimodal busca reducir la masa tumoral, destruir células cancerosas residuales y prevenir recurrencias. Sin embargo, cada uno de estos métodos presenta importantes limitaciones.

El tratamiento principal para el glioblastoma es la cirugía para eliminar el tumor, siempre que la ubicación del mismo lo permita (Makowska et al., 2023). El objetivo de este tratamiento es eliminar la mayor cantidad posible de tejido tumoral. No obstante, debido a la naturaleza infiltrativa del GBM, es casi imposible extirparlo completamente sin afectar el tejido cerebral sano (Cha et al., 2020). Como resultado, quedan células tumorales residuales que pueden provocar recurrencias agresivas (Alieva et al., 2018; Hu et al., 2021). Asimismo, la cirugía deja un agujero después de la resección que altera el microambiente tumoral (TME) y puede favorecer la migración de células malignas (Chua et al., 2020; Mittra, 2024). Incluso se ha observado un aumento de células tumorales circulantes y una supresión de la inmunidad antitumoral tras la intervención quirúrgica (Mittra, 2024).

La quimioterapia se administra usualmente después de la cirugía. El agente más común es la temozolomida (TMZ), una quimioterapia oral que actúa como agente alquilante del ADN. También se han utilizado fármacos como paclitaxel, doxorrubicina y fluorouracilo. Aunque estos medicamentos citotóxicos inhiben la proliferación celular, carecen de especificidad tumoral, lo que significa que también dañan células sanas (Westwood et al., 2024). Su eficacia está limitada por diversos factores, incluyendo la barrera hematoencefálica (BHE) y la alta densidad de la matriz extracelular (MEC) (Faisal et al., 2022; Tsao et al., 2014). De hecho, menos del 0.5% del paclitaxel logra alcanzar el tumor (Chua et al., 2020). Además, la quimioterapia puede inducir hipoxia en el TME, lo que activa factores como HIF- α que promueven la resistencia al tratamiento (Budi & Farhood, 2023; Li et al., 2016).

La radioterapia también forma parte del protocolo estándar. Su objetivo es dañar el ADN de las células cancerosas a través de radiación ionizante. Aunque puede utilizarse de forma curativa o paliativa, también afecta células sanas cercanas, causando efectos secundarios significativos (Baskar et al., 2014). Se administra generalmente como radioterapia externa en dosis fraccionadas. Nuevas técnicas como la radioterapia modulada por intensidad (IMRT) y la radioterapia de microhaz (MRT) buscan mejorar la precisión del tratamiento y reducir la exposición al tejido sano (Fontanella et al., 2015; Taylor & Powell, 2004). Aun así, estas tecnologías no eliminan por completo la posibilidad de recurrencia ni resuelven las limitaciones impuestas por la anatomía tumoral.

Además, después de los tratamientos de quimio y radioterapia se activan eventos en el sitio dañado, como ruptura de ADN, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), inflamación y fibrosis, lo que lleva a apoptosis, senescencia o catástrofe mitótica, y puede contribuir a la progresión tumoral (Gao et al., 2019).

A estas dificultades se suma el entorno físico y biológico del GBM, que obstaculiza las terapias convencionales. La BHE actúa como un filtro protector extremadamente restrictivo, bloqueando el paso de la mayoría de los fármacos al cerebro (AguileraMárquez et al., 2022; Tsang & Bhatia, 2004). La neovascularización caótica

del tumor genera regiones con permeabilidad desigual, impidiendo una distribución uniforme del tratamiento (Zhong & Bellamkonda, 2008).

Por otro lado, la matriz extracelular (MEC) del GBM tiene un rol clave en la resistencia terapéutica. Se caracteriza por una rigidez aumentada, acumulación de colágeno, ácido hialurónico y glicoproteínas, y un glicocáliz denso. Esta estructura impide la difusión adecuada de agentes terapéuticos (Faisal et al., 2022; Horta et al., 2025). Además, la MEC contribuye al comportamiento invasivo del tumor y a su capacidad para escapar de tratamientos (Nepali et al., 2021). Para hacer frente a estos problemas, se están desarrollando biomateriales implantables que se colocan directamente dentro de esa cavidad tras la cirugía. Estos biomateriales pueden actuar solos o en combinación con drogas, nanopartículas, dendrímeros, células madre u otras terapias dirigidas, liberando los tratamientos de manera localizada y sostenida (Kharbikar et al., 2022; Q. Li et al., 2022). Esto permite atacar directamente las células que quedan, superar barreras como la BHE y evitar los efectos secundarios de los tratamientos convencionales.

Una de las más prometedoras son los biomateriales implantables en la cavidad quirúrgica post-resección. Materiales como hidrogeles pueden liberar agentes terapéuticos de forma controlada y localizada, mejorando la concentración en el tumor y minimizando efectos sistémicos (Bastiancich et al., 2017; Wei et al., 2014). También pueden incluir sistemas como nanopartículas, liposomas o células madres modificadas, que actúan directamente en el sitio tumoral y pueden superar barreras como la BHE (Duconseille et al., 1998). Estas terapias emergentes ofrecen una oportunidad para aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en pacientes con GBM, un desafío que sigue exigiendo innovación multidisciplinaria (Westwood et al., 2024).

Estas barreras demuestran que la terapia para el GBM sigue siendo una necesidad médica. Sin embargo, es muy importante contar con mejores estrategias de administración de fármacos que logren superar la BHE, con una toxicidad mínima (Yue et al., 2024). En respuesta a estos desafíos, se han desarrollado tratamientos localizados basados en obleas, geles, varillas y películas para mejorar el tratamiento

del GBM (Bastiancich et al., 2016; Yue & Shen, 2023). En comparación con la quimioterapia sistémica, estas estrategias pueden evadir las barreras del SNC y permitir la liberación sostenida de los agentes quimioterapéuticos directamente en el sitio del tumor. Esto no solo mejora la eficacia, sino que también evita la circulación sistémica de los fármacos, reduciendo la dosis y toxicidad en tejidos sanos (Yue et al., 2024). En la actualidad, solo un tratamiento localizado para el GBM ha sido aprobada por la FDA, que sería la oblea Gliadel, la cual es una matriz de copolímero biodegradable cargada con carmustina (7,7 mg cada una) (Juratli et al., 2013).



Figura 1. En esta figura se demuestran las 3 terapias convencionales que se utilizan actualmente para tratar el GBM: la resección quirúrgica para eliminar la masa tumoral, la radioterapia para destruir células residuales con radiación, y la quimioterapia para administrar fármacos citotóxicos.

Biomateriales para aplicaciones en GBM

Los biomateriales son sustancias meticulosamente diseñadas para interactuar con los sistemas biológicos de nuestro cuerpo. A diferencia de otros materiales, estos provocan reacciones mínimas o casi nulas una vez implantados, lo que los hace increíblemente valiosos en aplicaciones médicas y de diagnóstico (Kang et al., 2021). Su desarrollo abarca desde opciones naturales hasta sintéticas e híbridas, utilizándose ampliamente en la regeneración de tejidos.

La versatilidad de los biomateriales es notable: poseen una gran capacidad adhesiva, se puede controlar su rigidez, son inherentemente biocompatibles, lo que significa que el cuerpo los acepta bien; tienen una porosidad ajustable, permitiendo el paso de sustancias y células; son degradables, se descomponen de forma segura con el tiempo; y se les pueden añadir funciones específicas con facilidad (Sood et al., 2019). Son cruciales para la administración dirigida de fármacos, una estrategia que reduce las reacciones adversas en comparación con la quimioterapia convencional. Esta versatilidad los hace útiles, incluso en diagnósticos *in vitro* para diversas enfermedades (Fults et al., 2019). En general, los biomateriales se clasifican en categorías como poliméricos, metálicos, cerámicos y compuestos (Aguilera-Márquez et al., 2022).

En el campo de la neuro-oncología, los biomateriales adquieren un papel fundamental. Ofrecen plataformas eficaces para entregar terapias directamente al cerebro y brindar soporte a tejidos delicados. Dada la diversidad de biomateriales, es esencial comprender sus características y cómo se aplican en este contexto tan complejo. El cerebro es un órgano extraordinariamente complejo y delicado, protegido por el Sistema Nervioso Central (SNC). Su naturaleza única impone requisitos muy específicos a cualquier biomaterial que aspire a interactuar con él, especialmente en el contexto de enfermedades como el Glioblastoma Multiforme (GBM), un cáncer cerebral agresivo y altamente infiltrativo. Para que un biomaterial se integre con éxito en el cerebro, debe poseer características cruciales (Orive et al., 2009):

- **Adaptabilidad:** El material debe poder ser modificado para controlar funciones celulares vitales como la migración, la adhesión y la diferenciación. Esto es importante si el material va a transportar células (como células madre) para un trasplante, requiriendo que sea biomimético (que imite al tejido natural) para estimular la supervivencia y la integración funcional de estas células en el tejido cerebral del paciente (Orive et al., 2009).
- **Biocompatibilidad con Baja Inmunogenicidad:** Es vital que el biomaterial no provoque una respuesta inflamatoria adversa por parte del cuerpo ni una

reacción celular que pueda llevar a una inflamación crónica o a la formación de una cicatriz que aisle el implante (Orive et al., 2009).

- Biodegradabilidad: La mayoría de los biomateriales deben mantener su estabilidad estructural durante el tiempo necesario para que los tejidos dañados se reparen o regeneren. Idealmente, el material debería degradarse de forma segura y completa, sin dejar residuos extraños que puedan ser tóxicos o generar problemas a largo plazo (Orive et al., 2009).
- Estabilidad Química y Mecánica: El material debe ser estable y sus propiedades reproducibles para garantizar que cumpla su función biológica deseada durante el tiempo adecuado. La microestructura y la porosidad del material, que influyen en cómo interactúa con las células y cómo se liberan los fármacos, deben ser perfectamente controlables (Orive et al., 2009).
- Interacción Deseable con Células Huésped: Las propiedades estructurales y químicas del material deben poder controlarse para que actúen como soporte estructural para el cerebro o para estimular la regeneración de neuronas y sus conexiones (axones). Esto se puede lograr modificando la superficie del material o añadiendo moléculas que imiten la matriz extracelular natural del cerebro (Orive et al., 2009).
- No Toxicidad: El material debe ser atóxico tanto para las neuronas y otras células del tejido cerebral, como a nivel sistémico, asegurando que sus productos de degradación tampoco sean perjudiciales (Orive et al., 2009).
- Procesabilidad: Un biomaterial ideal debe poder moldearse o procesarse en diversas formas (tubos, láminas, espumas, etc.) para adaptarse a las necesidades específicas de la lesión o el tumor (Orive et al., 2009).
- Liberación Controlada de Compuestos Bioactivos: Cuando se busca administrar localmente medicamentos o moléculas terapéuticas, los biomateriales deben garantizar una liberación controlada y sostenida de estas sustancias durante el tiempo que sea necesario para el tratamiento (Orive et al., 2009).

Biomateriales utilizados en aplicaciones glioblastoma

Para cumplir con las exigencias del cerebro, los biomateriales se clasifican en grandes categorías según su estructura y propiedades físicas y biológicas, siendo los hidrogeles y los andamios biodegradables los más relevantes en la regeneración del SNC (Wang et al., 2018).

i. Hidrogeles

Los componentes principales del hidrogel son el colágeno y el ácido hialurónico; asimismo, son biopolímeros abundantes en el cuerpo (Yue et al., 2024). Los hidrogeles son sustratos muy atractivos por su alto contenido de agua y su estructura interna porosa, lo que los hace suaves y flexibles, minimizando el daño tisular al imitar la consistencia del cerebro (Hasanzadeh et al., 2023; Suzuki & Sasaki, 2015; Wang et al., 2018). Su estructura tridimensional amplía la superficie de contacto con las células, promoviendo la adhesión celular, la regeneración axonal y la mielinización en lesiones del SNC, tanto en el laboratorio como en modelos vivos (Acarregui et al., 2014; Garg & Goyal, 2014; Luo & Shoichet, 2004). Se clasifican según su formación en: Hidrogeles poliméricos reticulados covalentemente: Sus unidades se unen fuertemente, lo que les confiere mayor estabilidad y rigidez. A menudo se implantan quirúrgicamente (Bakarich et al., 2012; Patenaude et al., 2014); Hidrogeles autoensamblados: Sus unidades se organizan por fuerzas más débiles, resultando en materiales más suaves y deformables. Son ideales porque pueden inyectarse como líquidos y luego gelificarse con cambios de pH o temperatura, lo que facilita su aplicación en lesiones cerebrales (Ghosh et al., 2015; Kartha et al., 2012).

Estos hidrogeles pueden ser de origen natural o sintético: Materiales Naturales: se obtienen de recursos como el ácido hialurónico, la fibroína, el quitosano, el colágeno y el alginato (Alvarez et al., 2014; Ansorena et al., 2013; Desai et al., 2015; Führmann et al., 2015; Koh et al., 2015; Liu et al., 2012; Tabata et al., 2000). Son fáciles de conseguir, contienen moléculas que favorecen la adhesión celular, son biodegradables y altamente biocompatibles (Seliktar, 2012; Thiele et al., 2014)). Sin embargo, pueden variar entre lotes y a veces contener patógenos que causan

reacciones inmunitarias (Seliktar, 2012); Materiales Sintéticos: incluyen el polietilenglicol (PEG), poli-N-(2-hidroxietil) metacrilamida (PHEMA) o poli-N-(2-hidroxipropil) metacrilamida (PHPMA) (Alfurhood et al., 2016; Almany & Seliktar, 2005; Hackelbusch et al., 2015; Shapiro & Oyen, 2013).

Los hidrogeles preparados a partir de polímeros sintetizados químicamente no solo ofrecen las ventajas de los materiales naturales, sino que también pueden ser diseñados para responder a estímulos específicos; por ejemplo: el PEG modificado puede ser diseñado para liberar fármacos antineoplásicos al ser expuesto a radiación UV (Fourniols et al., 2015), PF127 es un polímero sensible a la temperatura, ideal para geles que se inyectan como líquidos y se solidifican dentro del cuerpo al alcanzar la temperatura corporal (Zhang et al., 2024). P-HEMA es un polímero sensible al pH que puede liberar su carga terapéutica específicamente en el ambiente ácido característico de los tumores (Tarawneh et al., 2022). PAA, que contiene abundantes grupos de carboxilo, tiene la capacidad de adsorber proteínas, sirviendo así como portador para medicamentos proteicos (Sun et al., 2021). El dipéptido Fmoc-FF puede autoensamblarse para formar hidrogeles de fibra que son capaces de mejorar la respuesta inmune antitumoral (Zhang et al., 2024).

Además, los péptidos autoensamblables (SAP) son un tipo clave de hidrogeles autoensamblados. Pueden formar estructuras tridimensionales que imitan la MEC, y se les pueden añadir secuencias funcionales (como RGD) para mejorar la adhesión, proliferación, diferenciación y maduración celular (Cai & Heilshorn, 2014; Sun et al., 2016). También pueden transportar moléculas funcionales como péptidos de *homing* (que buscan un objetivo) y factores neurotróficos para promover la regeneración (Sun et al., 2016).

ii. Andamios biodegradables

Los andamios biodegradables son biomateriales caracterizados por su arquitectura interna tridimensional y su capacidad de degradación. Sus estructuras porosas se fabrican mediante diversos métodos (electrohilado, liofilización, impresión 3D, etc.) (Nikkola et al., 2006; Tan et al., 2014; Wu et al., 2010). El andamio debe ser lo

suficientemente estable para permitir la infiltración celular y favorecer la regeneración, y sus productos de degradación deben ser atóxicos (Lao et al., 2011).

Su velocidad de degradación puede regularse ajustando su composición o rigidez (Saracino et al., 2013). Poseen alta biodegradabilidad y biocompatibilidad, lo que minimiza sus efectos secundarios y atenúa la inflamación. Sus propiedades mecánicas, porosidad y forma pueden ajustarse fácilmente, permitiéndoles imitar la microestructura y elasticidad de la MEC de los tejidos nerviosos (Mikos & Temenoff, 2000; Orive et al., 2009). Inclusive, pueden transportar proteínas de la MEC, factores de crecimiento o células madre para generar andamios funcionales (Babensee et al., 2000; Guan et al., 2007).

Al igual que los hidrogeles, pueden sintetizarse a partir de materiales naturales (colágeno, fibroína de seda, quitosano, ácido hialurónico) (Chircov et al., 2018; Kim et al., 2023; Paşcu et al., 2013; Phipps et al., 2012). O sintéticos (poli-caprolactona (PCL), ácido poli-L-láctico (PLA), poliuretano) (Farrugia et al., 2013; Grad et al., 2003; Izal et al., 2013). Para solucionar la hidrofobicidad de algunos sintéticos como el PCL, se desarrollan copolímeros como el PLGA o PCLEEP, que combinan propiedades y mejoran la capacidad de regeneración (T. B et al., 2004) (Chew et al., 2007). También se pueden diseñar para ser degradados específicamente por enzimas del cuerpo (Lao et al., 2011; Saracino et al., 2013).

iii. La matriz extracelular descelularizada (dECM)

Los recientes avances en la extracción y purificación de la matriz extracelular descelularizada (dECM), obtenida de tejidos sanos o malignos, abren nuevas vías para la ingeniería de modelos tumorales fisiomiméticos tridimensionales (3D) in vitro. Estos modelos recapitulan con precisión las características biomoleculares clave y las interacciones dinámicas entre células cancerosas y la ECM en el microambiente tumoral (Ferreira et al., 2020). Las plataformas basadas en matrices descelularizadas específicas de tejido han cobrado mayor relevancia en el campo del modelado tumoral 3D debido a su alto nivel de biomimetismo con la ECM tisular nativa (Grey et al., 2018; Mishra & Rout, 2018; Miyauchi et al., 2017; Sensi et al., 2018).

Avances recientes en su extracción y procesamiento han llevado al desarrollo de biomateriales de dECM como andamios recelularizados bioinstructivos (Hoshiba, 2018; Rijal & Li, 2017), hidrogeles blandos (Koh et al., 2018), biotintas para bioimpresión 3D (Mollica et al., 2019), o biocomponentes en andamios híbridos sintético-naturales (Ma et al., 2018). Además, la combinación de metodologías modernas de descelularización con tecnologías ómicas está permitiendo una recreación más personalizada de la composición de la ECM en tumores sólidos (Ali et al., 2020; Jackson et al., 2020). Este enfoque representa una herramienta valiosa para el modelado in vitro del cáncer en etapas avanzadas. Sin embargo, la calidad de la ECM descelularizada depende de una cuidadosa selección de agentes, así como de un riguroso control posterior que asegure la conservación de factores de crecimiento y la estructura nativa (Ferreira et al., 2020).

La mayoría de los modelos de dECM derivados de tumores utilizan tratamientos químicos con surfactantes como SDS, SDC y Triton-X100, combinados con agentes enzimáticos (como tripsina) o soluciones ácido-base (como ácido peracético o hidróxido de amonio) para lograr una descelularización efectiva (Ferreira et al., 2020). Originalmente diseñada para ingeniería tisular, la técnica de descelularización buscaba generar andamios biológicos no inmunogénicos para la reconstrucción de órganos dañados (Langer & Vacanti, 1993). Con el tiempo, su aplicación se utilizan en cirugía oncológica y para la creación de modelos de enfermedad in vitro (Kochupura et al., 2005; Mase et al., 2010). La mayoría de modelos tumorales basados en dECM se producen a partir de su digestión enzimática, dando lugar a hidrogeles adaptables que conservan señales bioquímicas y biofísicas clave lo que los convierte en herramientas prometedoras para estudiar la progresión tumoral y evaluar terapias antineoplásicas (Hanahan & Coussens, 2012; Liao et al., 2020).

iv. Matrigel

El matrigel es un hidrogel de origen biológico, el cual funciona como un andamio especial para cultivar células nerviosas. Este material imita el entorno natural del cuerpo, ayudando que las neuronas extiendan su conexión con las neuritas y además formen una capa protectora de mielina que acelera sus señales. Aunque el

principal inconveniente es que se extrae de tumores de ratones, lo cual crea duda en el uso con humanos, debido al riesgo de rechazo por el cuerpo a través de una respuesta inmune o por la posibilidad de transmitir enfermedades (Irons et al., 2008); (Pettikiriarachchi et al., 2010); (Ruan et al., 2013); (Samadikuchaksaraei, 2007); (Walters & Stegemann, 2014).

Estudios realizados para los GBM

La investigación sobre el GBM y la regeneración neural avanza, mediante el desarrollo y análisis de biomateriales avanzados, debido a la naturaleza altamente infiltrativa y recurrente de este tipo de tumor. Se ha demostrado que los andamios de PCL, tanto en modelos in vitro como in vivo, pueden influir en la migración celular. Sin embargo, aún no está completamente claro qué mecanismo tiene un papel más determinante, por un lado se sugiere que la alineación de las fibras pueden acelerar la migración, mientras que por otro lado se plantea que la porosidad del material facilita la penetración celular (Johnson et al., 2009; Pettikiriarachchi et al., 2010).

Existen diversos estudios sobre la aplicación de los biomateriales en el tratamiento de los GBM. Por ejemplo, el estudio de Tao et al. realizó un hidrogel nanocompuesto de nanopartículas de PLGA para la administración de paclitaxel (PTX), que es un agente quimioterapéutico, esto para el tratamiento residual de gliomas tras la resección quirúrgica. El hidrogel nanocompuesto, al ser un sistema de administración, fue biodegradable y anfifílico; este busca superar las desventajas del PTX (baja biosolubilidad y baja absorción). Se evaluó in vitro (cultivo de células) su morfología, distribución, degradación y liberación. Como resultado, se obtuvo una liberación sostenida y localizada de PTX (Tao et al., 2017).

La combinación de andamios de dECM con células tumorales permitió desarrollar modelos tridimensionales personalizados, ya que estos imitan mejor la progresión tumoral y las respuestas a terapias. A pesar de todo, la reproducibilidad y manipulación de estos materiales presenta desafíos, como su variabilidad interindividual y limitaciones físicas, pero el valor que tienen como plataformas biomiméticas para investigación preclínica es indiscutible (Medikonda et al., 2022).

La impresión 3D en ingeniería de tejido neural, aunque está en fase experimental debido a desafíos técnicos (Cheng et al., 2013; Zamani et al., 2014), Está avanzando a gran velocidad para superar desafíos complejos, para lograrlo se están desarrollando soluciones, como la tecnología Bio-3D coaxial (Dai et al., 2017), la cual crea redes de nutrientes integradas para alimentar el tejido y la bioimpresión robótica in situ (Zamani et al., 2014). Permiten a los cirujanos “imprimir” tejidos nuevos directamente en el área lesionada dentro del cuerpo, este proceso se apoya por tecnologías como la resonancia magnética intraoperatoria (Lang et al., 2023) para guiar la reparación en tiempo real con máxima precisión (Bocheng & França, 2024). Estas innovaciones buscan automatizar y mejorar la aplicabilidad clínica, abriendo nuevas vías no solo para daños en el SNC, sino también para crear modelos de tumores y así probar eficacia de nuevos fármacos.

Según el estudio de Zhang Ch. et al., desarrollaron nanopartículas PEGPLA cargadas con DOX encapsuladas en exosomas huecos para mejorar la penetración del fármaco a través de la BHE. Tanto en modelos in vitro e in vivo. Los resultados demostraron que estas nanopartículas recubiertas con exosomas inducían muerte celular en las células endoteliales bEnd.3 en el cerebro de ratones y prolongaban la supervivencia de ratones C57BL/6 con GBM. Además, permitió una captación eficiente de DOX, promoviendo la exposición de calreticulina (CRT) una proteína multifuncional, la liberación de HMGB1 proteína estructural principal del ADN, la maduración de las células dendríticas y la activación de linfocitos T citotóxicos, lo que sugiere una respuesta inmunitaria antitumoral efectiva (Zhang et al., 2021).

El desafío representa la administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera sangre-tumor cerebral (BBTB), en el tratamiento del glioma fue abordado en un estudio reciente de Cui Y. et al., mediante el diseño de un sistema de nanoportadores con doble capacidad de direccionamiento. La estrategia consistió en combinar nanopartículas de PLGA con membranas de eritrocitos para formar exosomas biomiméticos, modificados además con dos tipos de ligandos peptídicos específicos (D-WSW y NGR). Los resultados demostraron que este enfoque de doble objetivo mejorar significativamente la capacidad de las nanopartículas para dirigirse selectivamente a los tejidos

tumorales, como se evidenció en estudios in vitro con células endoteliales HUVECs CD13-positivas. Para evaluar la localización in vivo, las nanopartículas recubiertas (RBCNPs) fueron marcadas con Dil, un colorante lipofílico fluorescente, y analizadas mediante inmunofluorescencia. En conjunto, los ensayos in vitro e in vivo confirmaron que esta estrategia nanoterapéutica, gracias a su estructura biomimética y alta especificidad tumoral representa una opción prometedora para el tratamiento del glioma (Zhang et al., 2023).

En un estudio reciente, Cui et al. desarrollaron un sistema biomimético de administración de fármacos basado en exosomas endógenos sin segmentos de direccionamiento específicos, y demostró una eficaz capacidad para dirigirse al GBM. Se diseñaron nanomicelas TanIIA-GL (TGM), inspiradas en el mecanismo de autoensamblaje de la tanshinona IIA (TanIIA) y el ácido glicirrónico (GL), compuestos tradicionales de la medicina china que actúan como inhibidores de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT3) una proteína clave en la señalización celular. Estas nanomicelas fueron recubiertas con exosomas derivados del suero y posteriormente fueron cargadas con oligonucleótidos CpG, que son agonista del receptor tipo Toll 9, formando el complejo CpG-EXO/TGM. Los resultados evidenciaron que CpG-EXO/TGM incrementó significativamente su circulación en sangre gracias a su capacidad para unirse a la transferrina libre. Además, este sistema mostró potentes efectos antitumorales en el TME, debido a la eficiente absorción del fármaco por las células tumorales, la liberación intracelular que induce apoptosis, la maduración de células dendríticas estimulada por los oligonucleótidos CpG, y la polarización de macrófagos asociados al tumor, promoviendo respuestas inmunitarias antitumorales contra el GBM (Cui et al., 2023).

Los hidrogeles electroconductores de quitosano han demostrado mejorar la viabilidad de células madre neuronales y exhibir propiedades antiinflamatorias en modelos in vivo. Una de sus principales ventajas es la capacidad para ofrecer una liberación sostenida y controlada de fármacos, lo que potencia su eficacia terapéutica (Pai et al., 2024).

Se desarrollaron hidrogeles autoensamblables basados en profármacos de camptotecina (CPT) para el tratamiento local tras la resección tumoral. Estos

hidrogeles mostraron una liberación sostenida del fármaco, lo que resultó en una mejora significativa de la supervivencia en modelos in vivo (Alghamdi et al., 2021; Q. Li et al., 2022).

Los Anfífilos peptídicos autoensamblables cargados con PTX (Chakroun et al., 2019). y los hidrogeles supramoleculares de tubustecán (TT) (Q. Li et al., 2022; Wang et al., 2020) han mostrado una notable capacidad de penetración tumoral, mayor citotoxicidad y la capacidad de llevar terapias combinadas, contribuyendo así la reducción de la metástasis.

Las terapias combinadas en hidrogeles también han sido exploradas, por ejemplo, Q. Li et al. desarrollaron hidrogeles fotopolimerizables para la coadministración de PTX y TMZ, logrando una liberación sostenida de ambos fármacos y erradicando tumores de forma más eficaz. (Q. Li et al., 2022).

Otros ejemplos incluyen el uso de hidrogeles de alginato con microesferas de PTXPLGA (Graham-Gurysh et al., 2018). y nanopartículas de PTX-PLGA incorporadas en hidrogeles fotopolimerizables (Alghamdi et al., 2021; El Kheir et al., 2022; Fourniols et al., 2015). Todos diseñados para prolongar la liberación del fármaco y mejorar la supervivencia. Asimismo, los hidrogeles a base de selenio que combinan fármacos con material radiactivo (Anas et al., 2024). y los hidrogeles termorreversibles cargados con TMZ en nanopartículas (Sayiner et al., 2020; Wang et al., 2023; Zhao et al., 2018). Han demostrado gran potencial para reducir la recaída y la resistencia tumoral. Incluso en la inmunoterapia, los hidrogeles termosensibles (Erthal et al., 2021). favorecen la infiltración de células T en el tumor, mejorando así la respuesta citotóxica antitumoral.

Los biomateriales, como las nanopartículas de PEG-PLGA con lactoferrina (Pai et al., 2024) y los hidrogeles electro conductores a base de quitosano (Pai et al., 2024), han mostrado un gran potencial como sistemas de administración de fármacos más eficientes, además de favorecer la viabilidad y proliferación de células madre neuronales. En el tratamiento postquirúrgico del GBM, también se han desarrollado hidrogeles y superestructuras híbridas con el objetivo de abordar la recurrencia tumoral y resistencia. Entre ellos destacan los hidrogeles G5-BGG/shRNA, que

promueven la infiltración de macrófagos en el sitio tumoral y prolongan la supervivencia (Song et al., 2021). Así como la superestructura del hidrogel con nanotubo, diseñadas para generar macrófagos con receptor de antígeno quimérico (CAR-MΦ) para eliminar células madre del glioma y estimular una respuesta inmunitaria antitumoral (Chen et al., 2022).

Asimismo, los hidrogeles termorreversibles, como los basados en P(NIPAAm-coBMA) o PLGA con PEG, permiten la inyección líquida y la gelificación in situ, logrando una liberación controlada y prolongada de fármacos como DOX y TMZ, lo que se ha traducido en una inhibición exitosa del crecimiento tumoral y mejora de la supervivencia en modelos de glioma (Arai et al., 2010; Basso et al., 2018; Sayiner et al., 2020; Wang et al., 2023; Zhao et al., 2018).

Por otro lado, se han desarrollado hidrogeles basados en profármacos de camptotecina (CPT) (Q. Li et al., 2022; Yue & Shen, 2023), Anfífilos peptídicos con PTX (Chakroun et al., 2019; Q. Li et al., 2022). y los hidrogeles supramoleculares de tubustecán (Q. Li et al., 2022; Wang et al., 2020). Como ejemplos representativos de cómo la ingeniería molecular permite la liberación controlada y sinérgica de fármacos. Estas estrategias no solo mejoran la citotoxicidad contra células tumorales, sino que también ayudan a prevenir la recurrencia. Esto es especialmente relevante para el GBM, donde los márgenes tumorales son difíciles de definir debido a su alta infiltración (Anita C. Bellail et al., 2004; Huse & Holland, 2010). Por ende, se han desarrollado hidrogeles adhesivos (Cha & Kim, 2021; Q. Li et al., 2022). y sistemas de liberación localizada (Bastiancich et al., 2017; Q. Li et al., 2022; Smerdi et al., 2024). Con el objetivo de superar la limitada eficacia de los fármacos administrado de forma convencional (Li et al., 2022), se ha expandido hacia la administración de CRISPR/Cas9 mediante nanohidrogeles lipídicos (LHN) para inducir el rechazo tumoral, así como el diseño de terapias combinadas con hidrogeles fotopolimerizables (Q. Li et al., 2022; Zhao et al., 2018). Y estructuras multicompartimentales que permiten una liberación escalonada de fármacos (Aboseada et al., 2021; Q. Li et al., 2022).

Este estudio desarrolla una estrategia para abordar el problema de que los GBM vuelvan a crecer luego de la resección quirúrgica, ya que suelen quedar células

cancerosas de tamaño microscópico. Por ende, se propuso un tratamiento combinado para aplicar directamente en el área donde hubo la extirpación. Por lo cual, este estudio consiste en diminutas cápsulas biodegradables de PLGA con el fármaco camptotecina, las cuales se mezclan con TGP (un líquido que se solidifica con el calor del cuerpo). Su función es que, al inyectar la mezcla, el gel atrape las cápsulas del fármaco, haciendo que liberen la quimioterapia de una manera lenta y controlada en el lugar indicado. Los investigadores sugirieron que el uso de esta combinación era crucial para evitar que las capsulas del fármaco se dispersaran por el cerebro, y así el tratamiento tenga eficacia para eliminar células residuales (Ozeki et al., 2012).

Por otra parte, realizaron un estudio sobre un hidrogel fotopolimerizable cargado con temozolomida (TMZ), diseñado para una administración local y sostenida del fármaco. Este sistema demostró una alta eficacia antitumoral y una inducción significativa de apoptosis en modelos murinos con tumores cerebrales. Al ser inyectable, permite una aplicación rápida y sencilla, facilitando su adaptación a la práctica clínica. Su principal ventaja es su capacidad para ajustarse con precisión a los contornos de la zona resecada, lo que lo convierte en un sistema de liberación altamente eficaz para el tratamiento del glioma. (Nozhat et al., 2023).

En un estudio se demostró la eficacia de un hidrogel polipeptídico como agente inmunomodulador en un modelo de glioma de ratón. Este tratamiento funcionó mediante varias estrategias: indujo una robusta respuesta antitumoral al activar linfocitos T citotóxicos (CD8+) y promover la polarización de macrófagos hacia un fenotipo pro-inflamatorio y antitumoral (M1). Dicha respuesta fue amplificada por la quimiocina CXCL9, que recluta más células inmunitarias al tumor. Además, reguló el ligando de muerte programada 1 (PDL1), una proteína que funciona como un punto de control inmunitario que las células cancerosas utilizan para evadir a los linfocitos que intentan atacarlas. Al inhibir el PDL1, el tratamiento le quitó al tumor su defensa principal. Como resultado, esta estrategia contrarrestó las defensas del tumor, inhibiendo significativamente su crecimiento (Zhu et al., 2022).

En una investigación sobre inmunoterapia basada en un nanohidrogel inyectable para el tratamiento del glioma post-resección, se demostró que este sistema mejoró la presentación de antígenos tumorales, lo cual es clave para que el sistema inmunológico pueda reconocer y atacar al GBM. El tratamiento logró activar eficazmente linfocitos T CD8+ y células asesinas naturales (NK), contribuyendo a revertir el microambiente tumoral (TME) inmunosupresor. Como resultado, se generó un entorno más favorable para la eliminación de las células cancerosas residuales tras la cirugía (Yao et al., 2020).

Un estudio demostró que el uso de hidrogeles de fibroína de seda (SF), combinados con un fotosensibilizador, puede ejercer efectos antiglioma significativos. Esta estrategia permite combatir el cáncer de forma localizada, aprovechando la fototerapia para inducir daño selectivo en las células tumorales y mejorar la eficacia del tratamiento contra el glioma (Yao et al., 2020).

En otro estudio, se utilizó un hidrogel de gelatina para la administración localizada de paclitaxel (PTX) en un modelo murino de glioma. Este hidrogel fue diseñado para responder al microambiente tumoral (TME) ácido, lo que permitió una liberación sostenida y controlada del fármaco. Como resultado, se logró inhibir eficazmente el crecimiento del tumor, demostrando el potencial de este sistema como estrategia terapéutica dirigida (Kang et al., 2021).

Se desarrolló un hidrogel híbrido multifuncional que fue inyectado en un modelo murino de glioma tras la resección quirúrgica. Dentro del microambiente ácido del tumor, las nanopartículas de peróxido de cobre incorporadas en el hidrogel se descompusieron, generando especies reactivas que desencadenaron un efecto quimioterapéutico directo sobre el glioblastoma multiforme (GBM). Esta estrategia permitió una acción localizada y activada por el entorno tumoral, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos adversos sistémicos. (Cao et al., 2022).

Algunos estudios han demostrado que los andamios de hidrogel compuestos por β glicerofosfato (BGP), hidroxietilcelulosa (HEC), quitosano (CS) y nanocristales de celulosa (CNCs) son capaces de encapsular y preservar la funcionalidad de células madre en entornos tumorales ácidos. Estas estructuras han mostrado potencial

como tratamiento postoperatorio para el glioma, ya que ofrecen un entorno protector y bioactivo que favorece la supervivencia celular y podría contribuir a la regeneración del tejido o al apoyo inmunológico tras la resección tumoral. (King et al., 2022).

Un investigador desarrolló un hidrogel compuesto por liposomas de doxorubicina (DOX) marcados con quitosano y nanopartículas de oro (CH-HG-GLDOX), que fue inyectado directamente en el tejido tumoral. Este sistema logró prolongar el tiempo de retención de DOX en el tumor, lo que resultó en una mayor inhibición del crecimiento tumoral y una reducción significativa de la toxicidad sistémica asociada al fármaco. (Won et al., 2021).

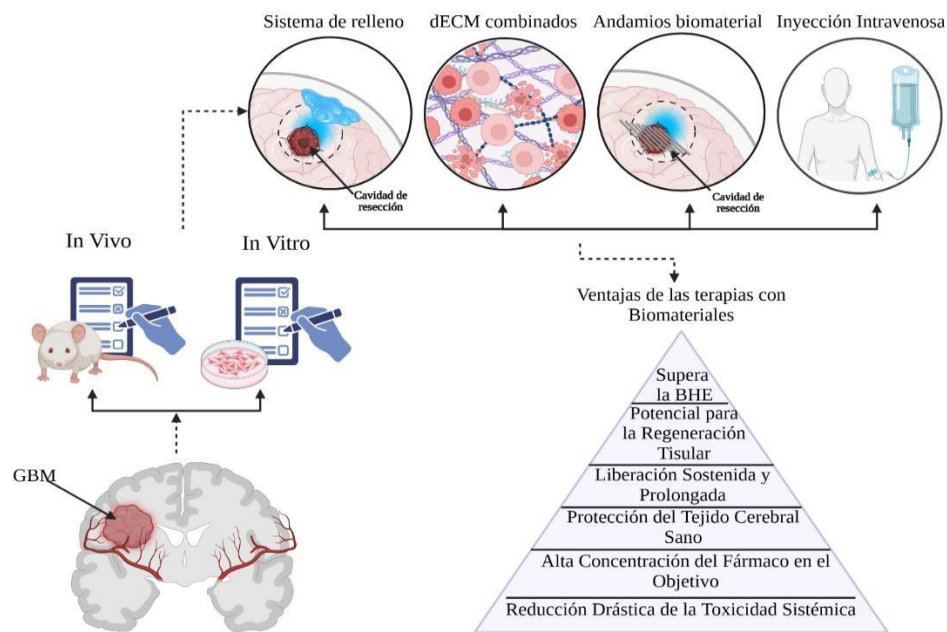


Figura 2. Esta figura nos muestra que la investigación del GBM se realiza en modelos preclínicos in vivo e in vitro. Estos estudios permiten el diseño de estrategias terapéuticas avanzadas, como los sistemas de relleno con hidrogeles y los andamios implantables en la cavidad post-quirúrgica, o la inyección intravenosa de nanosistemas. Adicional, La pirámide resume las ventajas clave de estas terapias, destacando la liberación localizada y sostenida del fármaco, la protección del tejido sano y la capacidad de superar la barrera hematoencefálica (BHE).

CAPÍTULO III

3.0 Marco Metodológico

3.1 Tipo y diseño de la investigación

Para la elaboración de este artículo, se llevó a cabo una revisión estructurada de estudios científicos con el objetivo de reunir y analizar los avances recientes en el diseño y la aplicación de biomateriales para el tratamiento del glioblastoma. La búsqueda de información se llevó a cabo en bases de datos clave como PubMed, Nature y Google Scholar. Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática utilizando combinaciones de las siguientes palabras clave: "glioblastoma", "biomateriales", "hidrogeles", "Matriz extracelular", "entrega de fármacos", "terapias combinadas", "bioimpresión 3D" y "microambiente tumoral". Estas palabras se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR, NOT) para optimizar los resultados. Se consideraron publicaciones en inglés y español; además, se establecieron reglas de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios. Se incluyeron artículos de investigación original, revisiones y análisis que describieron la síntesis, caracterización o aplicación de biomateriales en modelos in vitro (cultivos celulares 2D y 3D) e in vivo (modelos animales) de glioblastoma. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos sin texto completo asociado, y estudios que no estuvieran directamente relacionados con el uso de biomateriales en el glioblastoma o que no estuvieran disponibles en acceso completo. Finalmente, los datos recopilados fueron analizados de manera cualitativa y temática. Este análisis nos permitió identificar las tendencias emergentes, las tecnologías más prometedoras y las áreas de investigación con mayor potencial de impacto en el tratamiento del glioblastoma.

CAPÍTULO IV

4.0 Análisis e interpretación de los resultados

Tabla 1. Estudios para el tratamiento del GBM					
Biomaterial utilizado	En combinación	Año	Tipo de Estudio	Aplicación desarrollada	Referencia

Hidrogeles de TGP	nanopartículas de PLGA + camptotecina	2012	In vivo	Se propuso que un hidrogel de polímero de gelificación termorreversible (TGP) podría ayudar a formar un gel alrededor del sitio de inyección para impedir la difusión de nanopartículas de PLGA cargadas con camptotecina.	(Ozeki et al., 2012)
-------------------	---------------------------------------	------	---------	--	----------------------

Hidrogeles termorreversibles sintéticos	DOX + TMZ	2024	In vivo	Se desarrollaron hidrogeles termorreversibles basados en P(NIPAAm-coBMA) o PLGA con PEG para una liberación controlada y prolongada de DOX y TMZ, inhibiendo el crecimiento tumoral y mejorando la supervivencia.	(Pai et al., 2024)
---	-----------	------	---------	---	--------------------

Hidrogeles	CPT + PTX + TT	2020	In vivo	Se estudió los hidrogeles basados en pro fármacos de CPT, Anfífilos con PTX y también los hidrogeles TT la cual demostraron la capacidad de liberar fármacos de manera controlada y sinérgica, esto quiere decir que estos medicamentos	(Wang et al., 2020)
------------	-------------------	------	---------	---	---------------------

				actúan de una forma más potente junta y previene la recurrencia del tumor.	
--	--	--	--	--	--

Hidrogeles Adhesivos y lipídicos	TCEP	2021	In vivo en ratones	Se desarrolló hidrogeles adhesivos, los cuales se modifican para adherirse a la membrana de las células de GBM que ayuda a atraparlas y disminuyen su capacidad de invadir el tejido sano. Además, investigaron los hidrogeles lipídicos, los cuales tienen la capacidad de atravesar la BHE y concentrar altas dosis de medicamentos directamente donde está el tumor.	(Cha & Kim, 2021)
----------------------------------	------	------	--------------------	---	-------------------

Hidrogeles Alginato	nanopartículas de PTX-PLGA	2018	In Vivo e In vitro	Se estudió el hidrogel de alginato con microesferas y nanopartículas de PTX-PLGA, en hidrogeles fotopolimerizables y se observó una prolongación en liberación de fármaco y mejoró la supervivencia	(GrahamGurysh et al., 2018)
Hidrogeles	Selenio	2024	In Vivo e In vitro	Se desarrolló hidrogel a base de selenio con fármacos y material radiactivo y también hidrogeles termorreversibles con TMZ, y demostró un gran potencial para reducir recaída y resistencia en el tratamiento.	(Anas et al., 2024)
Hidrogeles	CRISPS/Cas9 + LHN	2018-2022	In vivo	Se estudió la administración de CRISPS/Cas9 con LHN para combatir	(Chen et al., 2017)

				tumores, además se diseñó para las terapias combinadas que utilizan los hidrogeles fotopolimerizables que se endurecen con luz y libera fármaco de forma controlada. Y los hidrogeles multicompartimentales que permiten una liberación de fármaco en diferentes etapas.	
Hidrogeles fotopolimerizables	TMZ	2023	In vivo en ratones	Se desarrolló un hidrogel fotopolimerizables cargado con TMZ para una administración sostenida y local. Demostró alta apoptosis y eficacia antitumoral en ratones con tumores.	(Nozhat et al., 2023)

Hidrogeles	CPT	2020	In Vivo e In vitro	Se desarrollaron hidrogeles autoensamblables con profármacos de CPT para un tratamiento local post-resección, mostrando liberación constante y mejorando la supervivencia.	(Schiapparelli et al., 2020)
Hidrogeles	G5-BGG/shRNA	2021	In vivo	Se desarrollaron hidrogeles G5BGG/shRNA que promueven la invasión de macrófagos y prolongan la supervivencia. También superestructuras de hidrogelnanotubo para generar macrófagos CAR-M Φ para eliminar células madre de glioma y estimular la inmunidad antitumoral.	(Song et al., 2021)

Hidrogel	PTX	2023	In vitro	Se estudiaron los nanocompuesto del hidrogel para regular la administración de PTX luego de una resección quirúrgica y se creó un estilo gel, el cual permitió liberar el PTX lentamente en la zona donde estaba el tumor y a la vez atacar las células cancerosas residuales.	(Nozhat et al., 2023)
Hidrogeles Qitosano	Células madre neuronales	2024	In Vivo e In vitro	Hidrogeles electroconductores de quitosano mejoraron la viabilidad de células madre neuronales y mostraron propiedades antiinflamatorias.	(Pai et al., 2024)
Bio-Tinta	Células vivas	2014	In vitro	Se desarrolló una tecnología impresión 3D, la cual permite construir redes de	(Zamani et al., 2014)

				nutrientes en tejidos prototipo, además la bioimpresión in situ apoyada por la resonancia magnética realiza una monitorización en tiempo real. Esto ayuda a crear vías para la reparación y modelado de tejidos.	
Andamios PCL	N/A	2010	In Vivo e In vitro	Se demostró que los andamios de PCL influyen en cómo se mueven las células tumorales, pero aún no se sabe con certeza si es por su forma alineadas o por su porosidad lo que acelera o facilita la migración de estas células.	(Pettikiriarachchi et al., 2010)
Exosomas	Nanomicelas TGM	2023	In Vivo e In vitro	Se desarrolló un sistema de administración de fármacos	(Cui et al., 2023)

				biomimético para el tratamiento del glioblastoma (GBM). La plataforma se basa en nanomicelas del agente terapéutico TGM, las cuales fueron recubiertas con exosomas endógenos para mejorar su biocompatibilidad y tiempo de circulación. Adicionalmente, la estructura fue cargada con el inmunoestimulante CpG. El sistema resultante ejerce un doble mecanismo de acción: induce la apoptosis directa de las células tumorales a través del TGM y, simultáneamente, activa una respuesta inmune	
--	--	--	--	---	--

				antitumoral mediada por el CpG, demostrando un significativo potencial terapéutico contra el GBM.	
dECM	Células tumorales	2022	In Vitro	La combinación de andamios de matriz extracelular descelularizada (dECM) con células tumorales permite el desarrollo de modelos tridimensionales personalizados que imitan con alta fidelidad la progresión tumoral y la respuesta a las terapias.	(Medikonda et al., 2022)
Exosomas PEG-PLA	DOX	2021	In Vitro e In Vivo	Este estudio no solo logró cruzar la barrera y matar células relacionadas con el tumor, sino que también consiguió prolongar la vida	(Zhang et al., 2021)

				de los ratones con GBM. Además, activó el propio sistema inmunitario de los ratones para que también atacara al cáncer.	
Exosomas	Nanopartículas de PLGA	2023	In Vitro e In Vivo	Se evaluó un nanoportador biomimético de doble objetivo. Este sistema consistió en nanopartículas de PLGA recubiertas con exosomas derivados de eritrocitos. Las evaluaciones realizadas tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> , demostraron la capacidad del nanoportador para alcanzar eficazmente el tejido tumoral. En conjunto, los hallazgos indican que esta estrategia de doble objetivo	(Zhang et al., 2023)

				representa una técnica nanoterapéutica prometedora para la terapia del glioma	
Hidrogeles	PTX + TT	2022	In Vivo e In vitro	Se observó que los Anfífilos peptídicos autoensamblables con PTX y los hidrogeles TT, tienen la capacidad de penetrar tumores, ser más tóxicos para las células cancerosas y además transportar múltiples terapias a la vez. Esto ayuda a reducir la metástasis.	(J. Li et al., 2022)
Hidrogel polipeptídico	N/A	2022	In Vivo	Se utilizó un hidrogel polipeptídico para activar el sistema inmune contra el glioma en un modelo de ratón. Logró despertar a las células T	(Zhu et al., 2022)

				"asesinas" (CD8+), y reprogramar a otras células inmunes (macrófagos M1) para que atacaran el tumor, y bloquear las defensas del cáncer (PDL1), resultando en la inhibición del crecimiento tumoral	
Hidrogel de gelatina	PTX	2021	In Vivo	Se usó un hidrogel de gelatina para liberar el fármaco PTX, el cual reaccionaba al ambiente ácido del tumor para liberar el medicamento de forma lenta y sostenida, logrando así inhibir el crecimiento del cáncer.	(Kang et al., 2021)
Nanohidro gel	N/A	2020	In Vivo	Se inyectó un nanohidrogel después de la cirugía en ratones	(Yao et al., 2020)

				con glioma para activar el sistema inmune. El tratamiento ayudó a las defensas del cuerpo a localizar mejor el cáncer (mejoró la presentación de antígenos) y activó a las células asesinas (linfocitos T CD8+ y células NK) para que atacaran las células tumorales restantes.	
Andamio de hidrogel compuesto BGP, HEC, CS y CNCS.	Células madre tumorales	2022	In Vivo	Se creó un andamio de hidrogel para encapsular y mantener vivas a las células madre del glioma en un ambiente ácido. Se describe su uso como un tratamiento después de la cirugía, posiblemente para	(King et al., 2022)

				estudiar cómo estas células causan la recurrencia del cáncer o como base para desarrollar una terapia celular (como una vacuna).	
hidrogel de quitosano que contiene liposomas	DOX	2021	In Vivo	Se desarrolló un sistema de hidrogel que se inyecta directamente en el tumor. El gel actúa como un depósito que mantiene los liposomas llenos del fármaco DOX en el sitio del cáncer por más tiempo. Esto logró inhibir el crecimiento del tumor de manera más efectiva y con menor toxicidad para el resto del cuerpo.	(Won et al., 2021)
Hidrogel compuesto	DOX	2019	In Vivo	Se desarrolló un hidrogel sensible al	(Turabee et al., 2019)

de PF127 y quitosano				pH cargado con el fármaco DOX. Se observe que en el ambiente ácido del tumor, el hidrogel liberó el medicamento lentamente durante más de un mes, logrando suprimir el crecimiento del cáncer.	
Hidrogel híbrido multifuncional	nanopartículas de peróxido de cobre	2022	In Vivo	Se inyectó un hidrogel inteligente después de la cirugía en ratones. Este hidrogel contenía nanopartículas que, al detectar el ambiente ácido del tumor se descomponían y generaban un efecto de quimioterapia localizado para atacar las células cancerosas restantes.	(Cao et al., 2022)

Hidrogel de fibroína de seda (SF)	fotosensibilizador	2020	In Vivo	Se utilizó un hidrogel de seda para transportar un agente fotosensibilizador a un tumor cerebral en ratones. Tras la activación (con luz), este sistema demostró tener efectos antiglioma, combatiendo eficazmente el cáncer de manera localizada.	(Yao et al., 2020)
-----------------------------------	--------------------	------	---------	--	--------------------

La revisión de los estudios preclínicos presentados en este trabajo demuestra un cambio de paradigma en el tratamiento del GBM, donde los biomateriales avanzados emergen como plataformas versátiles para superar las barreras de las terapias convencionales. Los hallazgos, resumidos en la Tabla 1 muestran grandes ventajas como: mejorar la terapia local post-resección para evitar la recurrencia (Aaron C. Tan et al., 2020; Zhao et al., 2020). y desarrollar sistemas capaces de atravesar la BHE para tratar tumores de manera menos invasiva. Una de las estrategias más exploradas es el uso de hidrogeles implantables en la cavidad quirúrgica para la liberación localizada y sostenida de fármacos. Como se muestra en múltiples estudios in vivo, los hidrogeles termorreversibles o sensibles al pH pueden actuar como depósitos para agentes quimioterapéuticos como la DOX y la TMZ, logrando suprimir el crecimiento tumoral y mejorar la supervivencia en modelos animales (Pai et al., 2024). Este enfoque no solo maximiza la concentración del fármaco en el sitio del tumor, sino que también reduce drásticamente la toxicidad sistémica. La versatilidad de los hidrogeles también permite la co-administración de

múltiples fármacos y la adaptación a geometrías irregulares de la cavidad de resección (Q. Li et al., 2022; Zhao et al., 2018).

Más allá de la terapia local, una segunda investigación fundamental se enfoca en superar el principal obstáculo para la quimioterapia: La BHE para este obstáculo se han desarrollado nanosistemas biomiméticos, utilizando mecanismos biológicos para transportar fármacos al cerebro (Tang et al., 2020; Wang et al., 2022). Los exosomas, vesículas naturales secretadas por las células, han demostrado una gran eficacia para este propósito. Estudios como los de Zhang et al. y Cui et al. Han demostrado que recubrir nanopartículas (como las de PEG-PLA o PLGA) cargadas con fármacos con exosomas permite cruzar la BHE y ejercer efectos antitumorales significativos en modelos in vivo e in vitro (Zhang et al., 2021). Estrategias más avanzadas utilizan exosomas modificados con ligandos peptídicos para lograr un doble objetivo, mejorando la especificidad hacia el tumor o nanomicelas que se recubren con exosomas para inducir respuestas inmunes además del efecto quimioterapéutico (Zhang et al., 2023). Estos enfoques también abren la puerta a terapias sistémicas más seguras y efectivas. Finalmente, una de las fronteras más innovadoras es el uso de biomateriales no solo como vehículos de fármacos, sino como agentes activos de inmunoterapia. En lugar de atacar directamente las células tumorales, estos sistemas buscan remodelar el TME, que en el GBM es altamente inmunosupresor, para reactivar las defensas del propio paciente (Collado et al., 2024). Diversos estudios in vivo han demostrado que hidrogeles, como los polipeptídicos o los nanohidrogeles, pueden inducir una robusta respuesta de linfocitos T CD8⁺ y células NK (células asesinas naturales), y promover la polarización de macrófagos M1 con actividad antitumoral (Yao et al., 2020). Enfoques más complejos utilizan superestructuras de hidrogel-nanotubo para generar macrófagos CAR-M Φ in situ, capaces de eliminar las células madre del glioma y estimular una respuesta inmune duradera (Chen et al., 2022). Además, estos biomateriales pueden contrarrestar los mecanismos de evasión del tumor, como la regulación del punto de control inmunitario PDL1, quitándole al cáncer su principal defensa contra el sistema inmune. Esta estrategia de "despertar" al sistema inmune desde dentro del tumor representa un cambio fundamental respecto a la

quimioterapia citotóxica y ofrece un gran potencial para generar respuestas terapéuticas más específicas y duraderas (Zhu et al., 2022).

A pesar del potencial demostrado en los estudios preclínicos, la toxicidad a largo plazo de algunos biomateriales y sus productos de degradación debe ser estudiada exhaustivamente para garantizar la seguridad del paciente. Además, la heterogeneidad del GBM y la complejidad de las interacciones entre el biomaterial y el microambiente tumoral requieren un diseño de materiales cada vez más sofisticado y personalizado. La integración de tecnologías como la bioimpresión 3D podría permitir en el futuro la creación de tratamientos personalizados, donde el biomaterial se diseñe en función de las características del tumor de un paciente específico (Lang et al., 2023).

CONCLUSIÓN

El GBM es un tumor cerebral primario extremadamente agresivo y letal que presenta importantes desafíos clínicos. Aunque existan avances en terapias como la cirugía, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia del paciente sigue siendo limitada. La principal limitación de estos tratamientos es que no logran pasar las barreras físicas y biológicas del microambiente tumoral, como son la barrera hematoencefálica y la matriz extracelular. Sin contar la naturaleza infiltrativa de este tumor, su heterogeneidad celular, las cuales hacen casi imposible eliminar todas las células cancerosas, y esto incurre en una alta tasa de incidencia. Las limitaciones impuestas por el microambiente tumoral, que incluye hipoxia, pH ácido, angiogénesis y ECM alterada y rígida, junto con la BHE que restringe el paso de la mayoría de los fármacos oncológicos, obstaculizan la entrega eficaz de agentes terapéuticos. Por esa razón, los biomateriales emergen como una estrategia terapéutica prometedora e innovadora. Estos materiales, que incluyen hidrogeles, polímeros biodegradables y derivados de la matriz extracelular, los cuales han sido diseñados para interactuar con el organismo humano, encapsular fármacos, aumentar su estabilidad y dirigirlos de manera precisa al sitio afectado.

Los biomateriales surgen como una estrategia terapéutica prometedora para superar estas limitaciones. Se pueden diseñar para interactuar de forma segura con el sistema biológico y nos ofrecen ventajas sobre las terapias tradicionales, como la administración localizada y sostenida, superación de la barrera hematoencefálica, modulación del microambiente tumoral y la investigación y modelado de estos. A pesar de que los estudios preclínicos tienen un gran potencial, aún existen desafíos para su implementación clínica, ya sea la necesidad de investigar la toxicidad a largo plazo y degradación; además de desarrollar plataformas para abordar la compleja heterogeneidad del glioblastoma. Investigaciones preclínicas han demostrado el potencial de diversos biomateriales. Las nanopartículas, como las lipídicas sólidas, han mostrado ser eficaz en la administración de agentes antineoplásicos al cerebro, incluso atravesando la BHE. Nanogeles específicos han permitido la visualización de tumores y han demostrado eficacia antitumoral significativa, como la reducción del volumen tumoral en modelos in vivo. Los hidrogeles, valorados por su alto contenido de agua y estructura porosa, actúan como un soporte físico temporal que

promueve la adhesión celular y la regeneración axonal. Estrategias como los hidrogeles adhesivos han logrado disminuir la invasividad del GBM al atrapar células cancerosas, mientras que los hidrogeles lipídicos han inhibido eficazmente la recurrencia tumoral y aumentado la supervivencia en ratones.

Los biomateriales están revolucionando la inmunoterapia y la regeneración tisular. Se han desarrollado hidrogeles inmunomoduladores que promueven la invasión de macrófagos y generan respuestas inmunitarias antitumorales. La bioimpresión 3D avanza para crear andamios personalizados y modelos tumorales, con tecnologías como la resonancia magnética intraoperatoria que permiten la monitorización en tiempo real durante la bioimpresión in situ. Los biomateriales aprobados por la FDA como PLA, PGA y PLGA son fundamentales para mantener la viabilidad celular y promover la migración de células madre neurales. Incluso, dispositivos inalámbricos implantables están emergiendo para la administración controlada de fármacos, e hidrogeles que mejoran la penetración de células T en el tumor están emergiendo, reflejando el vasto potencial de los biomateriales para transformar el panorama del tratamiento del GBM y la ingeniería de tejidos.

Con esto concluimos que los biomateriales representan un paradigma en el tratamiento del glioblastoma, por lo que ofrecen una estrategia multifuncional que no solo mejora la administración de fármacos, sino que también interactúa con el entorno del tumor para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Aboseada, H. A., Hassanien, M. M., El-Sayed, I. H., & Saad, E. A. (2021). Schiff base 4-ethyl-1-(pyridin-2-yl) thiosemicarbazide up-regulates the antioxidant status and inhibits the progression of Ehrlich solid tumor in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 573, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.07.102>
2. Acarregui, A., Herrán, E., Igartua, M., Blanco, F. J., Pedraz, J. L., Orive, G., & Hernandez, R. M. (2014). Multifunctional hydrogel-based scaffold for improving the functionality of encapsulated therapeutic cells and reducing inflammatory response. *Acta Biomater*, 10(10), 4206–4216. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.06.038>
3. Aguilera-Márquez, J. d. R., de Dios-Figueroa, G. T., Reza-Saldivar, E. E., Camacho-Villegas, T. A., Canales-Aguirre, A. A., & Lugo-Fabres, P. H. (2022). Biomaterials: Emerging systems for study and treatment of glioblastoma. *Neurology Perspectives*, 2, S31–S42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.12.001>
4. Alfurhood, J., Sun, H., Calvo, P., & Sumerlin, B. (2016). Hyperbranched poly(N(2-hydroxypropyl) methacrylamide) via RAFT self-condensing vinyl polymerization. *Polymer Chemistry*, 7. <https://doi.org/10.1039/c6py00111d>
5. Alghamdi, M., Gumbleton, M., & Newland, B. (2021). Local delivery to malignant brain tumors: potential biomaterial-based therapeutic/adjuvant strategies [10.1039/D1BM00896J]. *Biomaterials Science*, 9(18), 6037–6051. <https://doi.org/10.1039/D1BM00896J>
6. Ali, H. R., Jackson, H. W., Zanutelli, V. R. T., Danenberg, E., Fischer, J. R., Bardwell, H., Provenzano, E., Ali, H. R., Al Sa'd, M., Alon, S., Aparicio, S., Battistoni, G., Balasubramanian, S., Becker, R., Bodenmiller, B., Boyden, E. S., Bressan, D., Bruna, A., Marcel, B.,...Team, C. I. G. C. (2020). Imaging mass cytometry and multiplatform genomics define the phenogenomic landscape of breast cancer. *Nature Cancer*, 1(2), 163–175. <https://doi.org/10.1038/s43018020-0026-6>

7. Alieva, M., van Rheenen, J., & Broekman, M. L. D. (2018). Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 35(4), 319–331. <https://doi.org/10.1007/s10585-018-9896-8>
8. Almany, L., & Seliktar, D. (2005). Biosynthetic hydrogel scaffolds made from fibrinogen and polyethylene glycol for 3D cell cultures. *Biomaterials*, 26(15), 2467–2477. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.06.047>
9. Alvarez, G. S., Hélarý, C., Mebert, A. M., Wang, X., Coradin, T., & Desimone, M. F. (2014). Antibiotic-loaded silica nanoparticle–collagen composite hydrogels with prolonged antimicrobial activity for wound infection prevention [10.1039/C4TB00327F]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(29), 4660–4670. <https://doi.org/10.1039/C4TB00327F>
10. Anas, Z., Hasan, S. F. S., Moiz, M. A., Zuberi, M. A. W., Shah, H. H., Ejaz, A., Dave, T., Panjwani, M. H., Rauf, S. A., Hussain, M. S., & Waseem, R. (2024). The role of hydrogels in the management of brain tumours: a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*, 86(4), 2004–2010. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001809>
11. Ansorena, E., De Berdt, P., Ucakar, B., Simón-Yarza, T., Jacobs, D., Schakman, O., Jankovski, A., Deumens, R., Blanco-Prieto, M. J., Prát, V., & Rieux, A. d. (2013). Injectable alginate hydrogel loaded with GDNF promotes functional recovery in a hemisection model of spinal cord injury. *International Journal of Pharmaceutics*, 455(1), 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.045>
12. Arai, T., Benny, O., Joki, T., Menon, L. G., Machluf, M., Abe, T., Carroll, R. S., & Black, P. M. (2010). Novel local drug delivery system using thermoreversible gel in combination with polymeric microspheres or liposomes. *Anticancer Res*, 30(4), 1057–1064.
13. Babensee, J. E., McIntire, L. V., & Mikos, A. G. (2000). Growth Factor Delivery for Tissue Engineering. *Pharmaceutical Research*, 17(5), 497–504. <https://doi.org/10.1023/A:1007502828372>
14. Bakarich, S., Pidcock, G., Balding, P., Stevens, L., Calvert, P., & in het Panhuis, M. (2012). Recovery from applied strain in interpenetrating polymer network

- hydrogels with ionic and covalent cross-links. *Soft Matter*, 8, 9985–9988. <https://doi.org/10.1039/C2SM26745D>
15. Bao, S., Wu, Q., Sathornsumetee, S., Hao, Y., Li, Z., Hjelmeland, A. B., Shi, Q., McLendon, R. E., Bigner, D. D., & Rich, J. N. (2006). Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res*, 66(16), 7843–7848. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-06-1010>
 16. Baskar, R., Dai, J., Wenlong, N., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2014). Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci*, 1, 24. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00024>
 17. Basso, J., Miranda, A., Nunes, S., Cova, T., Sousa, J., Vitorino, C., & Pais, A. (2018). Hydrogel-Based Drug Delivery Nanosystems for the Treatment of Brain Tumors. *Gels*, 4(3). <https://doi.org/10.3390/gels4030062>
 18. Bastiancich, C., Bianco, J., Vanvarenberg, K., Ucakar, B., Joudiou, N., Gallez, B., Bastiat, G., Lagarce, F., Pr  at, V., & Danhier, F. (2017). Injectable nanomedicine hydrogel for local chemotherapy of glioblastoma after surgical resection. *J Control Release*, 264, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.08.019>
 19. Bastiancich, C., Danhier, P., Pr  at, V., & Danhier, F. (2016). Anticancer drugloaded hydrogels as drug delivery systems for the local treatment of glioblastoma. *J Control Release*, 243, 29–42. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.034>
 20. Bellail, A. C., Hunter, S. B., Brat, D. J., Tan, C., & Van Meir, E. G. (2004). Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36(6), 1046–1069. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.01.013>
 21. Bellail, A. C., Hunter, S. B., Brat, D. J., Tan, C., & Van Meir, E. G. (2004). Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol*, 36(6), 1046–1069. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.01.013>
 22. Bocheng, X., & França, R. (2024). Innovative 3D bioprinting approaches for advancing brain science and medicine: a literature review. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 10. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ad795c>

23. Budi, H. S., & Farhood, B. (2023). Targeting oral tumor microenvironment for effective therapy. *Cancer Cell International*, 23(1), 101.
<https://doi.org/10.1186/s12935-023-02943-5>
24. Cai, L., & Heilshorn, S. C. (2014). Designing ECM-mimetic materials using protein engineering. *Acta Biomater*, 10(4), 1751–1760.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.028>
25. Cao, X., Li, S., Chen, W., Lu, H., Ye, L., Min, Z., Sun, S., Teng, C., Yin, H., Zhang, Q., He, W., Wang, X., Lv, W., Lv, L., & Xin, H. (2022). Multifunctional Hybrid Hydrogel System Enhanced the Therapeutic Efficacy of Treatments for Postoperative Glioma. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 14(24), 27623–27633. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c05147>
26. Cha, J., & Kim, P. (2017). Biomimetic Strategies for the Glioblastoma Microenvironment [Mini Review]. *Frontiers in Materials*, Volume 4 - 2017.
<https://doi.org/10.3389/fmats.2017.00045>
27. Cha, J., & Kim, P. (2021). Cancer Cell-Sticky Hydrogels to Target the Cell Membrane of Invading Glioblastomas. *ACS Appl Mater Interfaces*, 13(27), 31371–31378. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c00388>
28. Cha, S. W., Sohn, J. H., Kim, S. H., Kim, Y. T., Kang, S. H., Cho, M. Y., Kim, M. Y., & Baik, S. K. (2020). Interaction between the tumor microenvironment and resection margin in different gross types of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 35(4), 648–653. <https://doi.org/10.1111/jgh.14848>
29. Chakraborty, R. W., Wang, F., Lin, R., Wang, Y., Su, H., Pompa, D., & Cui, H. (2019). Fine-Tuning the Linear Release Rate of Paclitaxel-Bearing Supramolecular Filament Hydrogels through Molecular Engineering. *ACS Nano*, 13(7), 7780–7790. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b01689>
30. Chen, C., Jing, W., Chen, Y., Wang, G., Abdalla, M., Gao, L., Han, M., Shi, C., Li, A., Sun, P., Jiang, X., Yang, Z., Zhang, S., Zhang, J., Tang, C., Liu, Y., Zhang, R., Xu, F., Dong, B.,...Jiang, X. (2022). Intracavity generation of glioma stem cellspecific CAR macrophages primes locoregional immunity for postoperative glioblastoma therapy. *Sci Transl Med*, 14(656), eabn1128.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn1128>

31. Chen, Z., Liu, F., Chen, Y., Liu, J., Wang, X., Chen, A. T., Deng, G., Zhang, H., Liu, J., Hong, Z., & Zhou, J. (2017). Targeted Delivery of CRISPR/Cas9-Mediated Cancer Gene Therapy via Liposome-Templated Hydrogel Nanoparticles. *Adv Funct Mater*, 27(46). <https://doi.org/10.1002/adfm.201703036>
32. Cheng, T. Y., Chen, M. H., Chang, W. H., Huang, M. Y., & Wang, T. W. (2013). Neural stem cells encapsulated in a functionalized self-assembling peptide hydrogel for brain tissue engineering. *Biomaterials*, 34(8), 2005–2016. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.11.043>
33. Chew, S. Y., Mi, R., Hoke, A., & Leong, K. W. (2007). Aligned Protein-Polymer Composite Fibers Enhance Nerve Regeneration: A Potential Tissue-Engineering Platform. *Adv Funct Mater*, 17(8), 1288–1296. <https://doi.org/10.1002/adfm.200600441>
34. Chircov, C., Grumezescu, A. M., & Bejenaru, L. E. (2018). Hyaluronic acid-based scaffolds for tissue engineering. *Rom J Morphol Embryol*, 59(1), 71–76.
35. Chua, C. Y. X., Ho, J., Demaria, S., Ferrari, M., & Grattoni, A. (2020). Emerging technologies for local cancer treatment. *Adv Ther (Weinh)*, 3(9). <https://doi.org/10.1002/adtp.202000027>
36. Collado, J., Boland, L., Ahrendsen, J. T., Miska, J., & Lee-Chang, C. (2024). Understanding the glioblastoma tumor microenvironment: leveraging the extracellular matrix to increase immunotherapy efficacy [Perspective]. *Frontiers in Immunology*, Volume 15 - 2024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1336476>
37. Colman, H., Zhang, L., Sulman, E. P., McDonald, J. M., Shooshtari, N. L., Rivera, A., Popoff, S., Nutt, C. L., Louis, D. N., Cairncross, J. G., Gilbert, M. R., Phillips, H. S., Mehta, M. P., Chakravarti, A., Pelloso, C. E., Bhat, K., Feuerstein, B. G., Jenkins, R. B., & Aldape, K. (2010). A multigene predictor of outcome in glioblastoma. *Neuro Oncol*, 12(1), 49–57. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop007>
38. Cox, T. R. (2021). The matrix in cancer. *Nat Rev Cancer*, 21(4), 217–238. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00329-7>
39. Cuddapah, V. A., Robel, S., Watkins, S., & Sontheimer, H. (2014). A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci*, 15(7), 455–465. <https://doi.org/10.1038/nrn3765>

40. Cui, J., Wang, X., Li, J., Zhu, A., Du, Y., Zeng, W., Guo, Y., Di, L., & Wang, R. (2023). Immune Exosomes Loading Self-Assembled Nanomicelles Traverse the Blood–Brain Barrier for Chemo-immunotherapy against Glioblastoma. *ACS Nano*, 17(2), 1464–1484. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c10219>
41. Dai, X., Liu, L., Ouyang, J., Li, X., Zhang, X., Lan, Q., & Xu, T. (2017). Coaxial 3D bioprinting of self-assembled multicellular heterogeneous tumor fibers. *Scientific Reports*, 7(1), 1457. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01581-y>
42. Davis, M. E. (2016). Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*, 20(5 Suppl), S2–8. <https://doi.org/10.1188/16.Cjon.S1.2-8>
43. Desai, R. M., Koshy, S. T., Hilderbrand, S. A., Mooney, D. J., & Joshi, N. S. (2015). Versatile click alginate hydrogels crosslinked via tetrazine-norbornene chemistry. *Biomaterials*, 50, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.048>
44. Duconseille, E., Woerly, S., Kelche, C., Will, B., & Cassel, J. C. (1998). Polymeric hydrogels placed into a fimbria-fornix lesion cavity promote fiber (re)growth: a morphological study in the rat. *Restor Neurol Neurosci*, 13(3-4), 193–203.
45. Dziurzynski, K., Blas-Boria, D., Suki, D., Cahill, D. P., Prabhu, S. S., Puduvalli, V., & Levine, N. (2012). Butterfly glioblastomas: a retrospective review and qualitative assessment of outcomes. *J Neurooncol*, 109(3), 555–563. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0926-0>
46. El Kheir, W., Marcos, B., Virgilio, N., Paquette, B., Fauchaux, N., & Lauzon, M. A. (2022). Drug Delivery Systems in the Development of Novel Strategies for Glioblastoma Treatment. *Pharmaceutics*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061189>
47. Erices, J. I., Bizama, C., Niechi, I., Uribe, D., Rosales, A., Fabres, K., NavarroMartínez, G., Torres, Á., San Martín, R., Roa, J. C., & Quezada-Monrás, C. (2023). Glioblastoma Microenvironment and Invasiveness: New Insights and Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci*, 24(8). <https://doi.org/10.3390/ijms24087047>
48. Erthal, L. C. S., Gobbo, O. L., & Ruiz-Hernandez, E. (2021). Biocompatible copolymer formulations to treat glioblastoma multiforme. *Acta Biomater*, 121, 89–102. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.11.030>
49. Faisal, S. M., Comba, A., Varela, M. L., Argento, A. E., Brumley, E., Abel, C., 2nd, Castro, M. G., & Lowenstein, P. R. (2022). The complex interactions between the

- cellular and non-cellular components of the brain tumor microenvironmental landscape and their therapeutic implications. *Front Oncol*, 12, 1005069. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1005069>
50. Farrugia, B. L., Brown, T. D., Upton, Z., Hutmacher, D. W., Dalton, P. D., & Dargaville, T. R. (2013). Dermal fibroblast infiltration of poly(ϵ -caprolactone) scaffolds fabricated by melt electrospinning in a direct writing mode. *Biofabrication*, 5(2), 025001. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/5/2/025001>
 51. Ferreira, L. P., Gaspar, V. M., & Mano, J. F. (2020). Decellularized Extracellular Matrix for Bioengineering Physiomimetic 3D in Vitro Tumor Models. *Trends Biotechnol*, 38(12), 1397–1414. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.04.006>
 52. Fontanella, A. N., Boss, M. K., Hadsell, M., Zhang, J., Schroeder, T., Berman, K. G., Dewhirst, M. W., Chang, S., & Palmer, G. M. (2015). Effects of high-dose microbeam irradiation on tumor microvascular function and angiogenesis. *Radiat Res*, 183(2), 147–158. <https://doi.org/10.1667/rr13712.1>
 53. Fourniols, T., Randolph, L. D., Staub, A., Vanvarenberg, K., Leprince, J. G., Pr  at, V., des Rieux, A., & Danhier, F. (2015). Temozolomide-loaded photopolymerizable PEG-DMA-based hydrogel for the treatment of glioblastoma. *J Control Release*, 210, 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.05.272>
 54. Friedl, P., & Alexander, S. (2011). Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell*, 147(5), 992–1009. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.016>
 55. Führmann, T., Obermeyer, J., Tator, C. H., & Shoichet, M. S. (2015). Clickcrosslinked injectable hyaluronic acid hydrogel is safe and biocompatible in the intrathecal space for ultimate use in regenerative strategies of the injured spinal cord. *Methods*, 84, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.03.023>
 56. Fults, D. W., Taylor, M. D., & Garzia, L. (2019). Leptomeningeal dissemination: a sinister pattern of medulloblastoma growth. *J Neurosurg Pediatr*, 23(5), 613–621. <https://doi.org/10.3171/2018.11.Peds18506>
 57. G. Gritsenko, P., Ilina, O., & Friedl, P. (2012). Interstitial guidance of cancer invasion. *The Journal of Pathology*, 226(2), 185–199. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/path.3031>

58. Gao, Q., Zhou, G., Lin, S. J., Paus, R., & Yue, Z. (2019). How chemotherapy and radiotherapy damage the tissue: Comparative biology lessons from feather and hair models. *Exp Dermatol*, 28(4), 413–418. <https://doi.org/10.1111/exd.13846>
59. Garg, T., & Goyal, A. K. (2014). Biomaterial-based scaffolds--current status and future directions. *Expert Opin Drug Deliv*, 11(5), 767–789. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.891014>
60. Ghosh, A., Pithadia, A. S., Bhat, J., Bera, S., Midya, A., Fierke, C. A., Ramamoorthy, A., & Bhunia, A. (2015). Self-assembly of a nine-residue amyloidforming peptide fragment of SARS corona virus E-protein: mechanism of self aggregation and amyloid-inhibition of hIAPP. *Biochemistry*, 54(13), 2249–2261. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00061>
61. Gilkes, D. M., Semenza, G. L., & Wirtz, D. (2014). Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*, 14(6), 430–439. <https://doi.org/10.1038/nrc3726>
62. Gladson, C. L. (1999). The extracellular matrix of gliomas: modulation of cell function. *J Neuropathol Exp Neurol*, 58(10), 1029–1040. <https://doi.org/10.1097/00005072-199910000-00001>
63. Grad, S., Kupcsik, L., Gorna, K., Gogolewski, S., & Alini, M. (2003). The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations. *Biomaterials*, 24(28), 5163–5171. [https://doi.org/10.1016/s01429612\(03\)00462-9](https://doi.org/10.1016/s01429612(03)00462-9)
64. Graham-Gurysh, E., Moore, K. M., Satterlee, A. B., Sheets, K. T., Lin, F. C., Bachelder, E. M., Miller, C. R., Hingtgen, S. D., & Ainslie, K. M. (2018). Sustained Delivery of Doxorubicin via Acetalated Dextran Scaffold Prevents Glioblastoma Recurrence after Surgical Resection. *Mol Pharm*, 15(3), 1309–1318. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b01114>
65. Graham, K., & Unger, E. (2018). Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Nanomedicine*, 13, 6049–6058. <https://doi.org/10.2147/ijn.S140462>
66. Grey, J. F. E., Campbell-Ritchie, A., Everitt, N. M., Fezovich, A. J., & Wheatley, S. P. (2018). The use of decellularised animal tissue to study disseminating cancer cells. *J Cell Sci*, 132(4). <https://doi.org/10.1242/jcs.219907>

67. Guan, J., Stankus, J. J., & Wagner, W. R. (2007). Biodegradable elastomeric scaffolds with basic fibroblast growth factor release. *J Control Release*, 120(1-2), 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.04.002>
68. Hackelbusch, S., Rossow, T., Steinhilber, D., Weitz, D. A., & Seiffert, S. (2015). Hybrid Microgels with Thermo-Tunable Elasticity for Controllable Cell Confinement. *Adv Healthc Mater*, 4(12), 1841–1848. <https://doi.org/10.1002/adhm.201500359>
69. Hambardzumyan, D., & Bergers, G. (2015). Glioblastoma: Defining Tumor Niches. *Trends Cancer*, 1(4), 252–265. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.10.009>
70. Hambardzumyan, D., Gutmann, D. H., & Kettenmann, H. (2016). The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nat Neurosci*, 19(1), 20–27. <https://doi.org/10.1038/nn.4185>
71. Hanahan, D., & Coussens, L. M. (2012). Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 21(3), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022>
72. Hasanzadeh, E., Seifalian, A., Mellati, A., Saremi, J., Asadpour, S., Enderami, S. E., Nekounam, H., & Mahmoodi, N. (2023). Injectable hydrogels in central nervous system: Unique and novel platforms for promoting extracellular matrix remodeling and tissue engineering. *Mater Today Bio*, 20, 100614. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100614>
73. Holland, E. C. (2000). Glioblastoma multiforme: the terminator. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(12), 6242–6244. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.12.6242>
74. Horta, M., Soares, P., Leite Pereira, C., & Lima, R. T. (2025). Emerging Approaches in Glioblastoma Treatment: Modulating the Extracellular Matrix Through Nanotechnology. *Pharmaceutics*, 17(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020142>
75. Hoshiba, T. (2018). An extracellular matrix (ECM) model at high malignant colorectal tumor increases chondroitin sulfate chains to promote epithelialmesenchymal transition and chemoresistance acquisition. *Experimental Cell Research*, 370(2), 571–578.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.07.022>

76. Hu, B., Emdad, L., Kegelman, T. P., Shen, X. N., Das, S. K., Sarkar, D., & Fisher, P. B. (2017). Astrocyte Elevated Gene-1 Regulates β -Catenin Signaling to Maintain Glioma Stem-like Stemness and Self-Renewal. *Mol Cancer Res*, 15(2), 225–233. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.Mcr-16-0239>
77. Hu, Q., Li, H., Archibong, E., Chen, Q., Ruan, H., Ahn, S., Dukhovlinova, E., Kang, Y., Wen, D., Dotti, G., & Gu, Z. (2021). Inhibition of post-surgery tumour recurrence via a hydrogel releasing CAR-T cells and anti-PDL1-conjugated platelets. *Nat Biomed Eng*, 5(9), 1038–1047. <https://doi.org/10.1038/s41551021-00712-1>
78. Hubert, C. G., Rivera, M., Spangler, L. C., Wu, Q., Mack, S. C., Prager, B. C., Couce, M., McLendon, R. E., Sloan, A. E., & Rich, J. N. (2016). A ThreeDimensional Organoid Culture System Derived from Human Glioblastomas Recapitulates the Hypoxic Gradients and Cancer Stem Cell Heterogeneity of Tumors Found In Vivo. *Cancer Res*, 76(8), 2465–2477. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-15-2402>
79. Huse, J. T., & Holland, E. C. (2010). Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nat Rev Cancer*, 10(5), 319–331. <https://doi.org/10.1038/nrc2818>
80. Irons, H. R., Cullen, D. K., Shapiro, N. P., Lambert, N. A., Lee, R. H., & LaPlaca, M. C. (2008). Three-dimensional neural constructs: a novel platform for neurophysiological investigation. *Journal of Neural Engineering*, 5(3), 333. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/3/006>
81. Izal, I., Aranda, P., Sanz-Ramos, P., Ripalda, P., Mora, G., Granero-Moltó, F., Deplaine, H., Gómez-Ribelles, J. L., Ferrer, G. G., Acosta, V., Ochoa, I., GarcíaAznar, J. M., Andreu, E. J., Monleón-Pradas, M., Doblaré, M., & Prósper, F. (2013). Culture of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on of poly(l-lactic acid) scaffolds: potential application for the tissue engineering of cartilage. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 21(8), 1795. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00167-012-2148-6>

82. Jackson, H. W., Fischer, J. R., Zanutelli, V. R. T., Ali, H. R., Mechera, R., Soysal, S. D., Moch, H., Muenst, S., Varga, Z., Weber, W. P., & Bodenmiller, B. (2020).
The single-cell pathology landscape of breast cancer. *Nature*, 578(7796), 615–620. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1876-x>
83. Jin, S. G., Jeong, Y. I., Jung, S., Ryu, H. H., Jin, Y. H., & Kim, I. Y. (2009). The effect of hyaluronic Acid on the invasiveness of malignant glioma cells : comparison of invasion potential at hyaluronic Acid hydrogel and matrigel. *J Korean Neurosurg Soc*, 46(5), 472–478.
<https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.5.472>
84. Johansson, E., Grassi, E. S., Pantazopoulou, V., Tong, B., Lindgren, D., Berg, T. J., Pietras, E. J., Axelson, H., & Pietras, A. (2017). CD44 Interacts with HIF-2 α to Modulate the Hypoxic Phenotype of Perinecrotic and Perivascular Glioma Cells. *Cell Rep*, 20(7), 1641–1653. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.049>
85. Johnson, J., Nowicki, M. O., Lee, C. H., Chiocca, E. A., Viapiano, M. S., Lawler, S. E., & Lannutti, J. J. (2009). Quantitative analysis of complex glioma cell migration on electrospun polycaprolactone using time-lapse microscopy. *Tissue Eng Part C Methods*, 15(4), 531–540.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2008.0486>
86. Joyce, J. A., & Pollard, J. W. (2009). Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*, 9(4), 239–252. <https://doi.org/10.1038/nrc2618>
87. Juratli, T. A., Schackert, G., & Krex, D. (2013). Current status of local therapy in malignant gliomas — A clinical review of three selected approaches. *Pharmacology & Therapeutics*, 139(3), 341–358.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.05.003>
88. Kai, F., Drain, A. P., & Weaver, V. M. (2019). The Extracellular Matrix Modulates the Metastatic Journey. *Dev Cell*, 49(3), 332–346.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.03.026>
89. Kang, J. H., Turabee, M. H., Lee, D. S., Kwon, Y. J., & Ko, Y. T. (2021). Temperature and pH-responsive in situ hydrogels of gelatin derivatives to prevent the reoccurrence of brain tumor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112144. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112144>

90. Kartha, K. K., Babu, S. S., Srinivasan, S., & Ajayaghosh, A. (2012). Attogram sensing of trinitrotoluene with a self-assembled molecular gelator. *J Am Chem Soc*, 134(10), 4834–4841. <https://doi.org/10.1021/ja210728c>
91. Khan, Z. M., Munson, J. M., Long, T. E., Vlaisavljevich, E., & Verbridge, S. S. (2023). Development of a Synthetic, Injectable Hydrogel to Capture Residual Glioblastoma and Glioblastoma Stem-Like Cells with CXCL12-Mediated Chemotaxis. *Adv Healthc Mater*, 12(14), e2300671. <https://doi.org/10.1002/adhm.202300671>
92. Kharbikar, B. N., Mohindra, P., & Desai, T. A. (2022). Biomaterials to enhance stem cell transplantation. *Cell Stem Cell*, 29(5), 692–721. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.04.002>
93. Kim, S., Gaber, M. W., Zawaski, J. A., Zhang, F., Richardson, M., Zhang, X. A., & Yang, Y. (2009). The inhibition of glioma growth in vitro and in vivo by a chitosan/ellagic acid composite biomaterial. *Biomaterials*, 30(27), 4743–4751. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.05.010>
94. Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Raziyeva, K., Tabyldiyeva, L., Berikova, K., Zhumagul, D., Temirkhanova, K., & Saparov, A. (2023). Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Regeneration. *Pharmaceutics*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030807>
95. King, J. L., Maturavongsadit, P., Hingtgen, S. D., & Benhabbour, S. R. (2022). Injectable pH Thermo-Responsive Hydrogel Scaffold for Tumoricidal Neural Stem Cell Therapy for Glioblastoma Multiforme. *Pharmaceutics*, 14(10), 2243.
96. Kochupura, P. V., Azeloglu, E. U., Kelly, D. J., Doronin, S. V., Badylak, S. F., Krukenkamp, I. B., Cohen, I. S., & Gaudette, G. R. (2005). Tissue-engineered myocardial patch derived from extracellular matrix provides regional mechanical function. *Circulation*, 112(9 Suppl), I144–149. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.524355>
97. Koh, I., Cha, J., Park, J., Choi, J., Kang, S.-G., & Kim, P. (2018). The mode and dynamics of glioblastoma cell invasion into a decellularized tissue-derived extracellular matrix-based three-dimensional tumor model. *Scientific Reports*, 8(1), 4608. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22681-3>

98. Koh, L.-D., Cheng, Y., Teng, C. P., Win, K. Y., Loh, X. J., Tee, S.-Y., Low, M., Ye, E., Yu, H.-D., Zhang, Y.-W., & Han, M.-Y. (2015). Structures, Mechanical Properties and Applications of Silk Fibroin Materials. *Progress in Polymer Science*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2015.02.001>
99. Kooshkaki, O., Derakhshani, A., Hosseinkhani, N., Torabi, M., Safaei, S., Brunetti, O., Racanelli, V., Silvestris, N., & Baradaran, B. (2020). Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*, 21(12). <https://doi.org/10.3390/ijms21124427>
100. Lang, M. L., Zhang, Q., Chen, X., Yan, N., Zhu, H., Martin, M., Yu, F., Niu, C., Zhang, G., & Zeng, Q. (2023). First ground-based, high-field, cryogen-free, mobile intraoperative magnetic resonance imaging system. *Magnetic Resonance Imaging*, 99, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2023.01.016>
101. Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110), 920–926. <https://doi.org/10.1126/science.8493529>
102. Lao, L. L., Peppas, N. A., Boey, F. Y. C., & Venkatraman, S. S. (2011). Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 418(1), 28–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.020>
103. Lau, L. W., Cua, R., Keough, M. B., Haylock-Jacobs, S., & Yong, V. W. (2013). Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. *Nat Rev Neurosci*, 14(10), 722–729. <https://doi.org/10.1038/nrn3550>
104. Li, J., Luo, G., Zhang, C., Long, S., Guo, L., Yang, G., Wang, F., Zhang, L., Shi, L., Fu, Y., & Zhang, Y. (2022). In situ injectable hydrogel-loaded drugs induce anti-tumor immune responses in melanoma immunochemotherapy. *Mater Today Bio*, 14, 100238. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100238>
105. Li, M., Li, M., Yin, T., Shi, H., Wen, Y., Zhang, B., Chen, M., Xu, G., Ren, K., & Wei, Y. (2016). Targeting of cancer-associated fibroblasts enhances the efficacy of cancer chemotherapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Med Rep*, 13(3), 2476–2484. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4868>

106. Li, Q., Shao, X., Dai, X., Guo, Q., Yuan, B., Liu, Y., & Jiang, W. (2022). Recent trends in the development of hydrogel therapeutics for the treatment of central nervous system disorders. *NPG Asia Materials*, 14(1), 14.
<https://doi.org/10.1038/s41427-022-00362-y>
107. Liao, J., Xu, B., Zhang, R., Fan, Y., Xie, H., & Li, X. (2020). Applications of decellularized materials in tissue engineering: Advantages, drawbacks and current improvements, and future perspectives. *Journal of Materials Chemistry B*, 8, 10023–10049. <https://doi.org/10.1039/D0TB01534B>
108. Liu, Z., Wang, H., Wang, Y., Lin, Q., Yao, A., Cao, F., Li, D., Zhou, J., Duan, C., Du, Z., Wang, Y., & Wang, C. (2012). The influence of chitosan hydrogel on stem cell engraftment, survival and homing in the ischemic myocardial microenvironment. *Biomaterials*, 33(11), 3093–3106.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.12.044>
109. Loessner, D., Stok, K. S., Lutolf, M. P., Hutmacher, D. W., Clements, J. A., & Rizzi, S. C. (2010). Bioengineered 3D platform to explore cell-ECM interactions and drug resistance of epithelial ovarian cancer cells. *Biomaterials*, 31(32), 8494–8506. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.07.064>
110. Louis, D. N. (2006). Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol*, 1, 97–117. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100043>
111. Luo, Y., & Shoichet, M. S. (2004). A photolabile hydrogel for guided threedimensional cell growth and migration. *Nat Mater*, 3(4), 249–253.
<https://doi.org/10.1038/nmat1092>
112. Ma, X., Yu, C., Wang, P., Xu, W., Wan, X., Lai, C. S. E., Liu, J., KorolevaMaharajh, A., & Chen, S. (2018). Rapid 3D bioprinting of decellularized extracellular matrix with regionally varied mechanical properties and biomimetic microarchitecture. *Biomaterials*, 185, 310–321.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.09.026>
113. Makowska, M., Smolarz, B., & Romanowicz, H. (2023). microRNAs (miRNAs) in Glioblastoma Multiforme (GBM)-Recent Literature Review. *Int J Mol Sci*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/ijms24043521>
114. Mamun, M. H., Kamitani, H., Kinoshita, Y., Tabuchi, S., Wasita, B., & Watanabe, T. (2009). Cerebral ischemia promotes rich pseudopalisading

necrosis in the rat c6 glioblastoma model. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 49(7), 294–

299. <https://doi.org/10.2176/nmc.49.294>
115. Marino, S., Menna, G., Di Bonaventura, R., Lisi, L., Mattogno, P., Figà, F., Bilgin, L., D'Alessandris, Q. G., Olivi, A., & Della Pepa, G. M. (2023). The Extracellular Matrix in Glioblastomas: A Glance at Its Structural Modifications in Shaping the Tumoral Microenvironment—A Systematic Review. *Cancers*, 15(6), 1879.
116. Mase, V. J., Jr., Hsu, J. R., Wolf, S. E., Wenke, J. C., Baer, D. G., Owens, J., Badylak, S. F., & Walters, T. J. (2010). Clinical application of an acellular biologic scaffold for surgical repair of a large, traumatic quadriceps femoris muscle defect. *Orthopedics*, 33(7), 511. <https://doi.org/10.3928/01477447-20100526-24>
117. Medikonda, R., Choi, J., Pant, A., Saleh, L., Routkevitch, D., Tong, L., Belcaid, Z., Kim, Y. H., Jackson, C. M., Jackson, C., Mathios, D., Xia, Y., Shah, P. P., Patel, K., Kim, T., Srivastava, S., Huq, S., Ehresman, J., Pennington, Z.,...Lim, M. (2022). Synergy between glutamate modulation and antiprogrammed cell death protein 1 immunotherapy for glioblastoma. *J Neurosurg*, 136(2), 379–388. <https://doi.org/10.3171/2021.1.Jns202482>
118. Mikos, A., & Temenoff, J. (2000). Formation of highly porous biodegradable scaffolds for tissue engineering. *Electronic Journal of Biotechnology (Chile) Num.2 Vol.3*, 3. <https://doi.org/10.2225/vol3-issue2-fulltext-5>
119. Mishra, S. R., & Rout, B. (2018). Analytical Solution of Electrical Conducting Water-Based (KKL Model) Nanofluid Flow Over a Linearly Stretching Sheet. *Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science*, 43, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s40995-018-0596-7>
120. Mittra, I. (2024). Exploiting the damaging effects of ROS for therapeutic use by deactivating cell-free chromatin: the alchemy of resveratrol and copper. *Front Pharmacol*, 15, 1345786. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1345786>
121. Miyata, S., & Kitagawa, H. (2017). Formation and remodeling of the brain extracellular matrix in neural plasticity: Roles of chondroitin sulfate and

- hyaluronan. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 1861(10), 2420–2434.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.06.010>
122. Miyauchi, Y., Yasuchika, K., Fukumitsu, K., Ishii, T., Ogiso, S., Minami, T., Kojima, H., Yamaoka, R., Katayama, H., Kawai, T., Yoshitoshi-Uebayashi, E. Y., Kita, S., Yasuda, K., Sasaki, N., & Uemoto, S. (2017). A novel three-dimensional culture system maintaining the physiological extracellular matrix of fibrotic model livers accelerates progression of hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep*, 7(1), 9827. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09391-y>
 123. Mohiuddin, E., & Wakimoto, H. (2021). Extracellular matrix in glioblastoma: opportunities for emerging therapeutic approaches. *Am J Cancer Res*, 11(8), 3742–3754.
 124. Mollica, P. A., Booth-Creech, E. N., Reid, J. A., Zamponi, M., Sullivan, S. M., Palmer, X.-L., Sachs, P. C., & Bruno, R. D. (2019). 3D bioprinted mammary organoids and tumoroids in human mammary derived ECM hydrogels. *Acta Biomaterialia*, 95, 201–213.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.017>
 125. Munson, J. M., Bellamkonda, R. V., & Swartz, M. A. (2013). Interstitial flow in a 3D microenvironment increases glioma invasion by a CXCR4-dependent mechanism. *Cancer Res*, 73(5), 1536–1546.
<https://doi.org/10.1158/00085472.Can-12-2838>
 126. Nepali, K., Hsu, T. I., Hsieh, C. M., Lo, W. L., Lai, M. J., Hsu, K. C., Lin, T. E., Chuang, J. Y., & Liou, J. P. (2021). Pragmatic recruitment of memantine as the capping group for the design of HDAC inhibitors: A preliminary attempt to unravel the enigma of glioblastoma. *Eur J Med Chem*, 217, 113338.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113338>
 127. Nikkola, L., Seppälä, J., Harlin, A., Ndreu, A., & Ashammakhi, N. (2006). Electrospun multifunctional diclofenac sodium releasing nanoscaffold. *J Nanosci Nanotechnol*, 6(9-10), 3290–3295. <https://doi.org/10.1166/jnn.2006.467>
 128. Nozhat, Z., Heydarzadeh, S., Shahriari-Khalaji, M., Wang, S., Iqbal, M. Z., & Kong, X. (2023). Advanced biomaterials for human glioblastoma multiforme (GBM) drug delivery. *Biomater Sci*, 11(12), 4094–4131.
<https://doi.org/10.1039/d2bm01996e>

129. Orive, G., Anitua, E., Pedraz, J. L., & Emerich, D. F. (2009). Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nat Rev Neurosci*, 10(9), 682–692. <https://doi.org/10.1038/nrn2685>
130. Ostrom, Q. T., Cote, D. J., Ascha, M., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. *JAMA Oncol*, 4(9), 1254–1262. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1789>
131. Ozeki, T., Kaneko, D., Hashizawa, K., Imai, Y., Tagami, T., & Okada, H. (2012). Improvement of survival in C6 rat glioma model by a sustained drug release from localized PLGA microspheres in a thermoreversible hydrogel. *Int J Pharm*, 427(2), 299–304. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.02.012>
132. Pai, V., Singh, B. N., & Singh, A. K. (2024). Insights into Advances and Applications of Biomaterials for Nerve Tissue Injuries and Neurodegenerative Disorders. *Macromol Biosci*, 24(12), e2400150. <https://doi.org/10.1002/mabi.202400150>
133. Paşcu, E. I., Stokes, J., & McGuinness, G. B. (2013). Electrospun composites of PHBV, silk fibroin and nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 33(8), 4905–4916. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.08.012>
134. Patenaude, M., Smeets, N. M., & Hoare, T. (2014). Designing injectable, covalently cross-linked hydrogels for biomedical applications. *Macromol Rapid Commun*, 35(6), 598–617. <https://doi.org/10.1002/marc.201300818>
135. Perrin, S. L., Samuel, M. S., Koszyca, B., Brown, M. P., Ebert, L. M., Oksdath, M., & Gomez, G. A. (2019). Glioblastoma heterogeneity and the tumour microenvironment: implications for preclinical research and development of new treatments. *Biochemical Society Transactions*, 47(2), 625–638. <https://doi.org/10.1042/bst20180444>
136. Pettikiriarachchi, J. T. S., Parish, C. L., Shoichet, M. S., Forsythe, J. S., & Nisbet, D. R. (2010). Biomaterials for Brain Tissue Engineering. *Australian Journal of Chemistry*, 63(8), 1143–1154. <https://doi.org/https://doi.org/10.1071/CH10159>

137. Phipps, M. C., Clem, W. C., Grunda, J. M., Clines, G. A., & Bellis, S. L. (2012). Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration. *Biomaterials*, 33(2), 524–534. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.09.080>
138. Quesnel, A., Karagiannis, G. S., & Filippou, P. S. (2020). Extracellular proteolysis in glioblastoma progression and therapeutics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1874(2), 188428. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188428>
139. Rao, J. S. (2003). Molecular mechanisms of glioma invasiveness: the role of proteases. *Nat Rev Cancer*, 3(7), 489–501. <https://doi.org/10.1038/nrc1121>
140. Rao, S. S., Lannutti, J. J., Viapiano, M. S., Sarkar, A., & Winter, J. O. (2014). Toward 3D biomimetic models to understand the behavior of glioblastoma multiforme cells. *Tissue Eng Part B Rev*, 20(4), 314–327. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0227>
141. Rape, A., Ananthanarayanan, B., & Kumar, S. (2014). Engineering strategies to mimic the glioblastoma microenvironment. *Adv Drug Deliv Rev*, 79-80, 172–183. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.08.012>
142. Reinhard, J., Brösicke, N., Theocharidis, U., & Faissner, A. (2016). The extracellular matrix niche microenvironment of neural and cancer stem cells in the brain. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 81, 174–183. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biocel.2016.05.002>
143. Restall, I., Bozek, D. A., Chesnelong, C., Weiss, S., & Luchman, H. A. (2018). Live-Cell Imaging Assays to Study Glioblastoma Brain Tumor Stem Cell Migration and Invasion. *J Vis Exp*(138). <https://doi.org/10.3791/58152>
144. Rijal, G., & Li, W. (2017). A versatile 3D tissue matrix scaffold system for tumor modeling and drug screening. *Sci Adv*, 3(9), e1700764. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700764>
145. Rong, Y., Durden, D. L., Van Meir, E. G., & Brat, D. J. (2006). 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature

- that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65(6), 529–539. <https://doi.org/10.1097/00005072-200606000-00001>
146. Ruan, J. L., Tulloch, N. L., Muskheli, V., Genova, E. E., Mariner, P. D., Anseth, K. S., & Murry, C. E. (2013). An improved cryosection method for polyethylene glycol hydrogels used in tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods*, 19(10), 794–801. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2012.0460>
 147. Samadikuchaksaraei, A. (2007). An overview of tissue engineering approaches for management of spinal cord injuries. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-15>
 148. Saracino, G. A., Cigognini, D., Silva, D., Caprini, A., & Gelain, F. (2013). Nanomaterials design and tests for neural tissue engineering. *Chem Soc Rev*, 42(1), 225–262. <https://doi.org/10.1039/c2cs35065c>
 149. Sayiner, O., Arisoy, S., Comoglu, T., Ozbay, F. G., & Esendagli, G. (2020). Development and in vitro evaluation of temozolomide-loaded PLGA nanoparticles in a thermoreversible hydrogel system for local administration in glioblastoma multiforme. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101627. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101627>
 150. Schiapparelli, P., Zhang, P., Lara-Velazquez, M., Guerrero-Cazares, H., Lin, R., Su, H., Chakroun, R. W., Tusa, M., Quiñones-Hinojosa, A., & Cui, H. (2020). Self-assembling and self-formulating prodrug hydrogelator extends survival in a glioblastoma resection and recurrence model. *J Control Release*, 319, 311–321. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.003>
 151. Seliktar, D. (2012). Designing Cell-Compatible Hydrogels for Biomedical Applications. *Science (New York, N.Y.)*, 336, 1124–1128. <https://doi.org/10.1126/science.1214804>
 152. Sensi, F., D'Angelo, E., D'Aronco, S., Molinaro, R., & Agostini, M. (2018). Preclinical three-dimensional colorectal cancer model: The next generation of in vitro drug efficacy evaluation. *J Cell Physiol*, 234(1), 181–191. <https://doi.org/10.1002/jcp.26812>
 153. Shapiro, J., & Oyen, M. (2013). Hydrogel Composite Materials for Tissue Engineering Scaffolds. *JOM*, 65. <https://doi.org/10.1007/s11837-013-0575-6>

154. Smerdi, D., Moutafi, M., Kotsantis, I., Stavrinou, L. C., & Psyrris, A. (2024). Overcoming Resistance to Temozolomide in Glioblastoma: A Scoping Review of Preclinical and Clinical Data. *Life (Basel)*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/life14060673>
155. Song, J., Zhang, H., Wang, D., Wang, J., Zhou, J., Zhang, Z., Wang, J., Hu, Y., Xu, Q., Xie, C., Lu, W., & Liu, M. (2021). Hydrogel loading functionalized PAMAM/shRNA complex for postsurgical glioblastoma treatment. *J Control Release*, 338, 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.052>
156. Sood, D., Tang-Schomer, M., Pouli, D., Mizzoni, C., Raia, N., Tai, A., Arkun, K., Wu, J., Black, L. D., Scheffler, B., Georgakoudi, I., Steindler, D. A., & Kaplan, D. L. (2019). 3D extracellular matrix microenvironment in bioengineered tissue models of primary pediatric and adult brain tumors. *Nature Communications*, 10(1), 4529. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12420-1>
157. Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O. D., Zanella, F., & Reulen, H. J. (2006). Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*, 7(5), 392–401. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70665-9)
158. Sun, J., Li, Y., Wang, X., Fei, W., Guo, J., & Wang, C. (2021). Entropy-Driven Quick Loading of Functional Proteins in Nanohydrogels for Highly Efficient Tumor Targeting Therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(11), 12888–12898. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c23124>
159. Sun, Y., Li, W., Wu, X., Zhang, N., Zhang, Y., Ouyang, S., Song, X., Fang, X., Seeram, R., Xue, W., He, L., & Wu, W. (2016). Functional Self-Assembling Peptide Nanofiber Hydrogels Designed for Nerve Degeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 8(3), 2348–2359. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b11473>
160. Suwa, T., Kobayashi, M., Nam, J.-M., & Harada, H. (2021). Tumor microenvironment and radioresistance. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(6), 1029–1035. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00640-9>
161. Suzuki, A., & Sasaki, S. (2015). Swelling and mechanical properties of physically crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*,

229(12), 828–844. <https://doi.org/10.1177/0954411915615469>

162. T. B. B., Gao, S., Tan, T., Wang, S., Lim, A., & Hai, L. (2004). Electrospun poly(L-lactide-co-glycolide) biodegradable poly nanofibre tubes for peripheral nerve regeneration. *Nanotechnology*, 15, 1459. <https://doi.org/10.1088/09574484/15/11/014>
163. Tabata, Y., Miyao, M., Ozeki, M., & Ikada, Y. (2000). Controlled release of vascular endothelial growth factor by use of collagen hydrogels. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 11(9), 915–930. <https://doi.org/10.1163/156856200744101>
164. Tan, A. C., Ashley, D. M., López, G. Y., Malinzak, M., Friedman, H. S., & Khasraw, M. (2020). Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin*, 70(4), 299–312. <https://doi.org/10.3322/caac.21613>
165. Tan, A. C., Ashley, D. M., López, G. Y., Malinzak, M., Friedman, H. S., & Khasraw, M. (2020). Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 299–312. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21613>
166. Tan, Y., Richards, D. J., Trusk, T. C., Visconti, R. P., Yost, M. J., Kindy, M. S., Drake, C. J., Argraves, W. S., Markwald, R. R., & Mei, Y. (2014). 3D printing facilitated scaffold-free tissue unit fabrication. *Biofabrication*, 6(2), 024111. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/6/2/024111>
167. Tang, M., Xie, Q., Gimple, R. C., Zhong, Z., Tam, T., Tian, J., Kidwell, R. L., Wu, Q., Prager, B. C., Qiu, Z., Yu, A., Zhu, Z., Mesci, P., Jing, H., Schimelman, J., Wang, P., Lee, D., Lorenzini, M. H., Dixit, D.,...Rich, J. N. (2020). Threedimensional bioprinted glioblastoma microenvironments model cellular dependencies and immune interactions. *Cell Res*, 30(10), 833–853. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0338-1>
168. Tao, J., Zhang, J., Hu, Y., Yang, Y., Gou, Z., Du, T., Mao, J., & Gou, M. (2017). A conformal hydrogel nanocomposite for local delivery of paclitaxel. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 28(1), 107–118. <https://doi.org/10.1080/09205063.2016.1250344>
169. Tarawneh, O., Abu Mahfouz, H., Hamadneh, L., Deeb, A. A., Al-Sheikh, I., Alwahsh, W., & Fadhil Abed, A. (2022). Assessment of persistent antimicrobial

- and anti-biofilm activity of p-HEMA hydrogel loaded with rifampicin and cefixime. *Scientific Reports*, 12(1), 3900. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07953-3>
170. Taylor, A., & Powell, M. E. (2004). Intensity-modulated radiotherapy--what is it? *Cancer Imaging*, 4(2), 68–73. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0003>
 171. Thiele, J., Ma, Y., Bruekers, S. M. C., Ma, S., & Huck, W. T. S. (2014). 25th Anniversary Article: Designer Hydrogels for Cell Cultures: A Materials Selection Guide. *Advanced Materials*, 26(1), 125–148. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201302958>
 172. Tsang, V. L., & Bhatia, S. N. (2004). Three-dimensional tissue fabrication. *Adv Drug Deliv Rev*, 56(11), 1635–1647. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2004.05.001>
 173. Tsao, C. T., Kievit, F. M., Ravanpay, A., Erickson, A. E., Jensen, M. C., Ellenbogen, R. G., & Zhang, M. (2014). Thermoreversible poly(ethylene glycol)g-chitosan hydrogel as a therapeutic T lymphocyte depot for localized glioblastoma immunotherapy. *Biomacromolecules*, 15(7), 2656–2662. <https://doi.org/10.1021/bm500502n>
 174. Tsidulko, A. Y., Kazanskaya, G. M., Volkov, A. M., Suhovskih, A. V., Kiselev, R. S., Kobozev, V. V., Gaytan, A. S., Krivoschapkin, A. L., Aidagulova, S. V., & Grigorieva, E. V. (2020). Chondroitin sulfate content and decorin expression in glioblastoma are associated with proliferative activity of glioma cells and disease prognosis. *Cell Tissue Res*, 379(1), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s00441019-03127-2>
 175. Turabee, M. H., Jeong, T. H., Ramalingam, P., Kang, J. H., & Ko, Y. T. (2019). N,N,N-trimethyl chitosan embedded in situ Pluronic F127 hydrogel for the treatment of brain tumor. *Carbohydrate Polymers*, 203, 302–309. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.09.065>
 176. Urbańska, K., Sokołowska, J., Szmidt, M., & Sysa, P. (2014). Glioblastoma multiforme - an overview. *Contemp Oncol (Pozn)*, 18(5), 307–312. <https://doi.org/10.5114/wo.2014.40559>

177. Venkataramani, V., Yang, Y., Schubert, M. C., Reyhan, E., Tetzlaff, S. K., Wißmann, N., Botz, M., Soyka, S. J., Beretta, C. A., Pramatarov, R. L., Fankhauser, L., Garofano, L., Freudenberg, A., Wagner, J., Tanev, D. I., Ratliff, M., Xie, R., Kessler, T., Hoffmann, D. C.,...Winkler, F. (2022). Glioblastoma hijacks neuronal mechanisms for brain invasion. *Cell*, 185(16), 2899–2917.e2831. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.054>
178. Walters, B. D., & Stegemann, J. P. (2014). Strategies for directing the structure and function of three-dimensional collagen biomaterials across length scales. *Acta Biomater*, 10(4), 1488–1501. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.08.038>
179. Wang, F., Su, H., Lin, R., Chakraborty, R. W., Monroe, M. K., Wang, Z., Porter, M., & Cui, H. (2020). Supramolecular Tubule-like Hydrogel as Chemotherapeutic Carrier to Improve Tumor Penetration and Local Treatment Efficacy. *ACS Nano*, 14(8), 10083–10094. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03286>
180. Wang, X., Ye, L., He, W., Teng, C., Sun, S., Lu, H., Li, S., Lv, L., Cao, X., Yin, H., Lv, W., & Xin, H. (2022). In situ targeting nanoparticles-hydrogel hybrid system for combined chemo-immunotherapy of glioma. *J Control Release*, 345, 786–797. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.050>
181. Wang, Y., Tan, H., & Hui, X. (2018). Biomaterial Scaffolds in Regenerative Therapy of the Central Nervous System. *Biomed Res Int*, 2018, 7848901. <https://doi.org/10.1155/2018/7848901>
182. Wang, Z., Liu, Z., Wang, S., Bing, X., Ji, X., He, D., Han, M., Wei, Y., Wang, C., Xia, Q., Yang, J., Gao, J., Yin, X., Wang, Z., Shang, Z., Xu, J., Xin, T., & Liu, Q. (2023). Implantation of hydrogel-liposome nanoplateform inhibits glioblastoma relapse by inducing ferroptosis. *Asian J Pharm Sci*, 18(3), 100800. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100800>
183. Wei, X., Chen, X., Ying, M., & Lu, W. (2014). Brain tumor-targeted drug delivery strategies. *Acta Pharm Sin B*, 4(3), 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.03.001>

184. Westwood, L., Nixon, I. J., Emmerson, E., & Callanan, A. (2024). The road after cancer: biomaterials and tissue engineering approaches to mediate the tumor microenvironment post-cancer treatment [Review]. *Frontiers in Biomaterials Science*, Volume 3 - 2024. <https://doi.org/10.3389/fbiom.2024.1347324>
185. Won, J. E., Wi, T. I., Lee, C. M., Lee, J. H., Kang, T. H., Lee, J.-W., Shin, B. C., Lee, Y., Park, Y.-M., & Han, H. D. (2021). NIR irradiation-controlled drug release utilizing injectable hydrogels containing gold-labeled liposomes for the treatment of melanoma cancer. *Acta Biomaterialia*, 136, 508–518. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.09.062>
186. Wu, S., Liu, C., Wei, X., Nong, W. X., Lin, L. N., Li, F., Xie, X. X., Liao, X. S., Luo, B., Zhang, Q. M., & Xiao, S. W. (2022). High Expression of Fibronectin 1 Predicts a Poor Prognosis in Glioblastoma. *Curr Med Sci*, 42(5), 1055–1065. <https://doi.org/10.1007/s11596-022-2638-9>
187. Wu, X., Liu, Y., Li, X., Wen, P., Zhang, Y., Long, Y., Wang, X., Guo, Y., Xing, F., & Gao, J. (2010). Preparation of aligned porous gelatin scaffolds by unidirectional freeze-drying method. *Acta Biomater*, 6(3), 1167–1177. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.08.041>
188. Xiao, W., Alireza, S., & Seidlits, S. K. (2017). Integrating the Glioblastoma Microenvironment Into Engineered Experimental Models. *Future Science OA*, 3(3), FSO189. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2016-0094>
189. Xiao, W., Sohrabi, A., & Seidlits, S. K. (2017). Integrating the glioblastoma microenvironment into engineered experimental models. *Future Sci OA*, 3(3), Fso189. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2016-0094>
190. Yang, S., & Gao, H. (2017). Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy. *Pharmacol Res*, 126, 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.004>
191. Yao, Q., Lan, Q.-H., Jiang, X., Du, C.-C., Zhai, Y.-Y., Shen, X., Xu, H.-L., Xiao, J., Kou, L., & Zhao, Y.-Z. (2020). Bioinspired biliverdin/silk fibroin hydrogel for anti-glioma photothermal therapy and wound healing [Research Paper]. *Theranostics*, 10(25), 11719–11736. <https://doi.org/10.7150/thno.47682>

192. Yu-Ju Wu, C., Chen, C. H., Lin, C. Y., Feng, L. Y., Lin, Y. C., Wei, K. C., Huang, C. Y., Fang, J. Y., & Chen, P. Y. (2020). CCL5 of glioma-associated microglia/macrophages regulates glioma migration and invasion via calciumdependent matrix metalloproteinase 2. *Neuro Oncol*, 22(2), 253–266. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz189>
193. Yue, W., & Shen, J. (2023). Local Delivery Strategies for Peptides and Proteins into the CNS: Status Quo, Challenges, and Future Perspectives. *Pharmaceuticals*, 16(6), 810.
194. Yue, W., Wang, T., Xie, L., & Shen, J. (2024). An injectable in situ hydrogel platform for sustained drug release against Glioblastoma. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 95, 105527. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105527>
195. Zamani, F., Amani-Tehran, M., Latifi, M., Shokrgozar, M. A., & Zaminy, A. (2014). Promotion of spinal cord axon regeneration by 3D nanofibrous core-sheath scaffolds. *J Biomed Mater Res A*, 102(2), 506–513. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34703>
196. Zamecnik, J. (2005). The extracellular space and matrix of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 110(5), 435–442. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-1078-5>
197. Zhang, C., Song, J., Lou, L., Qi, X., Zhao, L., Fan, B., Sun, G., Lv, Z., Fan, Z., Jiao, B., & Yang, J. (2021). Doxorubicin-loaded nanoparticle coated with endothelial cells-derived exosomes for immunogenic chemotherapy of glioblastoma. *Bioeng Transl Med*, 6(3), e10203. <https://doi.org/10.1002/btm2.10203>
198. Zhang, H., Liu, L., Liu, J., Dang, P., Hu, S., Yuan, W., Sun, Z., Liu, Y., & Wang, C. (2023). Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers. *Mol Cancer*, 22(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01725-x>
199. Zhang, L., Teng, F., Xin, H., Xu, W., Wu, W., Yao, C., & Wang, Z. (2024). A Big Prospect for Hydrogel Nano-System in Glioma. *Int J Nanomedicine*, 19, 5605–5618. <https://doi.org/10.2147/ijn.S470315>
200. Zhang, T.-T., Li, W., Meng, G., Wang, P., & Liao, W. (2016). Strategies for transporting nanoparticles across the blood–brain barrier

[10.1039/C5BM00383K]. *Biomaterials Science*, 4(2), 219–229.
<https://doi.org/10.1039/C5BM00383K>

201. Zhao, M., Danhier, F., Bastiancich, C., Joudiou, N., Ganipineni, L. P., Tsakiris, N., Gallez, B., Rieux, A. D., Jankovski, A., Bianco, J., & Préat, V. (2018). Postresection treatment of glioblastoma with an injectable nanomedicine-loaded photopolymerizable hydrogel induces long-term survival. *Int J Pharm*, 548(1), 522–529. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.033>
202. Zhao, M., van Straten, D., Broekman, M. L. D., Préat, V., & Schiffelers, R. M. (2020). Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma. *Theranostics*, 10(3), 1355–1372. <https://doi.org/10.7150/thno.38147>

ANEXOS



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 Biomateriales avanzados como estrategia terapéutica en glioblastoma

Correspondiente al estudiante Amjie Stefanny Ibarra Vergara
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 Diego Reginensi

Firma de Autorización

Teléfono 6071-9938

Autorización del Profesor responsable del Curso Proyecto Final de Graduación:

Nombre del Profesor Alfredo Lescher

Firma de Autorización

Teléfono 6126-3467

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 19-08-25__

Recibido por _____ Fecha _____



ANEXO 4

Carta de revisión del Profesor de Español

Panamá, 20 de agosto del 2025

Señores:

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ

E. S. D.

Estimados Señores:

El suscrito notifica haber revisado por solicitud del estudiante Amjie Stefanny Ibarra Vergara, con cédula de identidad personal número AX001873, el proyecto final de graduación titulado “Biomateriales Avanzados como Estrategia Terapéutica en Glioblastoma” y a su vez doy fe de 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

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



REPÚBLICA DE PANAMÁ
TRIBUNAL ELECTORAL



Raquel Escala



UNIVERSIDAD DE PANAMA



0004492

UNIVERSIDAD DE PANAMA

LA FACULTAD DE

Ciencias de la Educación

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, CON ALTOS HONORES, AL TITULO DE

**Profesora de Educación Media con
Especialización en Español**

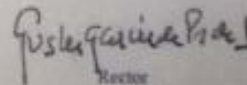
Y EN CONSECUENCIA SE LE CONCEDE TAL GRADO CON TODOS LOS DERECHOS,
HONORES Y PRIVILEGIOS RESPECTIVOS, EN TESTIMONIO DE LO CUAL SE LE EXPIDE
ESTE DIPLOMA EN LA CIUDAD DE PANAMÁ, A LOS *diecinueve*
DÍAS DEL MES DE *junio* DEL AÑO DOS MIL *siete*.

Diploma 148,376

Identificación Personal 8-376-39


Secretario General


Decano


Rector

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 TITULO 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*

DÍAS DEL MES DE *Marzo* DE MIL NOVECIENTOS *noventa y siete*



Secretaría General

Diploma 54156

Identificación Personal 8-378-38



Decano



Rector



Biomateriales avanzados como estrategia terapéutica en glioblastoma

Advanced biomaterials as a therapeutic strategy in glioblastoma

Helen Bernal
Escuela de Ingeniería Biomédica
Universidad Latina de Panamá
Panamá, Panamá
hlbernal@est.ulatina.edu.pa
0009-0003-4174-994X

Amjie Ibarra
Escuela de Ingeniería Biomédica
Universidad Latina de Panamá
Panamá, Panamá
asibarra@est.ulatina.edu.pa
0009-0008-1090-1714

Diego Reginensi
Escuela de Ingeniería Biomédica
Universidad Latina de Panamá
Panamá, Panamá
Diego.reginensi@gmail.com
0000-0002-7709-166

Resumen- El glioblastoma (GBM) es un tumor cerebral primario, que se reconoce por ser muy agresivo y letal, además de que se caracteriza por su infiltración difusa, heterogeneidad celular y una gran resistencia a los tratamientos convencionales. Aunque se tengan avances en la radioterapia, resección quirúrgica y quimioterapia con agentes como la temozolomida (TMZ), la supervivencia de los pacientes sigue siendo inferior a los 15 meses. Sin embargo, uno de los principales desafíos terapéuticos es la barrera hematoencefálica (BHE), la cual limita la entrega eficaz de los agentes terapéuticos. En los últimos años se han estudiado estrategias basadas en biomateriales que han superado la BHE. Por esta razón, se analizaron los estudios in vivo e in vitro que exploran los biomateriales avanzados, los cuales han demostrado eficacia en la liberación localizada y sostenida de agentes terapéuticos en la cavidad tumoral post-quirúrgica, además protegen las células sanas, modulan el microambiente tumoral (TME) y reducen los efectos adversos sistémicos. Los hidrogeles se han utilizado ampliamente en sistema de relleno terapéutico, los cuales se adaptan a la cavidad quirúrgica, liberan compuestos activos de forma controlada y actúan como plataforma para la regeneración tisular. La aplicación de estos biomateriales representan una estrategia prometedora no solo para mejorar la eficacia de los tratamientos para el GBM, sino que también se puede realizar terapias personalizadas, adicional permiten realizar estudios más realistas del GBM en modelos preclínicos y así poder obtener ensayos clínicos más precisos y menos invasivos evitando la recurrencia del GBM.

Palabras clave- Biomateriales avanzados, Glioblastoma, Terapias Antitumorales, Microambiente Tumoral, Barrera hematoencefálica

Abstract - Glioblastoma (GBM) is a primary brain tumor known for its highly aggressive and lethal nature. Diffuse infiltration, cellular heterogeneity, and significant resistance to conventional therapies characterize it. Despite advances in radiotherapy, surgical resection, and chemotherapy with agents such as temozolomide (TMZ), patient survival remains below 15 months. One of the major therapeutic challenges is the blood-brain barrier (BBB), which significantly limits the effective delivery of therapeutic agents. In recent years, biomaterial-based strategies that overcome the BBB have been investigated. For this reason, both in vivo and in vitro studies exploring advanced biomaterials were analyzed, which have shown efficacy in the localized and sustained release of therapeutic agents into the post-surgical tumor cavity. These materials also protect healthy cells, modulate the tumor microenvironment (TME), and reduce systemic side effects. Hydrogels, in particular, have been

widely used as therapeutic filling systems due to their ability to conform to the surgical cavity, provide controlled release of active compounds, and serve as platforms for tissue regeneration. The application of these biomaterials represents a promising strategy not only to improve the efficacy of GBM treatments, but also to enable personalized therapies. Furthermore, they facilitate the development of more realistic preclinical GBM models, which could lead to more accurate and less invasive clinical trials, ultimately aiming to prevent GBM recurrence.

Keywords - Advanced Biomaterials, Glioblastoma, Antitumor Therapies, Tumor Microenvironment, Blood-Brain Barrier

I. INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es uno de los tumores más agresivos y comunes del sistema nervioso central (SNC) [1]. Tiene una incidencia significativa a nivel mundial de 3,2 casos por cada 100.000 personas al año [2], representando casi el 15% de los tumores cerebrales en el mundo. La tasa de supervivencia de los pacientes diagnosticados con GBM no suele superar los 15 meses, y además la probabilidad de supervivencia a cinco años sigue siendo inferior al 5 % [3][4]. tienden a ser más frecuente en hombres, con 1.6 casos por cada caso en mujeres.

También, suele presentar síntomas como dolores de cabeza, pérdida de habilidades cerebrales. Por ejemplo, problemas para hablar, moverse o recordar [4]. Su comportamiento invasivo, su rápida progresión y su baja tasa de supervivencia lo convierten en uno de los mayores desafíos de la biomedicina moderna [5, 6].

El GBM presenta características que dificultan un tratamiento eficaz, por ejemplo, su localización en áreas delicadas del cerebro, su alta heterogeneidad celular [7]. A pesar de que actualmente se utilizan tratamientos combinados como la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, estos tratamientos no logran parar su progresión, ni evitar su recurrencia [8-10]; destacando también, que una de las principales limitaciones en su tratamiento es la barrera hematoencefálica (BHE), la cual limita el ingreso de los fármacos convencionales hacia el sistema nervioso [11]. Debido

a las limitaciones de los diversos tratamientos actuales, se ha surgido el interés de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que mejoren la administración de fármacos, aumenten la eficacia del tratamiento y restablezcan el ecosistema de la zona afectada. De modo que, los biomateriales aparecen como una alternativa novedosa que tiene gran potencial, ya que pueden diseñarse para interactuar con el microambiente tumoral y liberar agentes terapéuticos de forma controlada [12, 13].

Este artículo tiene como objetivo revisar estudios preclínicos in vitro e in vivo en la aplicación de biomateriales como tratamiento alternativo del GBM. En otras palabras, se analizará cómo estas tecnologías pueden ayudar a superar los limitantes actuales de los tratamientos convencionales; además, mejorar la precisión terapéutica y aumentar la calidad de vida de los pacientes. ¿Pueden los biomateriales representar una estrategia eficaz para combatir la recurrencia del GBM al permitir una terapia localizada y personalizada?

II. GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM)

Una de las características más desafiantes del GBM es su naturaleza infiltrativa, a diferencia de otros tumores que forman una masa compacta, este tipo de tumores cerebrales tiene elevada capacidad migratoria y la capacidad de infiltrarse en el tejido cerebral sano. Esto hace que sea extremadamente difícil, su eliminación por completo, tras una resección quirúrgica [14]; de hecho, un punto clave en la recurrencia del GBM es este proceso de infiltración de las células tumorales, que pueden sobrevivir después de la cirugía y son capaces de promover la reaparición del GBM [14]. Además, los GBM presentan heterogeneidad celular, por lo que se encuentran diferencias genéticas y biológicas en el tumor cerebral, lo cual responden de manera distinta a un tratamiento determinado [15].

La capacidad invasiva y resistencia terapéutica del GBM lo exponen como un tipo de tumor de alta complejidad. El GBM presenta una matriz extracelular (ECM) más densa y rígida de lo normal [4]. La ECM se distingue de otros tejidos, ya que posee baja cantidad de proteínas fibrosas y una abundancia de proteoglicanos, glucosaminoglicanos, especialmente el ácido hialurónico (AH), glicoproteínas como la tenascina C y la vitronectina [16]. En los tumores cerebrales la ECM muestra niveles altos de colágeno y AH, además dentro de este entorno, las células cancerígenas aumentan la expresión del receptor AH, CD44 y liberan enzimas degradadoras de matriz, como la metaloproteinasas e hialuronidasa, la cual facilita la degradación de la ECM y favorecen la invasión tumoral en el cerebro [17]. Las modificaciones en las moléculas de la ECM tienen un papel crucial en la formación y progresión del GBM

[18, 19]. Además de que se ha observado que contribuyen a la resistencia de los tratamientos farmacológicos [4]. En la etapa inicial el GBM, ocasiona cambios en la ECM cerebral, que promueve la infiltración tumoral hacia distintas regiones cerebrales [20]. Por eso, algunos estudios han demostrado que las células del GBM pueden crear un entorno que facilita su migración e invasión tisular [21]. El ecosistema del GBM es altamente heterogéneo e inmunosupresor [22]. Las células de GBM pueden sintetizar y depositar proteínas de la matriz, como: laminina, fibronectina y colágeno tipo IV [23]. Estas moléculas extracelulares actúan como señales atractivas o inhibitorias para los diferentes tipos de células que conforman el tumor cerebral, como el ecosistema del sistema nervioso (neuronas, microglía / microglía, células madre neuronales). El microambiente tumoral (TME) es un actor activo en la actividad, progresión y diseminación del tumor [24]. El GBM genera la sobreexpresión de proteínas matricelulares al espacio extracelular, como: HA, tenascina-C, fibronectina y proteoglicanos [6, 25] y permiten predecir la presencia de GBM [26-28]. Además, el GBM produce una alta cantidad de inductores metaloproteinasas en la matriz y activa la gelatinasa A, que es considerada uno de los factores en la progresión del GBM [29].

Los cambios de la estructura de la ECM en la progresión del GBM, es capaz de crear un microambiente resistente a la terapia y permisivo al crecimiento del tumor [30]. La ECM tumoral cerebral se caracteriza por: (i) una reducción de la concentración de oxígeno (ambiente hipóxico) que incrementa la agresividad del tumor e induce resistencia frente a las terapias [30, 31]; (ii) la presencia de un entorno ácido que favorece la progresión tumoral, estimulando un crecimiento celular no regulado [30, 32]; (iii) la generación de nuevos vasos sanguíneos, de forma desorganizada, que contribuye en la nutrición al tumor [30, 32]; (iv) la alteración de la EMC que es clave en el soporte y el incremento de la progresión del tumor [6, 14] y (v) la infiltración de células del estroma, específicamente, fibroblastos asociados al cáncer (CAF) que son capaces de alterar la matriz extracelular tumoral, ayudándolo a crecer y crear un entorno que favorece la migración tumoral [33, 34].

Una de las principales razones de la complejidad remoción permanente de los GBM se debe a que su gran invasividad que le permite la infiltración en el tejido adyacente, lo que conlleva a que la resección completa es muy difícil de obtener debido a la dificultad de identificar los márgenes del tumoral [35]; considerando, que el GBM rara vez hace metástasis más allá del SNC, a diferencia de otros tumores [36], siendo propenso a la micrometástasis, permitiendo la infiltración a nivel de una sola célula en todo el parénquima cerebral [37]. Por ello, el GBM se caracteriza por tener una alta y rápida recurrencia [4].

Para lograr que el tratamiento sea efectivo es beneficioso apuntar a la infiltración del GBM, es importante comprender la invasión del GBM en el tejido cerebral, ya que las células del GBM están reguladas por el microambiente complejo y causan remodelación dinámica del entorno que las rodea y facilita la invasión [38]. El tejido tumoral cerebral comprende subpoblaciones heterogéneas de células tumorales que se mezclan con células parenquimales normales [39]. Los componentes no celulares como la ECM y la anatomía cerebral son importantes en la neoplasia maligna del GBM [40]. Los factores pro migratorios y pro invasivos son factores químicos y físicos que facilitan la progresión del GBM. Las señales pro invasivas en un ejemplo de la estructura de Scherer sería el tracto de la materia blanca, vasos sanguíneos y la matriz extracelular rica en proteoglicanos [41]. La mayoría de las terapias se centran en la citotoxicidad y no se dirigen a la propagación del GBM. Las células del glioma tienen una motilidad invasiva [41]. Este surge en el cerebro y es propenso a la micro metástasis, esto quiere decir la infiltración es a nivel de una sola célula en todo el parénquima cerebral, como a través del cuerpo calloso de un hemisferio a otro y esto forma una mariposa bilateral como el glioma [37].

La estructura anatómica del cerebro incluye tractos de materia blanca y capilares, llamados estructura de Scherer [42]. El tracto de materia blanca es un haz de axones alineados, están unidos de forma más fácil en el corpus calloso. Las estructuras son fibrosas y tienen un tamaño submicrónico. Estas desempeñan un papel importante en el comportamiento y función celular [43]. Se ha revelado que las células del GBM individuales migran preferentemente a estas estructuras [44, 45]. Las células tumorales actúan con esta anatomía por sus características pro invasiva y este es un mecanismo importante de invasión por las células del GBM [41].

El cerebro carece de la rígida matriz de colágeno fibrilar, el cual es un componente típico en otros órganos [44]. La ECM del cerebro es diferente, ya que está compuesto por glucosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos (PG) y otras glicoproteínas [42, 46, 47]. Los espacios intersticiales en el parénquima cerebral están llenos de una matriz basada en PG y esta interactúa con proteínas de unión al HA (un ejemplo CD44 y RHAMM) y tenascinas [48]. Por el contrario, las proteínas ECM fibrosas y adhesivas, como el colágeno, laminina y fibronectinas, rara vez están en el parénquima cerebral, ahí su expresión se restringe a la membrana basal de la vasculatura neural [49]. Esto funciona como componentes de la BHE, como ya sabemos es una barrera química y física e induce a la formación de uniones estrechas [41]. En cambio, la composición del ECM del tejido glioma es diferente a la del tejido normal, ya que durante la progresión del cáncer, la secreción de moléculas neuronales de ECM aumentan de

manera significativa. La ECM irregular en el frente invasivo de un GBM proliferante expresa fuertemente GAGs y PGs, especialmente HA [44, 50]. Sin contar que las proteínas ECM fibrosas y adhesivas como el colágeno IV, fibronectina y laminina aumentan considerablemente [48]. Al aumentar la producción de ECM tumoral se aumenta considerablemente su volumen y esto lleva a una alta presión intersticial en el espacio extracelular confinado [51]. Además de la ECM tumoral actúa como una molécula de señalización, está activa las vías asociadas al tumor y así promueve la supervivencia y motilidad celular [52].

Las células del GBM migran a lo largo de la estructura cerebral preexistente y forma una estructura de Scherer al momento de interactuar con el microambiente neuronal. La anatomía del cerebro, parénquima cerebral, vasos sanguíneos preexistentes, tractos de materia blanca y el espacio subaracnoideo debajo de la cobertura meníngea del cerebro son importantes al momento de la invasión del GBM [42]. El tejido del GBM contiene células parénquimas asociadas a tumores, como células gliales, células vasculares, microglía, células inmunitarias periféricas y células precursoras neuronales, las cuales desempeñan una gran influencia en la patología del GBM [52]. Un ejemplo de esto sería al momento de activarse los astrocitos en el tejido del GBM, promueven la progresión tumoral dentro del microambiente del GBM [53]. Sin contar que la vasculatura neuronal proporciona un lecho perivascular no solo para el GBM, sino para todas las células del GBM similares a la raíz [54, 55]. Además las células microgliales promueven hasta el 30% de la masa del tumor cerebral y están involucradas en la invasión del GBM [39]. Por lo que al co-cultivar estas células se puede investigar el rol de apoyo de las células asociadas a tumores en la progresión del GBM [41].

El enfoque del tratamiento del cáncer direcciona a comprender el microambiente, ya que el microambiente aberrante es primordial para la progresión del tumor canceroso [56]. Un entorno metastásico es importante para permitir que las células sobrevivan y maduren. Por lo que el cáncer habita en entornos tisulares complejos, esto incluye células estromales, vasos sanguíneos, células inmunitarias y el ECM, ya que influyen en el crecimiento sostenido, invasión y metástasis del cáncer [57]. Por esto se destaca la importancia de dirigirse al microambiente tumoral para así reducir la malignidad del tumor [42, 58, 59]. Las poblaciones subcelulares dentro de la masa del GBM son células madres no cancerosas, estas exhiben una mayor tumorigenicidad y capacidad de simular a las células madre [60]. El tejido del GBM contiene un núcleo hipóxico, llamado necrosis pseudoplasida [61]. Está compuesta por una subpoblación

similar a un tallo [62]. Ya que contiene resistencia terapéutica en comparación con otras poblaciones tumorales [41].

III. TRATAMIENTOS CONVENCIONALES PARA EL GBM

A pesar de los avances médicos, el pronóstico del glioblastoma multiforme (GBM) sigue siendo muy desfavorable, ya que la mayoría de los pacientes fallece entre 14 y 20 meses después del diagnóstico [30]. Además, más del 90% experimenta una recurrencia tumoral durante el primer año [63, 64]. El tratamiento estándar para el GBM incluye tres pilares principales: resección quirúrgica, quimioterapia y radioterapia. Este enfoque multimodal busca reducir la masa tumoral, destruir células cancerosas residuales y prevenir recurrencias. Sin embargo, cada uno de estos métodos presenta importantes limitaciones.

El tratamiento principal para el glioblastoma es la cirugía para eliminar el tumor, siempre que la ubicación del mismo lo permita [10]. El objetivo de este tratamiento es eliminar la mayor cantidad posible de tejido tumoral. Sin embargo, debido a la naturaleza infiltrativa del GBM, es casi imposible extirparlo completamente sin afectar tejido cerebral sano [65]. Como resultado, quedan células tumorales residuales que pueden provocar recurrencias agresivas [66, 67]. Además, la cirugía deja un agujero después de la resección que altera el microambiente tumoral (TME) y puede favorecer la migración de células malignas [68, 69]. Incluso se ha observado un aumento de células tumorales circulantes y una supresión de la inmunidad antitumoral tras la intervención quirúrgica [69].

La quimioterapia se administra usualmente después de la cirugía. El agente más común es la temozolomida (TMZ), una quimioterapia oral que actúa como agente alquilante del ADN. También se han utilizado fármacos como paclitaxel, doxorubicina y fluorouracilo. Aunque estos medicamentos citotóxicos inhiben la proliferación celular, carecen de especificidad tumoral, lo que significa que también dañan células sanas [70]. Su eficacia está limitada por diversos factores, incluyendo la barrera hematoencefálica (BHE) y la alta densidad de la matriz extracelular (MEC) [71, 72]. De hecho, menos del 0.5% del paclitaxel logra alcanzar el tumor [68]. Además, la quimioterapia puede inducir hipoxia en el TME, lo que activa factores como HIF- α que promueven la resistencia al tratamiento [73, 74].

La radioterapia también forma parte del protocolo estándar. Su objetivo es dañar el ADN de las células cancerosas a través de radiación ionizante. Aunque puede utilizarse de forma curativa o paliativa, también afecta células sanas cercanas, causando efectos secundarios significativos [9]. Se administra

generalmente como radioterapia externa en dosis fraccionadas. Nuevas técnicas como la radioterapia modulada por intensidad (IMRT) y la radioterapia de microhaz (MRT) buscan mejorar la precisión del tratamiento y reducir la exposición al tejido sano [75, 76]. Aun así, estas tecnologías no eliminan por completo la posibilidad de recurrencia ni resuelven las limitaciones impuestas por la anatomía tumoral.

Además, después de los tratamientos de quimio y radioterapia se activan eventos en el sitio dañado, como ruptura de ADN, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), inflamación y fibrosis, lo que lleva a apoptosis, senescencia o catástrofe mitótica, y puede contribuir a la progresión tumoral [77].

A estas dificultades se suma el entorno físico y biológico del GBM, que obstaculiza las terapias convencionales. La BHE actúa como un filtro protector extremadamente restrictivo, bloqueando el paso de la mayoría de los fármacos al cerebro [4, 78]. La neovascularización caótica del tumor genera regiones con permeabilidad desigual, impidiendo una distribución uniforme del tratamiento [79].

Por otro lado, la matriz extracelular (MEC) del GBM tiene un rol clave en la resistencia terapéutica. Se caracteriza por una rigidez aumentada, acumulación de colágeno, ácido hialurónico y glicoproteínas, y un glicocálix denso. Esta estructura impide la difusión adecuada de agentes terapéuticos [72, 80]. Además, la MEC contribuye al comportamiento invasivo del tumor y a su capacidad para escapar de tratamientos [81]. Para hacer frente a estos problemas, se están desarrollando biomateriales implantables que se colocan directamente dentro de esa cavidad tras la cirugía. Estos biomateriales pueden actuar solos o en combinación con drogas, nanopartículas, dendrímeros, células madre u otras terapias dirigidas, liberando los tratamientos de manera localizada y sostenida [14, 82]. Esto permite atacar directamente las células que quedan, superar barreras como la BHE y evitar los efectos secundarios de los tratamientos convencionales.

Una de las más prometedoras son los biomateriales implantables en la cavidad quirúrgica post-resección. Materiales como hidrogeles pueden liberar agentes terapéuticos de forma controlada y localizada, mejorando la concentración en el tumor y minimizando efectos sistémicos [12, 13]. También pueden incluir sistemas como nanopartículas, liposomas o células madres modificadas, que actúan directamente en el sitio tumoral y pueden superar barreras como la BHE [15]. Estas terapias emergentes ofrecen una oportunidad para aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en pacientes con GBM, un desafío que sigue exigiendo innovación multidisciplinaria [70].

Estas barreras demuestran que la terapia para el GBM sigue siendo una necesidad médica. Sin embargo, es muy importante contar con mejores estrategias de administración de fármacos que logren superar la BHE, con una toxicidad mínima [83]. En respuesta a estos desafíos, se han desarrollado tratamientos localizados basados en obleas, geles, varillas y películas para mejorar el tratamiento del GBM [84, 85]. En comparación con la quimioterapia sistémica, estas estrategias pueden evadir las barreras del SNC y permitir la liberación sostenida de los agentes quimioterapéuticos directamente en el sitio del tumor. Esto no solo mejora la eficacia, sino que también evita la circulación sistémica de los fármacos, reduciendo la dosis y toxicidad en tejidos sanos [83]. En la actualidad, solo un tratamiento localizado para el GBM ha sido aprobada por la FDA, que sería la oblea Gliadel, la cual es una matriz de copolímero biodegradable cargada con carmustina (7,7 mg cada una) [86].

Tratamientos convencionales para el GBM

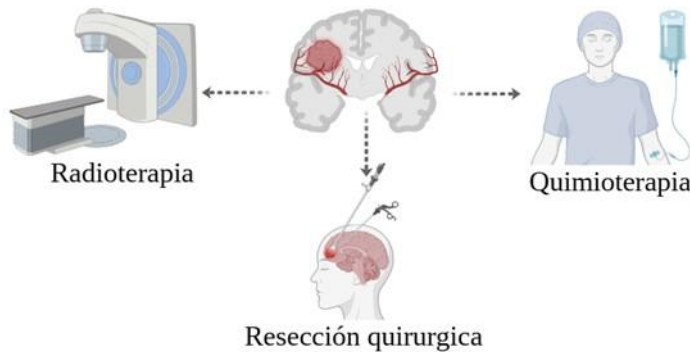


Figura 1. En esta figura se demuestran las 3 terapias convencionales que se utilizan actualmente para tratar el GBM: la resección quirúrgica para eliminar la masa tumoral, la radioterapia para destruir células residuales con radiación, y la quimioterapia para administrar fármacos citotóxicos.

IV. Biomateriales para aplicaciones en GBM

Los biomateriales son sustancias meticulosamente diseñadas para interactuar con los sistemas biológicos de nuestro cuerpo. A diferencia de otros materiales, estos provocan reacciones mínimas o casi nulas una vez implantados, lo que los hace increíblemente valiosos en aplicaciones médicas y de diagnóstico [87]. Su desarrollo abarca desde opciones naturales hasta sintéticas e híbridas, utilizándose ampliamente en la regeneración de tejidos.

La versatilidad de los biomateriales es notable: poseen una gran capacidad adhesiva, se puede controlar su rigidez, son inherentemente biocompatibles (lo que significa que el cuerpo los acepta bien), tienen una porosidad ajustable (permitiendo

el paso de sustancias y células), son degradables (se descomponen de forma segura con el tiempo) y se les pueden añadir funciones específicas con facilidad [88]. Son cruciales para la administración dirigida de fármacos, una estrategia que reduce las reacciones adversas en comparación con la quimioterapia convencional. Esta versatilidad los hace útiles incluso en diagnósticos *in vitro* para diversas enfermedades [89]. En general, los biomateriales se clasifican en categorías como poliméricos, metálicos, cerámicos y compuestos [4].

En el campo de la neuro-oncología, los biomateriales adquieren un papel fundamental. Ofrecen plataformas eficaces para entregar terapias directamente al cerebro y brindar soporte a tejidos delicados. Dada la diversidad de biomateriales, es esencial comprender sus características y cómo se aplican en este contexto tan complejo. El cerebro es un órgano extraordinariamente complejo y delicado, protegido por el Sistema Nervioso Central (SNC). Su naturaleza única impone requisitos muy específicos a cualquier biomaterial que aspire a interactuar con él, especialmente en el contexto de enfermedades como el Glioblastoma Multiforme (GBM), un cáncer cerebral agresivo y altamente infiltrativo. Para que un biomaterial se integre con éxito en el cerebro, debe poseer características cruciales [90]:

- **Adaptabilidad:** El material debe poder ser modificado para controlar funciones celulares vitales como la migración, la adhesión y la diferenciación. Esto es importante si el material va a transportar células (como células madre) para un trasplante, requiriendo que sea biomimético (que imite al tejido natural) para estimular la supervivencia y la integración funcional de estas células en el tejido cerebral del paciente [90].
- **Biocompatibilidad con Baja Inmunogenicidad:** Es vital que el biomaterial no provoque una respuesta inflamatoria adversa por parte del cuerpo ni una reacción celular que pueda llevar a una inflamación crónica o a la formación de una cicatriz que aisle el implante [90].
- **Biodegradabilidad:** La mayoría de los biomateriales deben mantener su estabilidad estructural durante el tiempo necesario para que los tejidos dañados se reparen o regeneren. Idealmente, el material debería degradarse de forma segura y completa, sin dejar residuos extraños que puedan ser tóxicos o generar problemas a largo plazo [90].
- **Estabilidad Química y Mecánica:** El material debe ser estable y sus propiedades reproducibles para garantizar que cumpla su función biológica deseada durante el tiempo adecuado. La microestructura y la porosidad del material, que influyen en cómo interactúa con las

células y cómo se liberan los fármacos, deben ser perfectamente controlables [90].

- **Interacción Deseable con Células Huésped:** Las propiedades estructurales y químicas del material deben poder controlarse para que actúen como soporte estructural para el cerebro o para estimular la regeneración de neuronas y sus conexiones (axones). Esto se puede lograr modificando la superficie del material o añadiendo moléculas que imiten la matriz extracelular natural del cerebro [90].
- **No Toxicidad:** El material debe ser atóxico tanto para las neuronas y otras células del tejido cerebral, como a nivel sistémico, asegurando que sus productos de degradación tampoco sean perjudiciales [90]
- **Procesabilidad:** Un biomaterial ideal debe poder moldearse o procesarse en diversas formas (tubos, láminas, espumas, etc.) para adaptarse a las necesidades específicas de la lesión o el tumor [90]
- **Liberación Controlada de Compuestos Bioactivos:** Cuando se busca administrar localmente medicamentos o moléculas terapéuticas, los biomateriales deben garantizar una liberación controlada y sostenida de estas sustancias durante el tiempo que sea necesario para el tratamiento [90].

IV Biomateriales utilizados en aplicaciones glioblastoma.

Para cumplir con las exigencias del cerebro, los biomateriales se clasifican en grandes categorías según su estructura y propiedades físicas y biológicas, siendo los hidrogeles y los andamios biodegradables los más relevantes en la regeneración del SNC [91]

i. Hidrogeles.

Los componentes principales del hidrogel son el colágeno y el ácido hialurónico además que son biopolímeros abundantes en el cuerpo [83]. Los hidrogeles son sustratos muy atractivos por su alto contenido de agua y su estructura interna porosa, lo que los hace suaves y flexibles, minimizando el daño tisular al imitar la consistencia del cerebro [91-93]. Su estructura tridimensional amplía la superficie de contacto con las células, promoviendo la adhesión celular, la regeneración axonal y la mielinización en lesiones del SNC, tanto en el laboratorio como en modelos vivos [94-96]. Se clasifican según su formación en: Hidrogeles poliméricos reticulados covalentemente: Sus unidades se unen fuertemente, lo que les confiere mayor estabilidad y rigidez. A menudo se implantan quirúrgicamente [97, 98]; Hidrogeles autoensamblados: Sus unidades se organizan por fuerzas más débiles, resultando en materiales más suaves y deformables. Son ideales porque

pueden inyectarse como líquidos y luego gelificarse con cambios de pH o temperatura, lo que facilita su aplicación en lesiones cerebrales [99, 100].

Estos hidrogeles pueden ser de origen natural o sintético:

Materiales Naturales: Se obtienen de recursos como el ácido hialurónico, la fibroína, el quitosano, el colágeno y el alginato [101] [102] [103] [104, 105] [106, 107]. Son fáciles de conseguir, contienen moléculas que favorecen la adhesión celular, son biodegradables y altamente biocompatibles [108, 109]. Sin embargo, pueden variar entre lotes y a veces contener patógenos que causan reacciones inmunitarias [109]; **Materiales Sintéticos:** Incluyen el polietilenglicol (PEG), poliN-(2-hidroxietil) metacrilamida (PHEMA) o poli-N-(2hidroxipropil) metacrilamida (PHPMA) [110][111-113]

Los hidrogeles preparados a partir de polímeros sintetizados químicamente no solo ofrecen las ventajas de los materiales naturales, sino que también pueden ser diseñados para responder a estímulos específicos. Por ejemplo: El PEG modificado puede ser diseñado para liberar fármacos antineoplásticos al ser expuesto a radiación UV [114], PF127 es un polímero sensible a la temperatura, ideal para geles que se inyectan como líquidos y se solidifican dentro del cuerpo al alcanzar la temperatura corporal [115]. P-HEMA es un polímero sensible al pH que puede liberar su carga terapéutica específicamente en el ambiente ácido característico de los tumores [116]. PAA, que contiene abundantes grupos de carboxilo, tiene la capacidad de adsorber proteínas, sirviendo así como portador para medicamentos proteicos [117]. El dipéptido Fmoc-FF puede autoensamblarse para formar hidrogeles de fibra que son capaces de mejorar la respuesta inmune antitumoral [115].

Además, los péptidos autoensamblables (SAP) son un tipo clave de hidrogeles autoensamblados. Pueden formar estructuras tridimensionales que imitan la MEC, y se les pueden añadir secuencias funcionales (como RGD) para mejorar la adhesión, proliferación, diferenciación y maduración celular [118, 119]. También pueden transportar moléculas funcionales como péptidos de *homing* (que buscan un objetivo) y factores neurotróficos para promover la regeneración [118].

ii. Andamios biodegradables

Los andamios biodegradables son biomateriales caracterizados por su arquitectura interna tridimensional y su capacidad de degradación. Sus estructuras porosas se fabrican mediante diversos métodos (electrohilado, liofilización, impresión 3D, etc.) [120-122]. El andamio debe ser lo suficientemente estable para permitir la infiltración celular y favorecer la regeneración, y sus productos de degradación deben ser atóxicos [123].

Su velocidad de degradación puede regularse ajustando su composición o rigidez [124]. Poseen alta biodegradabilidad y biocompatibilidad, lo que minimiza sus efectos secundarios y atenúa la inflamación. Sus propiedades mecánicas, porosidad y forma pueden ajustarse fácilmente, permitiéndoles imitar la microestructura y elasticidad de la MEC de los tejidos nerviosos [90, 125]. Además, pueden transportar proteínas de la MEC, factores de crecimiento o células madre para generar andamios funcionales [126, 127].

Al igual que los hidrogeles, pueden sintetizarse a partir de materiales naturales (colágeno, fibroína de seda, quitosano, ácido hialurónico) [128] [129] [130, 131]. O sintéticos (policaprolactona (PCL), ácido poli-L-láctico (PLA), poliuretano) [132] [133, 134]. Para solucionar la hidrofobicidad de algunos sintéticos como el PCL, se desarrollan copolímeros como el PLGA o PCLEEP, que combinan propiedades y mejoran la capacidad de regeneración [135] [136]. También se pueden diseñar para ser degradados específicamente por enzimas del cuerpo [123, 124].

iii. La matriz extracelular descelularizada (dECM)

Los recientes avances en la extracción y purificación de la matriz extracelular descelularizada (dECM), obtenida de tejidos sanos o malignos, abren nuevas vías para la ingeniería de modelos tumorales fisiomiméticos tridimensionales (3D) in vitro. Estos modelos recapitulan con precisión las características biomoleculares clave y las interacciones dinámicas entre células cancerosas y la ECM en el microambiente tumoral [137]. Las plataformas basadas en matrices descelularizadas específicas de tejido han cobrado mayor relevancia en el campo del modelado tumoral 3D debido a su alto nivel de biomimetismo con la ECM tisular nativa [138-141].

Avances recientes en su extracción y procesamiento han llevado al desarrollo de biomateriales de dECM como andamios recelularizados bioestructurados [142, 143], hidrogeles blandos [144], biotintas para bioimpresión 3D [145], o biocomponentes en andamios híbridos sintético-naturales [146]. Además, la combinación de metodologías modernas de descelularización con tecnologías ómicas está permitiendo una recreación más personalizada de la composición de la ECM en tumores sólidos [147, 148]. Este enfoque representa una herramienta valiosa para el modelado in vitro del cáncer en etapas avanzadas. Sin embargo, la calidad de la ECM descelularizada depende de una cuidadosa selección de agentes, así como de un riguroso control posterior que asegure la conservación de factores de crecimiento y la estructura nativa [137].

La mayoría de los modelos de dECM derivados de tumores utilizan tratamientos químicos con surfactantes como SDS, SDC y Triton-X100, combinados con agentes enzimáticos (como tripsina) o soluciones ácido-base (como ácido peracético o hidróxido de amonio) para lograr una descelularización efectiva [137]. Originalmente diseñada para ingeniería tisular, la técnica de descelularización buscaba generar andamios biológicos no inmunogénicos para la reconstrucción de órganos dañados [149]. Con el tiempo, su aplicación se utilizan en cirugía oncológica y para la creación de modelos de enfermedad in vitro [150, 151]. La mayoría de modelos tumorales basados en dECM se producen a partir de su digestión enzimática, dando lugar a hidrogeles adaptables que conservan señales bioquímicas y biofísicas clave lo que los convierte en herramientas prometedoras para estudiar la progresión tumoral y evaluar terapias antineoplásicas [152, 153]. **iv. Matrigel**

El matrigel es un hidrogel de origen biológico que funciona como un andamio especial para cultivar células nerviosas. Este material imita el entorno natural del cuerpo, ayudando que las neuronas extiendan su conexión con las neuritas y además formen una capa protectora de mielina que acelera sus señales. Sin embargo, el principal inconveniente es que se extrae de tumores de ratones, lo cual crea duda en el uso con humanos debido al riesgo de rechazo por el cuerpo a través de una respuesta inmune o por la posibilidad de transmitir enfermedades.[154-158].

V. Estudios realizados para los GBM

La investigación sobre el GBM y la regeneración neural avanza mediante el desarrollo y análisis de biomateriales avanzados, debido a la naturaleza altamente infiltrativa y recurrente de este tipo de tumor. Se ha demostrado que los andamios de PCL, tanto en modelos in vitro como in vivo, pueden influir en la migración celular. Sin embargo, aún no está completamente claro qué mecanismo tiene un papel más determinante, por un lado se sugiere que la alineación de las fibras pueden acelerar la migración, mientras que por otro lado se plantea que la porosidad del material facilita la penetración celular [158, 159].

Existen diversos estudios sobre la aplicación de los biomateriales en el tratamiento de los GBM. Por ejemplo, el estudio de Tao et al. realizó un hidrogel nanocompuesto de nanopartículas de PLGA para la administración de paclitaxel (PTX) que es un agente quimioterapéutico, esto para el tratamiento residual de gliomas tras la resección quirúrgica. El hidrogel nanocompuesto, al ser un sistema de administración, fue biodegradable y anfílico, este busca superar las desventajas del PTX (baja biosolubilidad y baja absorción). Se evaluó in vitro (cultivo de células) su morfología,

distribución, degradación y liberación. Como resultado se obtuvo una liberación sostenida y localizada de PTX [160].

La combinación de andamios de dECM con células tumorales permitió desarrollar modelos tridimensionales personalizados, ya que estos imitan mejor la progresión tumoral y las respuestas a terapias. A pesar de todo, la reproducibilidad y manipulación de estos materiales presenta desafíos, como su variabilidad interindividual y limitaciones físicas, pero el valor que tienen como plataformas biomiméticas para investigación preclínica es indiscutible [161].

La impresión 3D en ingeniería de tejido neural, aunque está en fase experimental debido a desafíos técnicos [162, 163]. Está avanzando a gran velocidad para superar desafíos complejos, para lograrlo se está desarrollando soluciones como la tecnología Bio-3D coaxial [164], la cual crea redes de nutrientes integradas para alimentar el tejido y la bioimpresión robótica in situ [163]. Permiten a los cirujanos “imprimir” tejidos nuevos directamente en el área lesionada dentro del cuerpo, este proceso se apoya por tecnologías como la resonancia magnética intraoperatoria [165]. Para guiar la reparación en tiempo real con máxima precisión [166]. Estas innovaciones buscan automatizar y mejorar la aplicabilidad clínica, abriendo nuevas vías no solo para daños en el SNC, sino también para crear modelos de tumores y así probar eficacia de nuevos fármacos.

Según el estudio de Zhang Ch. et al., desarrollaron nanopartículas PEG-PLA cargadas con DOX encapsuladas en exosomas huecos para mejorar la penetración del fármaco a través de la BHE. Tanto en modelos in vitro e in vivo. Los resultados demostraron que estas nanopartículas recubiertas con exosomas inducían muerte celular en las células endoteliales bEnd.3 en el cerebro de ratones y prolongaban la supervivencia de ratones C57BL/6 con GBM. Además, permitió una captación eficiente de DOX, promoviendo la exposición de calreticulina (CRT) una proteína multifuncional, la liberación de HMGB1 proteína estructural principal del ADN, la maduración de las células dendríticas y la activación de linfocitos T citotóxicos, lo que sugiere una respuesta inmunitaria antitumoral efectiva [167].

El desafío representa la administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera sangre-tumor cerebral (BBTB), en el tratamiento del glioma fue abordado en un estudio reciente de Cui Y. et al., mediante el diseño de un sistema de nanoportadores con doble capacidad de direccionamiento. La estrategia consistió en combinar nanopartículas de PLGA con membranas de eritrocitos para formar exosomas biomiméticos, modificados además con dos

tipos de ligandos peptídicos específicos (D-WSW y NGR). Los resultados demostraron que este enfoque de doble objetivo mejorar significativamente la capacidad de las nanopartículas para dirigirse selectivamente a los tejidos tumorales, como se evidenció en estudios in vitro con células endoteliales HUVECs CD13-positivas. Para evaluar la localización in vivo, las nanopartículas recubiertas (RBCNPs) fueron marcadas con DiI un colorante lipofílico fluorescente y analizadas mediante inmunofluorescencia. En conjunto, los ensayos in vitro e in vivo confirmaron que esta estrategia nanoterapéutica, gracias a su estructura biomimética y alta especificidad tumoral representa una opción prometedora para el tratamiento del glioma. [168].

En un estudio reciente Cui et al. desarrollaron un sistema biomimético de administración de fármacos basado en exosomas endógenos sin segmentos de direccionamiento específicos, y demostró una eficaz capacidad para dirigirse al GBM. Se diseñaron nanomicelas TanIIA-GL (TGM), inspiradas en el mecanismo de autoensamblaje de la tanshinona IIA (TanIIA) y el ácido glicirrónico (GL), compuestos tradicionales de la medicina china que actúan como inhibidores de los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT3) una proteína clave en la señalización celular. Estas nanomicelas fueron recubiertas con exosomas derivados del suero y posteriormente fueron cargadas con oligonucleótidos CpG, que son agonista del receptor tipo Toll 9, formando el complejo CpG-EXO/TGM. Los resultados evidenciaron que CpG-EXO/TGM incrementó significativamente su circulación en sangre gracias a su capacidad para unirse a la transferrina libre. Además, este sistema mostró potentes efectos antitumorales en el TME, debido a la eficiente absorción del fármaco por las células tumorales, la liberación intracelular que induce apoptosis, la maduración de células dendríticas estimulada por los oligonucleótidos CpG, y la polarización de macrófagos asociados al tumor, promoviendo respuestas inmunitarias antitumorales contra el GBM ([169].

Los hidrogeles electroconductores de quitosano han demostrado mejorar la viabilidad de células madre neuronales y exhibir propiedades antiinflamatorias en modelos in vivo. Una de sus principales ventajas es la capacidad para ofrecer una liberación sostenida y controlada de fármacos, lo que potencia su eficacia terapéutica [170].

Se desarrollaron hidrogeles autoensamblables basados en profármacos de camptotecina (CPT) para el tratamiento local tras la resección tumoral. Estos hidrogeles mostraron una liberación sostenida del fármaco, lo que resultó en una mejora significativa de la supervivencia en modelos in vivo [14, 171].

Los Anfífilos peptídicos autoensamblables cargados con PTX [172]. y los hidrogeles supramoleculares de tubustecán (TT) [14, 173]. han mostrado una notable capacidad de penetración tumoral, mayor citotoxicidad y la capacidad de llevar terapias combinadas, contribuyendo así la reducción de la metástasis. Las terapias combinadas en hidrogeles también han sido exploradas, por ejemplo, Q. Li et al. desarrollaron hidrogeles fotopolimerizables para la coadministración de PTX y TMZ, logrando una liberación sostenida de ambos fármacos y erradicando tumores de forma más eficaz. [14].

Otros ejemplos incluyen el uso de hidrogeles de alginato con microesferas de PTX-PLGA [174]. y nanopartículas de PTXPLGA incorporadas en hidrogeles fotopolimerizables [114, 171, 175]. Todos diseñados para prolongar la liberación del fármaco y mejorar la supervivencia. Asimismo, los hidrogeles a base de selenio que combinan fármacos con material radiactivo [176]. y los hidrogeles termorreversibles cargados con TMZ en nanopartículas [177-179]. Han demostrado gran potencial para reducir la recaída y la resistencia tumoral. Incluso en la inmunoterapia, los hidrogeles termosensibles [180]. favorecen la infiltración de células T en el tumor, mejorando así la respuesta citotóxica antitumoral.

Los biomateriales como las nanopartículas de PEG-PLGA con lactoferrina (Pai et al., 2024) y los hidrogeles electroconductores a base de quitosano [170]. Han mostrado un gran potencial como sistemas de administración de fármacos más eficientes, además de favorecer la viabilidad y proliferación de células madre neuronales. En el tratamiento postquirúrgico del

GBM, también se han desarrollado hidrogeles y superestructuras híbridas con el objetivo de abordar la recurrencia tumoral y resistencia. Entre ellos destacan los hidrogeles G5-BGG/shRNA, que promueven la infiltración de macrófagos en el sitio tumoral y prolongan la supervivencia [181]. Así como la superestructura del hidrogel con nanotubo, Diseñadas para generar macrófagos con receptor de antígeno quimérico (CAR-MΦ) para eliminar células madre del glioma y estimular una respuesta inmunitaria antitumoral [182].

Asimismo, los hidrogeles termorreversibles, como los basados en P(NIPAAm-co-BMA) o PLGA con PEG, permiten la inyección líquida y la gelificación in situ, logrando una liberación controlada y prolongada de fármacos como DOX y TMZ, lo que se ha traducido en una inhibición exitosa del crecimiento tumoral y mejora de la supervivencia en modelos de glioma [177-179, 183, 184].

Por otro lado, se han desarrollado hidrogeles basados en profármacos de camptotecina (CPT) [14, 185], Anfífilos peptídicos con PTX [14, 172]. y los hidrogeles supramoleculares de tubustecán [14, 173]. Como ejemplos representativos de cómo la ingeniería molecular permite la liberación controlada y sinérgica de fármacos. Estas estrategias no solo mejoran la citotoxicidad contra células tumorales, sino que también ayudan a prevenir la recurrencia. Esto es especialmente relevante para el GBM, donde los márgenes tumorales son difíciles de definir debido a su alta infiltración [186, 187]. Por ende, se han desarrollado hidrogeles adhesivos [14, 188]. y sistemas de liberación localizada [12, 14, 189]. Con el objetivo de superar la limitada eficacia de los fármacos administrado de forma convencional. Li et al., 2022. Se ha expandido hacia la administración de CRISPR/Cas9 mediante nanohidrogeles lipídicos (LHN) para inducir el rechazo tumoral, así como el diseño de terapias combinadas con hidrogeles fotopolimerizables [14, 179]. Y estructuras multicompartmentales que permiten una liberación escalonada de fármacos [14, 190]

Este estudio desarrolla una estrategia para abordar el problema de que los GBM vuelvan a crecer luego de la resección quirúrgica ya que suelen quedar células cancerosas de tamaño microscópico. Por ende, se propuso un tratamiento combinado para aplicar directamente en el área donde hubo la extirpación. Por lo cual, este estudio consiste en diminutas capsulas biodegradables de PLGA con el fármaco camptotecina, las cuales se mezclan con TGP (un líquido que se solidifica con el calor del cuerpo). Su función es que, al inyectar la mezcla, el gel atrape las capsulas del fármaco, haciendo que liberen la quimioterapia de una manera lenta y controlada en el lugar indicado. Los investigadores sugirieron que el uso de esta combinación era crucial para evitar que las capsulas del fármaco se dispersaran por el cerebro, y así el tratamiento tenga eficacia para eliminar células residuales [191].

Por otra parte, realizaron un estudio sobre un hidrogel fotopolimerizable cargado con temozolomida (TMZ), diseñado para una administración local y sostenida del fármaco. Este sistema demostró una alta eficacia antitumoral y una inducción significativa de apoptosis en modelos murinos con tumores cerebrales. Al ser inyectable, permite una aplicación rápida y sencilla, facilitando su adaptación a la práctica clínica. Su principal ventaja es su capacidad para ajustarse con precisión a los contornos de la zona resecada, lo que lo convierte en un sistema de liberación altamente eficaz para el tratamiento del glioma. [192].

En un estudio se demostró la eficacia de un hidrogel polipeptídico como agente inmunomodulador en un modelo de

glioma de ratón. Este tratamiento funcionó mediante varias estrategias: indujo una robusta respuesta antitumoral al activar linfocitos T citotóxicos (CD8+) y promover la polarización de macrófagos hacia un fenotipo pro-inflamatorio y antitumoral (M1). Dicha respuesta fue amplificada por la quimiocina CXCL9, que recluta más células inmunitarias al tumor.

Además, reguló el ligando de muerte programada 1 (PDL1), una proteína que funciona como un punto de control inmunitario que las células cancerosas utilizan para evadir a los linfocitos que intentan atacarlas. Al inhibir el PDL1, el tratamiento le quitó al tumor su defensa principal. Como resultado, esta estrategia contrarrestó las defensas del tumor, inhibiendo significativamente su crecimiento [193].

En una investigación sobre inmunoterapia basada en un nanohidrogel inyectable para el tratamiento del glioma postresección, se demostró que este sistema mejoró la presentación de antígenos tumorales, lo cual es clave para que el sistema inmunológico pueda reconocer y atacar al GBM. El tratamiento logró activar eficazmente linfocitos T CD8+ y células asesinas naturales (NK), contribuyendo a revertir el microambiente tumoral (TME) inmunosupresor. Como resultado, se generó un entorno más favorable para la eliminación de las células cancerosas residuales tras la cirugía [194].

Un estudio demostró que el uso de hidrogeles de fibroína de seda (SF), combinados con un fotosensibilizador, puede ejercer efectos antiglioma significativos. Esta estrategia permite combatir el cáncer de forma localizada, aprovechando la fototerapia para inducir daño selectivo en las células tumorales y mejorar la eficacia del tratamiento contra el glioma [194].

En otro estudio, se utilizó un hidrogel de gelatina para la administración localizada de paclitaxel (PTX) en un modelo murino de glioma. Este hidrogel fue diseñado para responder

al microambiente tumoral (TME) ácido, lo que permitió una liberación sostenida y controlada del fármaco. Como resultado, se logró inhibir eficazmente el crecimiento del tumor, demostrando el potencial de este sistema como estrategia terapéutica dirigida [87].

Se desarrolló un hidrogel híbrido multifuncional que fue inyectado en un modelo murino de glioma tras la resección quirúrgica. Dentro del microambiente ácido del tumor, las nanopartículas de peróxido de cobre incorporadas en el hidrogel se descompusieron, generando especies reactivas que desencadenaron un efecto quimioterapéutico directo sobre el glioblastoma multiforme (GBM). Esta estrategia permitió una acción localizada y activada por el entorno tumoral, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo efectos adversos sistémicos. [195].

Algunos estudios han demostrado que los andamios de hidrogel compuestos por β -glicerofosfato (BGP), hidroxietilcelulosa (HEC), quitosano (CS) y nanocristales de celulosa (CNCs) son capaces de encapsular y preservar la funcionalidad de células madre en entornos tumorales ácidos. Estas estructuras han mostrado potencial como tratamiento postoperatorio para el glioma, ya que ofrecen un entorno protector y bioactivo que favorece la supervivencia celular y podría contribuir a la regeneración del tejido o al apoyo inmunológico tras la resección tumoral. [196].

Un investigador desarrolló un hidrogel compuesto por liposomas de doxorubicina (DOX) marcados con quitosano y nanopartículas de oro (CH-HG-GLDOX), que fue inyectado directamente en el tejido tumoral. Este sistema logró prolongar el tiempo de retención de DOX en el tumor, lo que resultó en una mayor inhibición del crecimiento tumoral y una reducción significativa de la toxicidad sistémica asociada al fármaco. [197].

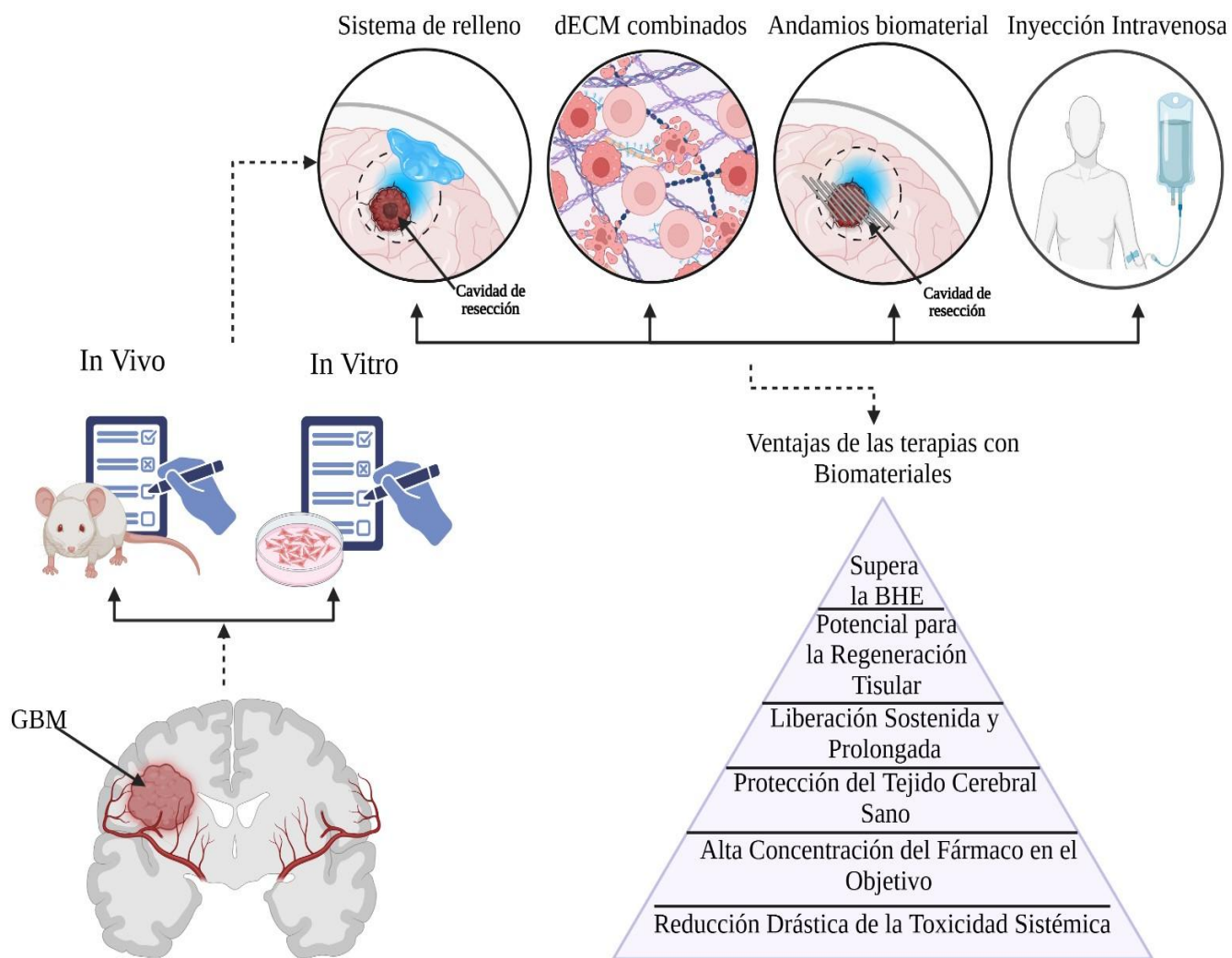


Figura 2. Esta figura nos muestra que la investigación del GBM se realiza en modelos preclínicos in vivo e in vitro. Estos estudios permiten el diseño de estrategias terapéuticas avanzadas, como los sistemas de relleno con hidrogeles y los andamios implantables en la cavidad post-quirúrgica, o la inyección intravenosa de nanosistemas. Además, La pirámide resume las ventajas clave de estas terapias, destacando la liberación localizada y sostenida del fármaco, la protección del tejido sano y la capacidad de superar la barrera hematoencefálica (BHE)

TABLE I. ESTUDIOS

Tabla 1. Estudios para el tratamiento del GBM					
Biomaterial utilizado	En combinación	Año	Tipo de Estudio	Aplicación desarrollada	Referencia

Hidrogeles de TGP	nanopartículas de PLGA + camptotecina	2012	In vivo	Se propuso que un hidrogel de polímero de gelificación termorreversible (TGP) podría ayudar a formar un gel alrededor del sitio de inyección para impedir la difusión de nanopartículas de PLGA cargadas con camptotecina.	[191]
Hidrogeles termorreversibles sintéticos	DOX + TMZ	2024	In vivo	Se desarrollaron hidrogeles termorreversibles basados en P(NIPAAm-co-BMA) o PLGA con PEG para una liberación controlada y prolongada de DOX y TMZ, inhibiendo el crecimiento tumoral y mejorando la supervivencia.	[170]
Hidrogeles	CPT + PTX + TT	2020	In vivo	Se estudió los hidrogeles basados en pro fármacos de CPT, Anfífilos con PTX y también los hidrogeles TT, los cuales demostraron la capacidad de liberar fármacos de manera controlada y sinérgica, esto quiere decir que estos medicamentos actúan de una forma más potente junta y previene la recurrencia del tumor.	[173]
Hidrogeles Adhesivos y lipídicos	TCEP	2021	In vivo en ratones	Se desarrolló hidrogeles adhesivos, los cuales se modifican para adherirse a la membrana de las células de GBM, las cuales ayudan a atraparlas y disminuyen su capacidad de invadir el tejido sano. Además, investigaron los hidrogeles lipídicos, los cuales tienen la capacidad de atravesar la BHE y concentrar altas dosis de medicamentos directamente donde está el tumor.	[188]
Hidrogeles Alginato	nanopartículas de PTX-PLGA	2018	In Vivo e In vitro	Se estudió el hidrogel de alginato con microesferas y nanopartículas de PTX-PLGA, en hidrogeles fotopolimerizables y se observó una prolongación en liberación de fármaco y mejoro la supervivencia	[174]
Hidrogeles	Selenio	2024	In Vivo e In vitro	Se desarrolló hidrogel a base de selenio con fármacos y material radiactivo y también hidrogeles termorreversibles con TMZ, y demostró un gran potencial para reducir recaída y resistencia en el tratamiento.	[176]
Hidrogeles	CRISPS/Cas9 + LHN	2018-2022	In vivo	Se estudió la administración de CRISPS/Cas9 con LHN para combatir tumores, además se diseñó para las terapias combinadas que utilizan los hidrogeles fotopolimerizables que se endurecen con luz y libera fármaco de forma controlada. Y los hidrogeles multicompartimentales que permite una liberación de fármaco en diferentes etapas.	[198]
Hidrogeles fotopolimerizables	TMZ	2023	In vivo en ratones	Se desarrolló un hidrogel fotopolimerizables cargado con TMZ para una administración sostenida y local. Demostró alta apoptosis y eficacia antitumoral en ratones con tumores.	[192]

Hidrogeles	CPT	2020	In Vivo e In vitro	Se desarrollaron hidrogeles autoensamblables con profármacos de CPT para un tratamiento local post-resección, mostrando liberación constante y mejorando la supervivencia.	[185]
Hidrogeles	G5-BGG/shRNA	2021	In vivo	Se desarrollaron hidrogeles G5-BGG/shRNA que promueven la invasión de macrófagos y prolongan la supervivencia. También superestructuras de hidrogel-nanotubo para generar macrófagos CARMΦ para eliminar células madre de glioma y estimular la inmunidad antitumoral.	[181]
Hidrogel	PTX	2023	In vitro	Se estudiaron los nanocompuesto del hidrogel para regular la administración de PTX luego de una resección quirúrgica y se creó un estilo gel, el cual permitió liberar el PTX lentamente en la zona donde estaba el tumor y a la vez atacar las células cancerosas residuales.	[192]
Hidrogeles Quitosano	Células madre neuronales	2024	In Vivo e In vitro	Hidrogeles electroconductores de quitosano mejoraron la viabilidad de células madre neuronales y mostraron propiedades antiinflamatorias.	[170]
Bio-Tinta	Células vivas	2014	In vitro	Se desarrolló una tecnología impresión 3D, la cual permite construir rede de nutrientes en tejidos prototipo; además la bioimpresión in situ apoyada por la resonancia magnética realiza una monitorización en tiempo real. Esto ayuda a crear vías para la reparación y modelado de tejidos.	[163]
Andamios PCL	N/A	2010	In Vivo e In vitro	Se demostró que los andamios de PCL influyen en cómo se mueven las células tumorales, pero aún no se sabe con certeza si es por su forma alineadas o por su porosidad lo que acelera o facilita la migración de estas células.	[158]
Exosomas	Nanomicelas TGM	2023	In Vivo e In vitro	Se desarrolló un sistema de administración de fármacos biomimético para el tratamiento del glioblastoma (GBM). La plataforma se basa en nanomicelas del agente terapéutico TGM, las cuales fueron recubiertas con exosomas endógenos para mejorar su biocompatibilidad y tiempo de circulación. Adicionalmente, la estructura fue cargada con el inmunoestimulante CpG. El sistema resultante ejerce un doble mecanismo de acción: induce la apoptosis directa de las células tumorales a través del TGM y, simultáneamente, activa una respuesta inmune antitumoral mediada por el CpG, demostrando un significativo potencial terapéutico contra el GBM.	[169]
dECM	Células tumorales	2022	In Vitro	La combinación de andamios de matriz extracelular descelularizada (dECM) con células tumorales permite el desarrollo de modelos tridimensionales personalizados que imitan con alta fidelidad la progresión tumoral y la respuesta a las terapias.	[161]

Exosomas PEGPLA	DOX	2021	In Vitro e In Vivo	Este estudio no solo logró cruzar la barrera y matar células relacionadas con el tumor, sino que también consiguió prolongar la vida de los ratones con GBM. Además, activó el propio sistema	[167]
-----------------	-----	------	--------------------	---	-------

				inmunitario de los ratones para que también atacara al cáncer.	
Exosomas	Nanopartículas de PLGA	2023	In Vitro e In Vivo	Se evaluó un nanoportador biomimético de doble objetivo. Este sistema consistió en nanopartículas de PLGA recubiertas con exosomas derivados de eritrocitos. Las evaluaciones realizadas tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> , demostraron la capacidad del nanoportador para alcanzar eficazmente el tejido tumoral. En conjunto, los hallazgos indican que esta estrategia de doble objetivo representa una técnica nanoterapéutica prometedora para la terapia del glioma	[168]
Hidrogeles	PTX + TT	2022	In Vivo e In vitro	Se observó que los Anfifilos peptídicos autoensamblables con PTX y los hidrogeles TT, tienen la capacidad de penetrar tumores, ser más tóxicos para las células cancerosas y además transportar múltiples terapias a la vez. Esto ayuda a reducir la metástasis.	[199]
Hidrogel polipeptídico	N/A	2022	In Vivo	Se utilizó un hidrogel polipeptídico para activar el sistema inmune contra el glioma en un modelo de ratón. Logró despertar a las células T "asesinas" (CD8+), y reprogramar a otras células inmunes (macrófagos M1) para que atacaran el tumor, y bloquear las defensas del cáncer (PDL1), resultando en la inhibición del crecimiento tumoral	[193]
Hidrogel de gelatina	PTX	2021	In Vivo	Se usó un hidrogel de gelatina para liberar el fármaco PTX, el cual reaccionaba al ambiente ácido del tumor para liberar el medicamento de forma lenta y sostenida, logrando así inhibir el crecimiento del cáncer.	[87]
Nanohidrogel	N/A	2020	In Vivo	Se inyectó un nanohidrogel después de la cirugía en ratones con glioma para activar el sistema inmune. El tratamiento ayudó a las defensas del cuerpo a localizar mejor el cáncer (mejoró la presentación de antígenos) y activó a las células asesinas (linfocitos T CD8+ y células NK) para que atacaran las células tumorales restantes.	[194]
Andamio de hidrogel compuesto BGP, HEC, CS y CNCS.	Células madre tumorales	2022	In Vivo	Se creó un andamio de hidrogel para encapsular y mantener vivas a las células madre del glioma en un ambiente ácido. Se describe su uso como un tratamiento después de la cirugía, posiblemente para estudiar cómo estas células causan la recurrencia del cáncer o como base para desarrollar una terapia celular (como una vacuna).	[196]

Hidrogel híbrido multifuncional	nanopartículas de peróxido de cobre	2022	In Vivo	Se inyectó un hidrogel inteligente después de la cirugía en ratones. Este hidrogel contenía nanopartículas que, al detectar el ambiente ácido del tumor se descomponían y generaban un efecto de quimioterapia localizado para atacar las células cancerosas restantes.	[195]
Hidrogel de fibroína de seda (SF)	fotosensibilizador	2020	In Vivo	Se utilizó un hidrogel de seda para transportar un agente fotosensibilizador a un tumor cerebral en ratones. Tras la activación (con luz), este sistema demostró tener efectos antiglioma, combatiendo eficazmente el cáncer de manera localizada.	[194]
hidrogel de quitosano que contiene liposomas	DOX	2021	In Vivo	Se desarrolló un sistema de hidrogel que se inyecta directamente en el tumor. El gel actúa como un depósito que mantiene los liposomas llenos del fármaco DOX en el sitio del cáncer por más tiempo. Esto logró inhibir el crecimiento del tumor de manera más efectiva y con menor toxicidad para el resto del cuerpo.	[197]
Hidrogel compuesto de PF127 y quitosano	DOX	2019	In Vivo	Se desarrolló un hidrogel sensible al pH cargado con el fármaco DOX. Se observe que en el ambiente ácido del tumor, el hidrogel liberó el medicamento lentamente durante más de un mes, logrando suprimir el crecimiento del cáncer.	[200]

VI. Metodología

Para la elaboración de este artículo, se llevó a cabo una revisión estructurada de estudios científicos con el objetivo de reunir y analizar los avances recientes en el diseño y la aplicación de biomateriales para el tratamiento del glioblastoma. La búsqueda de información se llevó a cabo en bases de datos clave como PubMed, Nature y Google Scholar. Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática utilizando combinaciones de las siguientes palabras clave: "glioblastoma", "biomateriales", "hidrogeles", "Matriz extracelular", "entrega de fármacos", "terapias combinadas", "bioimpresión 3D" y "microambiente tumoral". Estas palabras se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR, NOT) para optimizar los resultados. Se consideraron publicaciones en inglés y español; además, se establecieron reglas de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios. Se incluyeron artículos de investigación original, revisiones y análisis que describieron la síntesis, caracterización o aplicación de biomateriales en modelos in vitro (cultivos celulares 2D y 3D) e in vivo (modelos animales) de glioblastoma. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos sin texto completo asociado, y estudios que no estuvieran directamente relacionados con el uso de biomateriales en el glioblastoma o que no estuvieran disponibles en acceso completo. Finalmente, los datos recopilados fueron analizados de manera cualitativa y temática. Este análisis nos permitió identificar las tendencias emergentes, las tecnologías más prometedoras y las áreas de investigación con mayor potencial de impacto en el tratamiento del glioblastoma.

VII. Retos y oportunidades

Actualmente, uno de los retos principales es la BHE, ya que es una barrera protectora que impide la mayoría de sustancias, incluyendo los fármacos, pues lo limita llegar al GBM. Además, las células del GBM va creando una resistencia a la quimioterapia tradicional como la TMZ. La infiltración del GBM es otro reto, puesto que hace que sea difícil que todas las células cancerosas sean eliminadas, lo que hace una reaparición del tumor. Incluso como el GBM no es un tumor uniforme dificulta el desarrollo de una terapia única para todas las células cancerosas. Es importante estudiar los biomateriales ya que algunos crean toxicidad a largo plazo. A pesar de todos estos retos actuales al dirigir los fármacos específicamente al tumor y evitar daño al tejido sano es una buena oportunidad de una terapia eficaz. Estos biomateriales están siendo desarrollados para atravesar la BHE lo cual es una gran ventaja sobre los tratamientos actuales. Por lo tanto, se ven oportunidades en los biomateriales, ya que estos tienden a ir directamente al tejido dañado. Logran una administración controlada y sostenida del fármaco y tiene la ventaja de colocar material en los agujeros de resección para que estos logren regenerarse.

VIII. Discusión

La revisión de los estudios preclínicos presentados en este trabajo demuestra un cambio de paradigma en el tratamiento del GBM, donde los biomateriales avanzados emergen como plataformas versátiles para superar las barreras de las terapias convencionales. Los hallazgos, resumidos en la Tabla 1 muestran grandes ventajas como: mejorar la terapia local postresección para evitar la recurrencia [63, 64]. y desarrollar sistemas capaces de atravesar la BHE para tratar tumores de manera menos invasiva. Una de las estrategias más exploradas es el uso de hidrogeles implantables en la cavidad quirúrgica

para la liberación localizada y sostenida de fármacos. Como se muestra en múltiples estudios *in vivo*, los hidrogeles termorreversibles o sensibles al pH pueden actuar como depósitos para agentes quimioterapéuticos como la DOX y la TMZ, logrando suprimir el crecimiento tumoral y mejorar la supervivencia en modelos animales [170]. Este enfoque no solo maximiza la concentración del fármaco en el sitio del tumor, sino que también reduce drásticamente la toxicidad sistémica. La versatilidad de los hidrogeles también permite la coadministración de múltiples fármacos y la adaptación a geometrías irregulares de la cavidad de resección [14, 190].

Más allá de la terapia local, una segunda investigación fundamental se enfoca en superar el principal obstáculo para la quimioterapia: La BHE para este obstáculo se han desarrollado nanosistemas biomiméticos utilizando mecanismos biológicos para transportar fármacos al cerebro [201, 202]. Los exosomas, vesículas naturales secretadas por las células, han demostrado una gran eficacia para este propósito. Estudios como los de Zhang et al. y Cui et al. Han demostrado que recubrir nanopartículas (como las de PEG-PLA o PLGA) cargadas con fármacos con exosomas permite cruzar la BHE y ejercer efectos antitumorales significativos en modelos *in vivo* e *in vitro* [167]. Estrategias más avanzadas utilizan exosomas modificados con ligandos peptídicos para lograr un doble objetivo, mejorando la especificidad hacia el tumor o nanomicelas que se recubren con exosomas para inducir respuestas inmunes además del efecto quimioterapéutico [168]. Estos enfoques también abren la puerta a terapias sistémicas más seguras y efectivas. Finalmente, una de las fronteras más innovadoras es el uso de biomateriales no solo como vehículos de fármacos, sino como agentes activos de inmunoterapia. En lugar de atacar directamente las células tumorales, estos sistemas buscan remodelar el TME, que en el GBM es altamente inmunosupresor, para reactivar las defensas del propio paciente [22]. Diversos estudios *in vivo* han demostrado que hidrogeles, como los polipeptídicos o los nanohidrogeles, pueden inducir una robusta respuesta de linfocitos T CD8⁺ y células NK (células asesinas naturales), y promover la polarización de macrófagos M1 con actividad antitumoral [194]. Enfoques más complejos utilizan superestructuras de hidrogel-nanotubo para generar macrófagos CAR-MΦ *in situ*, capaces de eliminar las células madre del glioma y estimular una respuesta inmune duradera [182]. Además, estos biomateriales pueden contrarrestar los mecanismos de evasión del tumor, como la regulación del punto de control inmunitario PDL1, quitándole al cáncer su principal defensa contra el sistema inmune. Esta estrategia de "despertar" al sistema inmune desde dentro del tumor representa un cambio fundamental respecto a la quimioterapia citotóxica y ofrece un

gran potencial para generar respuestas terapéuticas más específicas y duraderas [193].

A pesar del potencial demostrado en los estudios preclínicos, la toxicidad a largo plazo de algunos biomateriales y sus productos de degradación debe ser estudiada exhaustivamente para garantizar la seguridad del paciente. Además, la heterogeneidad del GBM y la complejidad de las interacciones entre el biomaterial y el microambiente tumoral requieren un diseño de materiales cada vez más sofisticado y personalizado. La integración de tecnologías como la bioimpresión 3D podría permitir en el futuro la creación de tratamientos personalizados, donde el biomaterial se diseñe en función de las características del tumor de un paciente específico [165].

IX. Conclusión

El GBM es un tumor cerebral primario extremadamente agresivo y letal que presenta importantes desafíos clínicos. Aunque existan avances en terapias como la cirugía, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia del paciente sigue siendo limitada. La principal limitación de estos tratamientos es que no logran pasar las barreras físicas y biológicas del microambiente tumoral, como son la barrera hematoencefálica y la matriz extracelular. Sin contar la naturaleza infiltrativa de este tumor, su heterogeneidad celular, lo cual hace casi imposible eliminar todas las células cancerosas, y esto incurre en una alta tasa de incidencia. Las limitaciones impuestas por el microambiente tumoral, que incluye hipoxia, pH ácido, angiogénesis y ECM alterada y rígida, junto con la BHE que restringe el paso de la mayoría de los fármacos oncológicos, obstaculizan la entrega eficaz de agentes terapéuticos. Por esa razón, los biomateriales emergen como una estrategia terapéutica prometedora e innovadora. Estos materiales, que incluyen hidrogeles, polímeros biodegradables y derivados de la matriz extracelular, los cuales han sido diseñados para interactuar con el organismo humano, encapsular fármacos, aumentar su estabilidad y dirigirlos de manera precisa al sitio afectado.

Los biomateriales surgen como una estrategia terapéutica prometedora para superar estas limitaciones. Se pueden diseñar para interactuar de forma segura con el sistema biológico y nos ofrecen ventajas sobre las terapias tradicionales, como, la administración localizada y sostenida, superación de la barrera hematoencefálica, modulación del microambiente tumoral y la investigación y modelado de estos. A pesar de que los estudios preclínicos tienen un gran potencial, aún existen desafíos para su implementación clínica, ya sea la necesidad de investigar la toxicidad a largo plazo y degradación, además de desarrollar plataformas para abordar la compleja heterogeneidad del

glioblastoma. Investigaciones preclínicas han demostrado el potencial de diversos biomateriales. Las nanopartículas, como las lipídicas sólidas, han mostrado ser eficaz en la administración de agentes antineoplásicos al cerebro, incluso atravesando la BHE. Nanogeles específicos han permitido la visualización de tumores y han demostrado eficacia antitumoral significativa, como la reducción del volumen tumoral en modelos in vivo. Los hidrogeles, valorados por su alto contenido de agua y estructura porosa, actúan como un soporte físico temporal que promueve la adhesión celular y la regeneración axonal. Estrategias como los hidrogeles adhesivos han logrado disminuir la invasividad del GBM al atrapar células cancerosas, mientras que los hidrogeles lipídicos han inhibido eficazmente la recurrencia tumoral y aumentado la supervivencia en ratones.

Los biomateriales están revolucionando la inmunoterapia y la regeneración tisular. Se han desarrollado hidrogeles inmunomoduladores que promueven la invasión de macrófagos y generan respuestas inmunitarias antitumorales. La bioimpresión 3D avanza para crear andamios personalizados y

modelos tumorales, con tecnologías como la resonancia magnética intraoperatoria que permiten la monitorización en tiempo real durante la bioimpresión in situ. Los biomateriales aprobados por la FDA como PLA, PGA y PLGA son fundamentales para mantener la viabilidad celular y promover la migración de células madre neurales. Incluso, dispositivos inalámbricos implantables están emergiendo para la administración controlada de fármacos, e hidrogeles que mejoran la penetración de células T en el tumor están emergiendo, reflejando el vasto potencial de los biomateriales para transformar el panorama del tratamiento del GBM y la ingeniería de tejidos.

Con esto concluimos que los biomateriales representan un paradigma en el tratamiento del glioblastoma, por lo que ofrecen una estrategia multifuncional que no solo mejora la administración de fármacos, sino que también interactúa con el entorno del tumor para mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

X. REFERENCES

1. Khan, Z.M., et al., *Development of a Synthetic, Injectable Hydrogel to Capture Residual Glioblastoma and Glioblastoma Stem-Like Cells with CXCL12-Mediated Chemotaxis*. Adv Healthc Mater, 2023. **12**(14): p. e2300671.
2. Davis, M.E., *Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment*. Clin J Oncol Nurs, 2016. **20**(5 Suppl): p. S2–8.
3. Ostrom, Q.T., et al., *Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014*. JAMA Oncol, 2018. **4**(9): p. 1254–1262.
4. Aguilera-Márquez, J.d.R., et al., *Biomaterials: Emerging systems for study and treatment of glioblastoma*. Neurology Perspectives, 2022. **2**: p. S31–S42.
5. Dong, X., *Current Strategies for Brain Drug Delivery*. Theranostics, 2018. **8**(6): p. 1481–1493.
6. Mohiuddin, E. and H. Wakimoto, *Extracellular matrix in glioblastoma: opportunities for emerging therapeutic approaches*. Am J Cancer Res, 2021. **11**(8): p. 3742–3754.
7. Urbańska, K., et al., *Glioblastoma multiforme - an overview*. Contemp Oncol (Pozn), 2014. **18**(5): p. 307–12.
8. Kim, S., et al., *The inhibition of glioma growth in vitro and in vivo by a chitosan/ellagic acid composite biomaterial*. Biomaterials, 2009. **30**(27): p. 4743–51.
9. Baskar, R., et al., *Biological response of cancer cells to radiation treatment*. Front Mol Biosci, 2014. **1**: p. 24.
10. Makowska, M., B. Smolarz, and H. Romanowicz, *microRNAs (miRNAs) in Glioblastoma Multiforme (GBM)-Recent Literature Review*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(4).
11. Kooshkaki, O., et al., *Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(12).
12. Bastiancich, C., et al., *Injectable nanomedicine hydrogel for local chemotherapy of glioblastoma after surgical resection*. J Control Release, 2017. **264**: p. 45–54.
13. Wei, X., et al., *Brain tumor-targeted drug delivery strategies*. Acta Pharm Sin B, 2014. **4**(3): p. 193–201.
14. Li, Q., et al., *Recent trends in the development of hydrogel therapeutics for the treatment of central nervous system disorders*. NPG Asia Materials, 2022. **14**(1): p. 14.
15. Duconseille, E., et al., *Polymeric hydrogels placed into a fimbria-fornix lesion cavity promote fiber (re)growth: a morphological study in the rat*. Restor Neurol Neurosci, 1998. **13**(3-4): p. 193–203.

16. Zamecnik, J., *The extracellular space and matrix of gliomas*. Acta Neuropathologica, 2005. **110**(5): p. 435–442.
17. Perrin, S.L., et al., *Glioblastoma heterogeneity and the tumour microenvironment: implications for preclinical research and development of new treatments*. Biochemical Society Transactions, 2019. **47**(2): p. 625–638.
18. Quesnel, A., G.S. Karagiannis, and P.S. Filippou, *Extracellular proteolysis in glioblastoma progression and therapeutics*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 2020. **1874**(2): p. 188428.
19. Reinhard, J., et al., *The extracellular matrix niche microenvironment of neural and cancer stem cells in the brain*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2016. **81**: p. 174–183.
20. Restall, I., et al., *Live-Cell Imaging Assays to Study Glioblastoma Brain Tumor Stem Cell Migration and Invasion*. J Vis Exp, 2018(138).
21. Venkataramani, V., et al., *Glioblastoma hijacks neuronal mechanisms for brain invasion*. Cell, 2022. **185**(16): p. 2899–2917.e31.
22. Collado, J., et al., *Understanding the glioblastoma tumor microenvironment: leveraging the extracellular matrix to increase immunotherapy efficacy*. Frontiers in Immunology, 2024. **Volume 15 - 2024**.
23. Erices, J.I., et al., *Glioblastoma Microenvironment and Invasiveness: New Insights and Therapeutic Targets*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(8).
24. Marino, S., et al., *The Extracellular Matrix in Glioblastomas: A Glance at Its Structural Modifications in Shaping the Tumoral Microenvironment—A Systematic Review*. Cancers, 2023. **15**(6): p. 1879.
25. Kai, F., A.P. Drain, and V.M. Weaver, *The Extracellular Matrix Modulates the Metastatic Journey*. Dev Cell, 2019. **49**(3): p. 332–346.
26. Colman, H., et al., *A multigene predictor of outcome in glioblastoma*. Neuro Oncol, 2010. **12**(1): p. 49–57.
27. Tsidulko, A.Y., et al., *Chondroitin sulfate content and decorin expression in glioblastoma are associated with proliferative activity of glioma cells and disease prognosis*. Cell Tissue Res, 2020. **379**(1): p. 147–155.
28. Wu, S., et al., *High Expression of Fibronectin 1 Predicts a Poor Prognosis in Glioblastoma*. Curr Med Sci, 2022. **42**(5): p. 1055–1065.
29. Yu-Ju Wu, C., et al., *CCL5 of glioma-associated microglia/macrophages regulates glioma migration and invasion via calcium-dependent matrix metalloproteinase 2*. Neuro Oncol, 2020. **22**(2): p. 253–266.
30. Graham, K. and E. Unger, *Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment*. Int J Nanomedicine, 2018. **13**: p. 6049–6058.
31. Suwa, T., et al., *Tumor microenvironment and radioresistance*. Experimental & Molecular Medicine, 2021. **53**(6): p. 1029–1035.
32. Yang, S. and H. Gao, *Nanoparticles for modulating tumor microenvironment to improve drug delivery and tumor therapy*. Pharmacol Res, 2017. **126**: p. 97–108.
33. Cox, T.R., *The matrix in cancer*. Nat Rev Cancer, 2021. **21**(4): p. 217–238.
34. Loessner, D., et al., *Bioengineered 3D platform to explore cell-ECM interactions and drug resistance of epithelial ovarian cancer cells*. Biomaterials, 2010. **31**(32): p. 8494–506.
35. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 392–401.
36. Holland, E.C., *Glioblastoma multiforme: the terminator*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(12): p. 6242–4.
37. Dziurzynski, K., et al., *Butterfly glioblastomas: a retrospective review and qualitative assessment of outcomes*. J Neurooncol, 2012. **109**(3): p. 555–63.
38. Rao, J.S., *Molecular mechanisms of glioma invasiveness: the role of proteases*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(7): p. 489–501.
39. Hambardzumyan, D., D.H. Gutmann, and H. Kettenmann, *The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression*. Nat Neurosci, 2016. **19**(1): p. 20–7.
40. Gritsenko, P.G., O. Ilina, and P. Friedl, *Interstitial guidance of cancer invasion*. J Pathol, 2012. **226**(2): p. 185–99.
41. Cha, J. and P. Kim, *Biomimetic Strategies for the Glioblastoma Microenvironment*. Frontiers in Materials, 2017. **Volume 4 - 2017**.
42. Cuddapah, V.A., et al., *A neurocentric perspective on glioma invasion*. Nat Rev Neurosci, 2014. **15**(7): p. 455–65.
43. Friedl, P. and S. Alexander, *Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity*. Cell, 2011. **147**(5): p. 992–1009.

44. Bellail, A.C., et al., *Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004. **36**(6): p. 1046–69.
45. Louis, D.N., *Molecular pathology of malignant gliomas*. *Annu Rev Pathol*, 2006. **1**: p. 97–117.
46. Rao, S.S., et al., *Toward 3D biomimetic models to understand the behavior of glioblastoma multiforme cells*. *Tissue Eng Part B Rev*, 2014. **20**(4): p. 314–27.
47. Miyata, S. and H. Kitagawa, *Formation and remodeling of the brain extracellular matrix in neural plasticity: Roles of chondroitin sulfate and hyaluronan*. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017. **1861**(10): p. 2420–2434.
48. Gladson, C.L., *The extracellular matrix of gliomas: modulation of cell function*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999. **58**(10): p. 1029–40.
49. Lau, L.W., et al., *Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination*. *Nat Rev Neurosci*, 2013. **14**(10): p. 722–9.
50. Jin, S.G., et al., *The effect of hyaluronic Acid on the invasiveness of malignant glioma cells : comparison of invasion potential at hyaluronic Acid hydrogel and matrigel*. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009. **46**(5): p. 472–8.
51. Munson, J.M., R.V. Bellamkonda, and M.A. Swartz, *Interstitial flow in a 3D microenvironment increases glioma invasion by a CXCR4-dependent mechanism*. *Cancer Res*, 2013. **73**(5): p. 1536–46.
52. Rape, A., B. Ananthanarayanan, and S. Kumar, *Engineering strategies to mimic the glioblastoma microenvironment*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014. **7980**: p. 172–83.
53. Hu, B., et al., *Astrocyte Elevated Gene-1 Regulates β -Catenin Signaling to Maintain Glioma Stem-like Stemness and Self-Renewal*. *Mol Cancer Res*, 2017. **15**(2): p. 225–233.
54. Bao, S., et al., *Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor*. *Cancer Res*, 2006. **66**(16): p. 7843–8.
55. Johansson, E., et al., *CD44 Interacts with HIF-2 α to Modulate the Hypoxic Phenotype of Perinecrotic and Perivascular Glioma Cells*. *Cell Rep*, 2017. **20**(7): p. 1641–1653.
56. Joyce, J.A. and J.W. Pollard, *Microenvironmental regulation of metastasis*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(4): p. 239–52.
57. Gilkes, D.M., G.L. Semenza, and D. Wirtz, *Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis*. *Nat Rev Cancer*, 2014. **14**(6): p. 430–9.
58. Xiao, W., A. Sohrabi, and S.K. Seidlits, *Integrating the glioblastoma microenvironment into engineered experimental models*. *Future Sci OA*, 2017. **3**(3): p. Fso189.
59. Hambardzumyan, D. and G. Bergers, *Glioblastoma: Defining Tumor Niches*. *Trends Cancer*, 2015. **1**(4): p. 252–265.
60. Hubert, C.G., et al., *A Three-Dimensional Organoid Culture System Derived from Human Glioblastomas Recapitulates the Hypoxic Gradients and Cancer Stem Cell Heterogeneity of Tumors Found In Vivo*. *Cancer Res*, 2016. **76**(8): p. 2465–77.
61. Rong, Y., et al., *'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006. **65**(6): p. 529–39.
62. Mamun, M.H., et al., *Cerebral ischemia promotes rich pseudopalisading necrosis in the rat c6 glioblastoma model*. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2009. **49**(7): p. 294–9.
63. Tan, A.C., et al., *Management of glioblastoma: State of the art and future directions*. *CA Cancer J Clin*, 2020. **70**(4): p. 299–312.
64. Zhao, M., et al., *Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma*. *Theranostics*, 2020. **10**(3): p. 1355–1372.
65. Cha, S.W., et al., *Interaction between the tumor microenvironment and resection margin in different gross types of hepatocellular carcinoma*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020. **35**(4): p. 648–653.
66. Alieva, M., J. van Rheenen, and M.L.D. Broekman, *Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis*. *Clin Exp Metastasis*, 2018. **35**(4): p. 319–331.
67. Hu, Q., et al., *Inhibition of post-surgery tumour recurrence via a hydrogel releasing CAR-T cells and anti-PDL1-conjugated platelets*. *Nat Biomed Eng*, 2021. **5**(9): p. 1038–1047.
68. Chua, C.Y.X., et al., *Emerging technologies for local cancer treatment*. *Adv Ther (Weinh)*, 2020. **3**(9).
69. Mitra, I., *Exploiting the damaging effects of ROS for therapeutic use by deactivating cell-free chromatin: the alchemy of resveratrol and copper*. *Front Pharmacol*, 2024. **15**: p. 1345786.
70. Westwood, L., et al., *The road after cancer: biomaterials and tissue engineering approaches to mediate the tumor microenvironment post-cancer*

treatment. *Frontiers in Biomaterials Science*, 2024.

Volume 3 - 2024.

71. Tsao, C.T., et al., *Thermoreversible poly(ethylene glycol)-g-chitosan hydrogel as a therapeutic T lymphocyte depot for localized glioblastoma immunotherapy*. *Biomacromolecules*, 2014. **15**(7): p. 2656–62.
72. Faisal, S.M., et al., *The complex interactions between the cellular and non-cellular components of the brain tumor microenvironmental landscape and their therapeutic implications*. *Front Oncol*, 2022. **12**: p. 1005069.
73. Budi, H.S. and B. Farhood, *Targeting oral tumor microenvironment for effective therapy*. *Cancer Cell International*, 2023. **23**(1): p. 101.
74. Li, M., et al., *Targeting of cancer-associated fibroblasts enhances the efficacy of cancer chemotherapy by regulating the tumor microenvironment*. *Mol Med Rep*, 2016. **13**(3): p. 2476–84.
75. Fontanella, A.N., et al., *Effects of high-dose microbeam irradiation on tumor microvascular function and angiogenesis*. *Radiat Res*, 2015. **183**(2): p. 147–58.
76. Taylor, A. and M.E. Powell, *Intensity-modulated radiotherapy--what is it?* *Cancer Imaging*, 2004. **4**(2): p. 68–73.
77. Gao, Q., et al., *How chemotherapy and radiotherapy damage the tissue: Comparative biology lessons from feather and hair models*. *Exp Dermatol*, 2019. **28**(4): p. 413–418.
78. Tsang, V.L. and S.N. Bhatia, *Three-dimensional tissue fabrication*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004. **56**(11): p. 1635–47.
79. Zhong, Y. and R.V. Bellamkonda, *Biomaterials for the central nervous system*. *J R Soc Interface*, 2008. **5**(26): p. 957–75.
80. Horta, M., et al., *Emerging Approaches in Glioblastoma Treatment: Modulating the Extracellular Matrix Through Nanotechnology*. *Pharmaceutics*, 2025. **17**(2).
81. Nepali, K., et al., *Pragmatic recruitment of memantine as the capping group for the design of HDAC inhibitors: A preliminary attempt to unravel the enigma of glioblastoma*. *Eur J Med Chem*, 2021. **217**: p. 113338.
82. Kharbikar, B.N., P. Mohindra, and T.A. Desai, *Biomaterials to enhance stem cell transplantation*. *Cell Stem Cell*, 2022. **29**(5): p. 692–721.
83. Yue, W., et al., *An injectable in situ hydrogel platform for sustained drug release against Glioblastoma*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2024. **95**: p. 105527.
84. Bastiancich, C., et al., *Anticancer drug-loaded hydrogels as drug delivery systems for the local treatment of glioblastoma*. *J Control Release*, 2016. **243**: p. 29–42.
85. Yue, W. and J. Shen, *Local Delivery Strategies for Peptides and Proteins into the CNS: Status Quo, Challenges, and Future Perspectives*. *Pharmaceutics*, 2023. **16**(6): p. 810.
86. Juratli, T.A., G. Schackert, and D. Krex, *Current status of local therapy in malignant gliomas — A clinical review of three selected approaches*. *Pharmacology & Therapeutics*, 2013. **139**(3): p. 341–358.
87. Kang, J.H., et al., *Temperature and pH-responsive in situ hydrogels of gelatin derivatives to prevent the reoccurrence of brain tumor*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021. **143**: p. 112144.
88. Sood, D., et al., *3D extracellular matrix microenvironment in bioengineered tissue models of primary pediatric and adult brain tumors*. *Nature Communications*, 2019. **10**(1): p. 4529.
89. Fults, D.W., M.D. Taylor, and L. Garzia, *Leptomeningeal dissemination: a sinister pattern of medulloblastoma growth*. *J Neurosurg Pediatr*, 2019. **23**(5): p. 613–621.
90. Orive, G., et al., *Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration*. *Nat Rev Neurosci*, 2009. **10**(9): p. 682–92.
91. Wang, Y., H. Tan, and X. Hui, *Biomaterial Scaffolds in Regenerative Therapy of the Central Nervous System*. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 7848901.
92. Hasanzadeh, E., et al., *Injectable hydrogels in central nervous system: Unique and novel platforms for promoting extracellular matrix remodeling and tissue engineering*. *Mater Today Bio*, 2023. **20**: p. 100614.
93. Suzuki, A. and S. Sasaki, *Swelling and mechanical properties of physically crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels*. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 2015. **229**(12): p. 828–844.
94. Acarregui, A., et al., *Multifunctional hydrogelbased scaffold for improving the functionality of encapsulated therapeutic cells and reducing inflammatory response*. *Acta Biomater*, 2014. **10**(10): p. 4206–16.
95. Garg, T. and A.K. Goyal, *Biomaterial-based scaffolds--current status and future directions*. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014. **11**(5): p. 767–89.
96. Luo, Y. and M.S. Shoichet, *A photolabile hydrogel for guided three-dimensional cell growth and migration*. *Nat Mater*, 2004. **3**(4): p. 249–53.
97. Patenaude, M., N.M. Smeets, and T. Hoare,

- Designing injectable, covalently cross-linked hydrogels for biomedical applications.* Macromol Rapid Commun, 2014. **35**(6): p. 598–617.
98. Bakarich, S., et al., *Recovery from applied strain in interpenetrating polymer network hydrogels with ionic and covalent cross-links.* Soft Matter, 2012. **8**: p. 9985–9988.
99. Kartha, K.K., et al., *Attogram sensing of trinitrotoluene with a self-assembled molecular gelator.* J Am Chem Soc, 2012. **134**(10): p. 4834–41.
100. Ghosh, A., et al., *Self-assembly of a nine-residue amyloid-forming peptide fragment of SARS corona virus E-protein: mechanism of self aggregation and amyloid-inhibition of hIAPP.* Biochemistry, 2015. **54**(13): p. 2249–2261.
101. Führmann, T., et al., *Click-crosslinked injectable hyaluronic acid hydrogel is safe and biocompatible in the intrathecal space for ultimate use in regenerative strategies of the injured spinal cord.* Methods, 2015. **84**: p. 60–9.
102. Koh, L.-D., et al., *Structures, Mechanical Properties and Applications of Silk Fibroin Materials.* Progress in Polymer Science, 2015. **46**.
103. Liu, Z., et al., *The influence of chitosan hydrogel on stem cell engraftment, survival and homing in the ischemic myocardial microenvironment.* Biomaterials, 2012. **33**(11): p. 3093–106.
104. Alvarez, G.S., et al., *Antibiotic-loaded silica nanoparticle–collagen composite hydrogels with prolonged antimicrobial activity for wound infection prevention.* Journal of Materials Chemistry B, 2014. **2**(29): p. 4660–4670.
105. Tabata, Y., et al., *Controlled release of vascular endothelial growth factor by use of collagen hydrogels.* Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2000. **11**(9): p. 915–930.
106. Desai, R.M., et al., *Versatile click alginate hydrogels crosslinked via tetrazine–norbornene chemistry.* Biomaterials, 2015. **50**: p. 30–7.
107. Ansorena, E., et al., *Injectable alginate hydrogel loaded with GDNF promotes functional recovery in a hemisection model of spinal cord injury.* International Journal of Pharmaceutics, 2013. **455**(1): p. 148–158.
108. Thiele, J., et al., *25th Anniversary Article: Designer Hydrogels for Cell Cultures: A Materials Selection Guide.* Advanced Materials, 2014. **26**(1): p. 125–148.
109. Seliktar, D., *Designing Cell-Compatible Hydrogels for Biomedical Applications.* Science (New York, N.Y.), 2012. **336**: p. 1124–8.
110. Almany, L. and D. Seliktar, *Biosynthetic hydrogel scaffolds made from fibrinogen and polyethylene glycol for 3D cell cultures.* Biomaterials, 2005. **26**(15): p. 2467–77.
111. Alfurhood, J., et al., *Hyperbranched poly(N-(2hydroxypropyl) methacrylamide) via RAFT selfcondensing vinyl polymerization.* Polymer Chemistry, 2016. **7**.
112. Shapiro, J. and M. Oyen, *Hydrogel Composite Materials for Tissue Engineering Scaffolds.* JOM, 2013. **65**.
113. Hackelbusch, S., et al., *Hybrid Microgels with Thermo-Tunable Elasticity for Controllable Cell Confinement.* Adv Healthc Mater, 2015. **4**(12): p. 1841–8.
114. Fourniols, T., et al., *Temozolomide-loaded photopolymerizable PEG-DMA-based hydrogel for the treatment of glioblastoma.* J Control Release, 2015. **210**: p. 95–104.
115. Zhang, L., et al., *A Big Prospect for Hydrogel Nano-System in Glioma.* Int J Nanomedicine, 2024. **19**: p. 5605–5618.
116. Tarawneh, O., et al., *Assessment of persistent antimicrobial and anti-biofilm activity of p-HEMA hydrogel loaded with rifampicin and cefixime.* Scientific Reports, 2022. **12**(1): p. 3900.
117. Sun, J., et al., *Entropy-Driven Quick Loading of Functional Proteins in Nanohydrogels for Highly Efficient Tumor Targeting Therapy.* ACS Applied Materials & Interfaces, 2021. **13**(11): p. 12888–12898.
118. Sun, Y., et al., *Functional Self-Assembling Peptide Nanofiber Hydrogels Designed for Nerve Degeneration.* ACS Appl Mater Interfaces, 2016. **8**(3): p. 2348–59.
119. Cai, L. and S.C. Heilshorn, *Designing ECMmimetic materials using protein engineering.* Acta Biomater, 2014. **10**(4): p. 1751–60.
120. Nikkola, L., et al., *Electrospun multifunctional diclofenac sodium releasing nanoscaffold.* J Nanosci Nanotechnol, 2006. **6**(9-10): p. 3290–5.
121. Wu, X., et al., *Preparation of aligned porous gelatin scaffolds by unidirectional freeze-drying method.* Acta Biomater, 2010. **6**(3): p. 1167–77.
122. Tan, Y., et al., *3D printing facilitated scaffold-free tissue unit fabrication.* Biofabrication, 2014. **6**(2): p. 024111.
123. Lao, L.L., et al., *Modeling of drug release from bulk-degrading polymers.* International Journal of Pharmaceutics, 2011. **418**(1): p. 28–41.
124. Saracino, G.A., et al., *Nanomaterials design and tests for neural tissue engineering.* Chem Soc Rev, 2013. **42**(1): p. 225–62.

125. Mikos, A. and J. Temenoff, *Formation of highly porous biodegradable scaffolds for tissue engineering*. Electronic Journal of Biotechnology (Chile) Num.2 Vol.3, 2000. **3**.
126. Guan, J., J.J. Stankus, and W.R. Wagner, *Biodegradable elastomeric scaffolds with basic fibroblast growth factor release*. J Control Release, 2007. **120**(1-2): p. 70–8.
127. Babensee, J.E., L.V. McIntire, and A.G. Mikos, *Growth Factor Delivery for Tissue Engineering*. Pharmaceutical Research, 2000. **17**(5): p. 497–504.
128. Phipps, M.C., et al., *Increasing the pore sizes of bone-mimetic electrospun scaffolds comprised of polycaprolactone, collagen I and hydroxyapatite to enhance cell infiltration*. Biomaterials, 2012. **33**(2): p. 524–34.
129. Paşcu, E.I., J. Stokes, and G.B. McGuinness, *Electrospun composites of PHBV, silk fibroin and nano-hydroxyapatite for bone tissue engineering*. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013. **33**(8): p. 4905–16.
130. Collins, M.N. and C. Birkinshaw, *Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering—A review*. Carbohydrate Polymers, 2013. **92**(2): p. 1262–1279.
131. Kim, Y., et al., *Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Regeneration*. Pharmaceutics, 2023. **15**(3).
132. Farrugia, B.L., et al., *Dermal fibroblast infiltration of poly(ϵ -caprolactone) scaffolds fabricated by melt electrospinning in a direct writing mode*. Biofabrication, 2013. **5**(2): p. 025001.
133. Izal, I., et al., *Culture of human bone marrowderived mesenchymal stem cells on of poly(l-lactic acid) scaffolds: potential application for the tissue engineering of cartilage*. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2013. **21**(8): p. 1795.
134. Grad, S., et al., *The use of biodegradable polyurethane scaffolds for cartilage tissue engineering: potential and limitations*. Biomaterials, 2003. **24**(28): p. 5163–71.
135. T. B, B., et al., *Electrospun poly(L-lactide-coglycolide) biodegradable poly nanofibre tubes for peripheral nerve regeneration*. Nanotechnology, 2004. **15**: p. 1459.
136. Chew, S.Y., et al., *Aligned Protein-Polymer Composite Fibers Enhance Nerve Regeneration: A Potential Tissue-Engineering Platform*. Adv Funct Mater, 2007. **17**(8): p. 1288–1296.
137. Ferreira, L.P., V.M. Gaspar, and J.F. Mano, *Decellularized Extracellular Matrix for Bioengineering Physiometric 3D in Vitro Tumor Models*. Trends Biotechnol, 2020. **38**(12): p. 1397–1414.
138. Grey, J.F.E., et al., *The use of decellularised animal tissue to study disseminating cancer cells*. J Cell Sci, 2018. **132**(4).
139. Mishra, S.R. and B. Rout, *Analytical Solution of Electrical Conducting Water-Based (KKL Model) Nanofluid Flow Over a Linearly Stretching Sheet*. Iranian Journal of Science and Technology, Transactions A: Science, 2018. **43**: p. 1–9.
140. Miyauchi, Y., et al., *A novel three-dimensional culture system maintaining the physiological extracellular matrix of fibrotic model livers accelerates progression of hepatocellular carcinoma cells*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 9827.
141. Sensi, F., et al., *Preclinical three-dimensional colorectal cancer model: The next generation of in vitro drug efficacy evaluation*. J Cell Physiol, 2018. **234**(1): p. 181–191.
142. Hoshiba, T., *An extracellular matrix (ECM) model at high malignant colorectal tumor increases chondroitin sulfate chains to promote epithelialmesenchymal transition and chemoresistance acquisition*. Experimental Cell Research, 2018. **370**(2): p. 571–578.
143. Rijal, G. and W. Li, *A versatile 3D tissue matrix scaffold system for tumor modeling and drug screening*. Sci Adv, 2017. **3**(9): p. e1700764.
144. Koh, I., et al., *The mode and dynamics of glioblastoma cell invasion into a decellularized tissue-derived extracellular matrix-based three-dimensional tumor model*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 4608.
145. Mollica, P.A., et al., *3D bioprinted mammary organoids and tumoroids in human mammary derived ECM hydrogels*. Acta Biomaterialia, 2019. **95**: p. 201–213.
146. Ma, X., et al., *Rapid 3D bioprinting of decellularized extracellular matrix with regionally varied mechanical properties and biomimetic microarchitecture*. Biomaterials, 2018. **185**: p. 310–321.
147. Jackson, H.W., et al., *The single-cell pathology landscape of breast cancer*. Nature, 2020. **578**(7796): p. 615–620.
148. Ali, H.R., et al., *Imaging mass cytometry and multiplatform genomics define the phenogenomic landscape of breast cancer*. Nature Cancer, 2020. **1**(2): p. 163–175.
149. Langer, R. and J.P. Vacanti, *Tissue engineering*. Science, 1993. **260**(5110): p. 920–6.
150. Mase, V.J., Jr., et al., *Clinical application of an acellular biologic scaffold for surgical repair of a large, traumatic quadriceps femoris muscle defect*. Orthopedics, 2010. **33**(7): p. 511.

151. Kochupura, P.V., et al., *Tissue-engineered myocardial patch derived from extracellular matrix provides regional mechanical function*. Circulation, 2005. **112**(9 Suppl): p. I144–9.
152. Hanahan, D. and L.M. Coussens, *Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment*. Cancer Cell, 2012. **21**(3): p. 309–22.
153. Liao, J., et al., *Applications of decellularized materials in tissue engineering: Advantages, drawbacks and current improvements, and future perspectives*. Journal of Materials Chemistry B, 2020. **8**: p. 10023–10049.
154. Samadikuchaksaraci, A., *An overview of tissue engineering approaches for management of spinal cord injuries*. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2007. **4**(1): p. 15.
155. Irons, H.R., et al., *Three-dimensional neural constructs: a novel platform for neurophysiological investigation*. Journal of Neural Engineering, 2008. **5**(3): p. 333.
156. Walters, B.D. and J.P. Stegmann, *Strategies for directing the structure and function of three-dimensional collagen biomaterials across length scales*. Acta Biomater, 2014. **10**(4): p. 1488–501.
157. Ruan, J.L., et al., *An improved cryosection method for polyethylene glycol hydrogels used in tissue engineering*. Tissue Eng Part C Methods, 2013. **19**(10): p. 794–801.
158. Pettikiriachchi, J.T.S., et al., *Biomaterials for Brain Tissue Engineering*. Australian Journal of Chemistry, 2010. **63**(8): p. 1143–1154.
159. Johnson, J., et al., *Quantitative analysis of complex glioma cell migration on electrospun polycaprolactone using time-lapse microscopy*. Tissue Eng Part C Methods, 2009. **15**(4): p. 531–40.
160. Tao, J., et al., *A conformal hydrogel nanocomposite for local delivery of paclitaxel*. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2017. **28**(1): p. 107–118.
161. Medikonda, R., et al., *Synergy between glutamate modulation and anti-programmed cell death protein 1 immunotherapy for glioblastoma*. J Neurosurg, 2022. **136**(2): p. 379–388.
162. Cheng, T.Y., et al., *Neural stem cells encapsulated in a functionalized self-assembling peptide hydrogel for brain tissue engineering*. Biomaterials, 2013. **34**(8): p. 2005–16.
163. Zamani, F., et al., *Promotion of spinal cord axon regeneration by 3D nanofibrous core-sheath scaffolds*. J Biomed Mater Res A, 2014. **102**(2): p. 506–13.
164. Dai, X., et al., *Coaxial 3D bioprinting of self-assembled multicellular heterogeneous tumor fibers*. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 1457.
165. Lang, M.L., et al., *First ground-based, high-field, cryogen-free, mobile intraoperative magnetic resonance imaging system*. Magnetic Resonance Imaging, 2023. **99**: p. 34–40.
166. Bocheng, X. and R. França, *Innovative 3D bioprinting approaches for advancing brain science and medicine: a literature review*. Biomedical Physics & Engineering Express, 2024. **10**.
167. Zhang, C., et al., *Doxorubicin-loaded nanoparticle coated with endothelial cells-derived exosomes for immunogenic chemotherapy of glioblastoma*. Bioeng Transl Med, 2021. **6**(3): p. e10203.
168. Zhang, H., et al., *Roles of tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for solid cancers*. Mol Cancer, 2023. **22**(1): p. 58.
169. Cui, J., et al., *Immune Exosomes Loading Self-Assembled Nanomicelles Traverse the Blood–Brain Barrier for Chemo-immunotherapy against Glioblastoma*. ACS Nano, 2023. **17**(2): p. 1464–1484.
170. Pai, V., B.N. Singh, and A.K. Singh, *Insights into Advances and Applications of Biomaterials for Nerve Tissue Injuries and Neurodegenerative Disorders*. Macromol Biosci, 2024. **24**(12): p. e2400150.
171. Alghamdi, M., M. Gumbleton, and B. Newland, *d therapeutic/adjuvant strategies*. Biomaterials Science, 2021. **9**(18): p. 6037–6051.
172. Chakroun, R.W., et al., *Fine-Tuning the Linear Release Rate of Paclitaxel-Bearing Supramolecular Filament Hydrogels through Molecular Engineering*. ACS Nano, 2019. **13**(7): p. 7780–7790.
173. Wang, F., et al., *Supramolecular Tubustecan Hydrogel as Chemotherapeutic Carrier to Improve Tumor Penetration and Local Treatment Efficacy*. ACS Nano, 2020. **14**(8): p. 10083–10094.
174. Graham-Gurysh, E., et al., *Sustained Delivery of Doxorubicin via Acetalated Dextran Scaffold Prevents Glioblastoma Recurrence after Surgical Resection*. Mol Pharm, 2018. **15**(3): p. 1309–1318.
175. El Kheir, W., et al., *Drug Delivery Systems in the Development of Novel Strategies for Glioblastoma Treatment*. Pharmaceutics, 2022. **14**(6).
176. Anas, Z., et al., *The role of hydrogels in the management of brain tumours: a narrative review*. Ann Med Surg (Lond), 2024. **86**(4): p. 2004–2010.

177. Sayiner, O., et al., *Development and in vitro evaluation of temozolomide-loaded PLGA nanoparticles in a thermoreversible hydrogel system for local administration in glioblastoma multiforme*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020. **57**: p. 101627.
178. Wang, Z., et al., *Implantation of hydrogel-liposome nanoplatform inhibits glioblastoma relapse by inducing ferroptosis*. Asian J Pharm Sci, 2023. **18**(3): p. 100800.
179. Zhao, M., et al., *Post-resection treatment of glioblastoma with an injectable nanomedicineloaded photopolymerizable hydrogel induces long-term survival*. Int J Pharm, 2018. **548**(1): p. 522–529.
180. Erthal, L.C.S., O.L. Gobbo, and E. Ruiz-Hernandez, *Biocompatible copolymer formulations to treat glioblastoma multiforme*. Acta Biomater, 2021. **121**: p. 89–102.
181. Song, J., et al., *Hydrogel loading functionalized PAMAM/shRNA complex for postsurgical glioblastoma treatment*. J Control Release, 2021. **338**: p. 583–592.
182. Chen, C., et al., *Intracavity generation of glioma stem cell-specific CAR macrophages primes locoregional immunity for postoperative glioblastoma therapy*. Sci Transl Med, 2022. **14**(656): p. eabn1128.
183. Arai, T., et al., *Novel local drug delivery system using thermoreversible gel in combination with polymeric microspheres or liposomes*. Anticancer Res, 2010. **30**(4): p. 1057–64.
184. Basso, J., et al., *Hydrogel-Based Drug Delivery Nanosystems for the Treatment of Brain Tumors*. Gels, 2018. **4**(3).
185. Schiapparelli, P., et al., *Self-assembling and selfformulating prodrug hydrogelator extends survival in a glioblastoma resection and recurrence model*. J Control Release, 2020. **319**: p. 311–321.
186. Bellail, A.C., et al., *Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2004. **36**(6): p. 1046–1069.
187. Huse, J.T. and E.C. Holland, *Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma*. Nat Rev Cancer, 2010. **10**(5): p. 319–31.
188. Cha, J. and P. Kim, *Cancer Cell-Sticky Hydrogels to Target the Cell Membrane of Invading Glioblastomas*. ACS Appl Mater Interfaces, 2021. **13**(27): p. 31371–31378.
189. Osuka, S. and E.G. Van Meir, *Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: the way forward*. J Clin Invest, 2017. **127**(2): p. 415–426.
190. Aboseada, H.A., et al., *Schiff base 4-ethyl-1(pyridin-2-yl) thiosemicarbazide up-regulates the antioxidant status and inhibits the progression of Ehrlich solid tumor in mice*. Biochem Biophys Res Commun, 2021. **573**: p. 42–47.
191. Ozeki, T., et al., *Improvement of survival in C6 rat glioma model by a sustained drug release from localized PLGA microspheres in a thermoreversible hydrogel*. Int J Pharm, 2012. **427**(2): p. 299–304.
192. Nozhat, Z., et al., *Advanced biomaterials for human glioblastoma multiforme (GBM) drug delivery*. Biomater Sci, 2023. **11**(12): p. 4094–4131.
193. Zhu, L., et al., *Bacteria-mediated metforminloaded peptide hydrogel reprograms the tumor immune microenvironment in glioblastoma*. Biomaterials, 2022. **288**: p. 121711.
194. Yao, Q., et al., *Bioinspired biliverdin/silk fibroin hydrogel for antiglioma photothermal therapy and wound healing*. Theranostics, 2020. **10**(25): p. 11719–11736.
195. Cao, X., et al., *Multifunctional Hybrid Hydrogel System Enhanced the Therapeutic Efficacy of Treatments for Postoperative Glioma*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022. **14**(24): p. 27623–27633.
196. King, J.L., et al., *Injectable pH Thermo-Responsive Hydrogel Scaffold for Tumoricidal Neural Stem Cell Therapy for Glioblastoma Multiforme*. Pharmaceutics, 2022. **14**(10): p. 2243.
197. Won, J.E., et al., *NIR irradiation-controlled drug release utilizing injectable hydrogels containing gold-labeled liposomes for the treatment of melanoma cancer*. Acta Biomaterialia, 2021. **136**: p. 508–518.
198. Chen, Z., et al., *Targeted Delivery of CRISPR/Cas9-Mediated Cancer Gene Therapy via Liposome-Templated Hydrogel Nanoparticles*. Adv Funct Mater, 2017. **27**(46).
199. Li, J., et al., *In situ injectable hydrogel-loaded drugs induce anti-tumor immune responses in melanoma immunochemotherapy*. Mater Today Bio, 2022. **14**: p. 100238.
200. Turabee, M.H., et al., *N,N,N-trimethyl chitosan embedded in situ Pluronic F127 hydrogel for the*

treatment of brain tumor. Carbohydrate Polymers, 2019. **203**: p. 302–309.

201. Wang, X., et al., *In situ targeting nanoparticles/hydrogel hybrid system for combined chemo-immunotherapy of glioma*. J Control Release, 2022. **345**: p. 786–797.
202. Tang, M., et al., *Three-dimensional bioprinted glioblastoma microenvironments model cellular dependencies and immune interactions*. Cell Res, 2020. **30**(10): p. 833–853.