

DESARROLLO DE HIDROGELES EN APLICACIONES EN BIOMEDICINA DEVELOPMENT OF HYDROGELS IN BIOMEDICINE APPLICATIONS

AUTORES: ANDREA REVETE^{1,2*}, ANDREA APARICIO^{2*}, JAY MOLINO², DIEGO REGINENSI^{1,2,3}.

* Ambas autoras contribuyen igualmente en este trabajo

¹ Programa de Ingeniería Biomédica, Universidad Latina de Panamá, República de Panamá.

² Departamento de Biociencias y Salud Pública, Universidad Especializada de las Américas, República de Panamá.

³ Facultad de Medicina, Universidad de Panamá, República de Panamá

Enlace ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Diego-Reginensi>

Correos: diego.reginensi@udelas.ac.pa, diego.reginensi@up.ac.pa

Recibido: 17 de marzo de 2021

Aceptado: 05 de abril de 2021

Resumen

PALABRAS CLAVE:

Ingeniería biomédica, biomateriales, hidrogeles.

Dentro de los biomateriales más ampliamente utilizado en estudios de biomedicina para la regeneración del sistema nervioso se encuentran los hidrogeles y que corresponden a redes polimericas con alta capacidad de absorción de agua. Los hidrogeles son biomateriales capaces de ser incorporados en el cuerpo humano sin generar la perturbación del ecosistema neuronal y promover distintos procesos celulares. Las ventajas del uso de hidrogeles vienen dadas por su gran biocompatibilidad y su gran capacidad regenerativa *in situ*, lo que los hace excelentes candidatos para aplicaciones en el problemas patológicos humanos. Sus aplicaciones biomédicas son diversas, destacando su papel como sistemas de liberación sostenida de fármacos, lo que representa una alternativa para la regeneración de tejido dañado; además son andamios tridimensionales para diversas terapias celulares, proporcionando un microambiente con propiedades biomiméticas que permite la expresión diferencial de comportamientos celulares que promueven la recuperación del tejido dañado. Esta característica lo hace de alta relevancia en la medicina regenerativa enfocada en la reparación de sistema nervioso en distintas neuropatologías, pues la anatomía de este sistema es altamente compleja y delicada. Actualmente, el estudio de los hidrogeles como posibles biomateriales promotores de la regeneración axonal es un tema muy dinámico y gran potencial en posibles aplicaciones preclínicas.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

KEYWORDS:

Biomedical engineering, biomaterials, hydrogels.

Abstract

Among the biomaterials most widely used in biomedical studies for the regeneration of the nervous system are hydrogels, polymeric networks with high water absorption capacity. This characteristic makes it highly relevant in regenerative medicine focused on repairing the nervous system in different neuropathologies since this system's anatomy is highly complex and delicate. Hydrogels are biomaterials capable of being incorporated into the central nervous system (CNS) without causing the neuronal ecosystem disturbance and promoting different cellular processes in situ, making them excellent candidates for brain neuropathological problems. Furthermore, it can be employed as drug delivery systems (DDS) for sustained drug supply or as scaffolds for various cell therapies. It provides a three-dimensional environment with biomimetic properties that enhances the differential expression of cellular behaviors that promote neuronal tissue recovery. Indeed, research on hydrogels' excellent potential for axonal regeneration and its preclinical applications is very active.

INTRODUCTION

La ingeniería tisular combina los principios y tecnologías asociados a la biología celular, la ciencia de los materiales y la ingeniería para la búsqueda, investigación y fabricación de sustitutos de tejidos que imiten la naturaleza estructural y fisiología de los tejidos nativos con el principal objetivo de promover los procesos de regeneración en un tejido dañado (Boni et al., 2018). En los últimos años, los avances en ingeniería tisular se han realizado en el diseño de andamios basados en el uso de materiales con propiedades biomiméticas que permitan la promoción de señales químicas y biológicas apropiadas que sean capaces de imitar el microambiente nativo (Williams, 2019).

En bioingeniería, los biomateriales se definen como materiales ideados para interactuar con los sistemas biológicos para la evaluación, el tratamiento y/o la sustitución de cualquier tejido, órgano o función en un organismo viviente y, que poseen aplicaciones en biomedicina (Orive et al., 2009; Singelyn et al., 2009). La selección de un biomaterial depende del sistema biológico y las propiedades fisiológicas necesarias. En general los mismos deben ser:

- (i) Biocompatibles: capacidad que tiene un material de producir el mínimo rechazo inmunológico posible con el cuerpo humano funcionando armónicamente en sincronización con el anfitrión. Es decir que no promueva reacciones inflamatorias, carcinogénesis, entre otros (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020).

- (ii) Durables: Un Biomaterial debe resistir el uso para función que desempeña. El material debe trabajar y funcionar durante su tiempo de vida específico de la mejor manera (Wei et al., 2020),
- (iii) Bioreadsorbibles: que el organismo sea capaz de metabolizarlo,
- (iv) Biodegradables: que se determina por la cantidad de resistencia que ejerce el biomaterial a ser descompuesto en los elementos químicos básicos que la conforman en un periodo de tiempo (Alizadeh-Osgouei et al., 2019),
- (v) Con propiedades mecánicas deseadas: Dependiendo del sistema biológico, así mismo las propiedades mecánicas que deban caracterizar al material. Las mismas abarcan estrés cíclico, tensiones, deformaciones, compresión, torsión, y rozamiento (Gupta et al., 2020).

La clasificación de los biomateriales según su origen indica que existen dos tipos de materiales: los sintéticos y los naturales (Kiradzhiyska and Mantcheva, 2019). Un resumen de se puede apreciar en la TABLA 1. Por un lado, están los biomateriales sintéticos que se pueden clasificar en: metales, cerámicos, polímeros y materiales compuestos (Alizadeh-Osgouei et al., 2019). Los materiales sintéticos se producen bajo condiciones controladas, por lo tanto, se puede predecir sus propiedades químicas y biomecánicas. Sin embargo, una desventaja de los biomateriales sintéticos es la reducción de la biocompatibilidad y su moderada capacidad de inducción en los procesos de regeneración tisular (Chen and Liu, 2016). En el caso de los materiales sintéticos-compuestos, éstos se generan por la composición de dos o más biomateriales sintéticos con propiedades diferentes (p.e físicas, mecánicas, químicas, ópticas), y son diseñados con el objetivo de obtener un material que presente las cualidades más ventajosas de cada uno de sus componentes, propiedades que no se podrían obtener en su totalidad si se utilizan los materiales por separado. La mayor ventaja de esta clase de biomateriales es que permiten ser diseñados según las propiedades específicas que se busquen dependiendo de la aplicación que se les vaya a dar (Egbo, 2020).

Por otro lado están los biomateriales naturales que, debido a sus dominios moleculares específicos, presentan mejores interacciones andamio-célula, pero son más complejos en cuanto a su arquitectura molecular y estructural (Datta et al., 2020). Estos pueden ser biomateriales derivados a partir de proteínas (p.e colágeno, fibrina, gelatina, queratina), de polisacáridos (p.e ácido hialurónico, dextrano, celulosa, alginato, condroitina, quitina y quitosano) y glucoproteínas (López-Gallego and Benítez-Mateos, 2020). Los biomateriales naturales basados en proteínas, generalmente, se obtienen de fuentes animales y humanas e incluyen moléculas bioactivas que imitan el entorno extracelular, mientras que los biomateriales basados en polisacáridos se obtienen principalmente de algas, como en el

caso de agar y alginato, o de fuentes microbianas, como en el caso de dextrano y sus derivados (Girotti et al., 2020). Los biomateriales naturales presentan una alta variedad para poder ser usados como andamios en ingeniería de tejidos debido a su gran bioactividad, biocompatibilidad y biodegradabilidad, también su parecido estructural intrínseco a la matriz extracelular (MEC) de los tejidos nativos. Además, en su aplicación en sistemas biológicos no liberan subproductos citotóxicos durante su proceso de degradación y son capaces de promover el reconocimiento biológico, ya que pueden apoyar, de manera positiva, diversos procesos celulares (Chen and Liu, 2016).

Recientemente el uso de biomateriales naturales basados en matriz extracelular descelularizada (MECd) ha ganado popularidad ya que en el proceso de descelularización tisular, se elimina el contenido celular de un tejido específico, preservando la estructura y determinadas señales químicas de la matriz extracelular (Guruswamy Damodaran and Vermette, 2018). La MECd conservan las propiedades nativas tisulares y que son capaces de promover la regeneración funcional del tejido lesionado, los cuales podría, a futuro, ser utilizados en diversas aplicaciones preclínicas (Rowley et al., 2019). Además, se ha demostrado que la dMEC proporciona propiedades específicas tisulares que influyen en múltiples procesos celulares, tales como: la quimiotaxis, la mitogénesis y la diferenciación (Hoshiba et al., 2010). Es más, recientes avances en este campo han demostrado que el desarrollo de biomateriales descelularizados que son inyectables pueden servir como vehículos protectores para células y factores tróficos, además de promover la regeneración *in situ* del tejido dañado (Yu et al., 2020). Estas nuevas aplicaciones de biomateriales descelularizados que son implantados en el lugar del trauma o la enfermedad son capaces de promover la generación de un nicho reparativo que podría llevar a la reparación local del tejido en diversas patologías humanas (Nih et al., 2016).

Tabla 1.

Tipos de biomateriales comunes y su aplicación en biomedicina.

Tipo	Material	Aplicaciones	Referencias
SINTÉTICOS			
Metálicos	Acero inoxidable	Reemplazo de articulaciones Fijación de fracturas óseas Válvulas cardíacas Electrodos	(Bekmurzayeva et al., 2018)
	Titanio y aleaciones de titanio	Puentes e implantes dentales Reemplazo de articulaciones	(Kaur and Singh, 2019)

		Stents coronarios	
	Aleaciones cromo-cobalto	Reemplazo de articulaciones Fijación de fracturas óseas	(Niinomi et al., 2012)
	Oro	Rellenos y coronas dentales Electrodos Obtención de imágenes Administración de fármacos	(Elahi et al., 2018)
	Plata	Cables de marcapasos Materiales de sutura Amalgamas dentales Administración de fármacos	(Lee and Jun, 2019)
	Óxidos de aluminio	Implantes de cadera Implantes dentales Reemplazo coclear	(Rahmati and Mozafari, 2019)
	Zirconio	Implantes de cadera Implantes dentales	(Pieralli et al., 2017)
Cerámicos	Fosfato de calcio	Sustitutos de injertos óseos Revestimiento superficial en reemplazo de articulaciones Administración de fármacos	(Sun et al., 2019b)
	Vidrio	Sustitutos de injertos óseos Rellenos para materiales dentales	(Sarin and Rekhi, 2016)
	Nylon	Suturas quirúrgicas Segmentos gastrointestinales y tubos traqueales	(Winnacker, 2017)
	Poliéster	Suturas reabsorbibles Fijación de fracturas Revestimientos de heridas de la piel Dispositivos de suministro de fármacos	(Moradali and Rehm, 2020)
Poliméricos	Poliétileno (PE)	Implantes de cadera y rodilla Implantes de tendones y ligamentos Injertos vasculares sintéticos	(Chen et al., 2020)
	Polimetilmetacrilato (PMMA)	Cemento óseo Lentes intraoculares	(Sa et al., 2018)
	Cloruro de polivinilo (PVC)	Prótesis faciales	(Beveridge et al., 2018)

Compuestos	Polihidroxietilmetacrilato (PHEMA) reforzado con fibras sintéticas de tereftalato de polietileno (PET)	Reemplazo de cartílago Reemplazo de ligamentos	(Egbo, 2020)
	Titanio reforzado con hidroxiapatita	Implantes dentales	(Guillem-Marti et al., 2019)
	Ácido poliláctico (PLA), en combinación, con ácido hialurónico	Administración de fármacos y factores anticancerígenos	(Du et al., 2018)
	Policaprolactona electrohilada con hidrogel a base de heparina	Reemplazo de cartílago	(Semitela et al., 2020)
	Hidrogel de polietilenglicol con nanopartículas de óxido de hierro	Sistema de suministro de fármacos	(Lin and Anseth, 2009)
NATURALES			
Proteínas	Colágeno	Cirugías cosméticas Apósitos de heridas Andamio para cartílago y hueso Bioprótesis de válvulas cardíacas Regeneración nerviosa	(Shekhter et al., 2019)
	Gelatina	Apósitos de heridas Impresión 3D Suministro de fármacos Sustrato para cultivo celular	(Echave et al., 2017)
	Fibrina	Andamio celular Restauración de tejido cartilaginoso Suministro de células	(Noori et al., 2017)
	Seda	Suministro de fármacos Regeneración ósea y cartilaginosa	(Saric and Scheibel, 2019)
Polisacáridos	Celulosa	Suministro de fármacos Andamios celulares cardíacos	(Sun et al., 2019a)
	Quitina/Quitosano	Apósitos de heridas Suministro de fármacos Ingeniería tisular y andamio celular	(Ahmed and Aljaeid, 2016)

	Alginato	Apósitos de heridas Suministro de fármacos Encapsulamiento celular	(Rastogi and Kandasubramanian, 2019)
	Sulfato de condroitina	Reparación ósea y cartilaginosa	(Yang et al., 2020)
Glicosamino- glicanos	Ácido hialurónico	Lubricante oftálmico y ortopédico Suministro de fármacos Ingeniería tisular y andamio celular	(Ahmadian et al., 2020)
Matriz extracelular	Matrices descelularizadas	Andamios para regeneración de tejido óseo, cartilaginoso, nervioso	(Reginensi et al., 2020; Yao et al., 2019b)

Fuente: Tabla de criterios en el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular, modificada a partir del trabajo de Burdick y Stevens (Burdick and Stevens, 2005).

En ingeniería tisular, la biocompatibilidad de los biomateriales implantables sigue siendo un gran desafío para su establecimiento en aplicaciones preclínicas debido a que los materiales entran en contacto directo con los tejidos vivos y los fluidos corporales. Por ello, se deben promover procesos regenerativos y evitar la respuesta inmunológica e inflamatoria (Frazão et al., 2020). La interacción célula-biomaterial es crítica en las terapias basadas en ingeniería tisular, ya que es la antesala de los procesos celulares de proliferación, migración y, a menudo, diferenciación (Kang, 2020). La adhesión celular está mediada por las proteínas séricas adsorbidas en la superficie del material, tales como inmunoglobulinas, vitronectina, fibrinógeno y fibronectina (Starz-Gaiano, 2020), en combinación, a las características biomecánicas y nanotopográficas del biomaterial (Karimi et al., 2018). La interacción entre las células y el biomaterial implica como consecuencia una serie de eventos moleculares que ocurren tanto a nivel intracelular, como la promoción de la expresión de diversos factores de transcripción y la regulación génica, y también a nivel extracelular, a través de diversas señales de la MEC (Li et al., 2018a).

La adhesión celular es un factor indispensable en la viabilidad celular, pues la cito compatibilidad célula-material permite la proliferación, migración y diferenciación celular (Starz-Gaiano, 2020). El control de la interacción entre los receptores celulares y la superficie del biomaterial es, probablemente, uno de los eventos más importantes en el diseño de biomateriales en aplicaciones en biomedicina (Gonçalves et al., 2015). El proceso de adhesión celular a la superficie de un biomaterial toma lugar gracias a las proteínas de adhesión (p.e fibronectina, laminina, colágeno) a través de receptores celulares específicos

encontrados en la membrana celular (p.e integrinas). Las integrinas se encargan de reconocer a las proteínas de adhesión y de facilitar su comunicación para lograr el proceso de adherencia celular en presencia de un determinado sustrato (Bachmann et al., 2019). La

Figura 1

muestra este fenómeno.

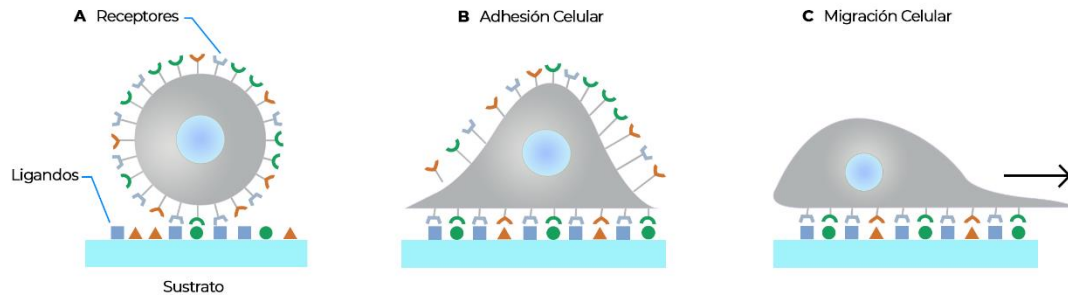


Figura 1. Interacción célula-biomaterial. Se observa la adhesión de la célula al biomaterial. (a) Se expone el contacto inicial entre una célula y un sustrato a través de interacción de proteínas receptoras y ligando específicos. (b) Se muestra la unión de los receptores de la superficie celular y los diversos ligandos que permiten el proceso de adhesión celular. (c) Se observa la reorganización citoesquelética celular con un progresivo migración celular a lo largo de la superficie del sustrato (biomaterial) (Gonçalves et al., 2015).

Los biomateriales, además pueden cumplir con características topográficas específicas (p.e porosidad, rigidez y rugosidad) permiten entregar instrucciones biofísicas a las células en su proceso de proliferación y dinámica migratoria (Mertgen et al., 2020). Actualmente, ha sido posible conocer, mediante estudios celulares, que la rugosidad tiene una particular importancia en el proceso de adhesión celular, y se ha demostrado que este proceso, junto a la proliferación celular, son directamente proporcionales al nivel de rugosidad de la superficie del biomaterial (Hou et al., 2020). En la actualidad, destaca la utilización de los hidrogeles que son biomateriales cada vez más utilizados debido a que son altamente hidrofóbicos y pueden cargarse con distintas moléculas solubles, actualmente se estudia su biocompatibilidad en diversos tejidos humanos (El-Sherbiny and Yacoub, 2013; Navarro and Planell, 2012).

HIDROGELES: CONCEPTOS BÁSICOS

Los hidrogeles constituyen un grupo de materiales hechos a partir de monómeros, cuya estructura hidrofílica les brinda la capacidad de contener grandes cantidades de agua en sus redes tridimensionales (Gradinaru et al., 2018); a pesar de haber sido definidos por diversas fuentes, el concepto más aceptado es el de ser un gel hinchado por agua

conformado por una red polimérica reticulada producida por la reacción simple de uno o más monómeros (Ahmed, 2015). Los hidrogeles poseen gran capacidad de absorción de agua, una amplia variedad de propiedades fisicoquímicas, un largo período de vida útil y, además poseen un alto grado de flexibilidad comparable al del tejido natural, debido a su elevado contenido de agua (Ahmed, 2015). En comparación con diversos otros biomateriales, los hidrogeles tienen las ventajas de tener una alta biocompatibilidad, una elevada biodegradabilidad, estructura superficial de tipo porosa y una adecuada integración en distintos espacio tisulares (Zhu et al., 2019). Sin embargo, su potencialidad en diversas aplicaciones biomédicas, a veces, se ve obstaculizada por su baja resistencia mecánica, su elevada capacidad tanto eléctrica, como térmica y, su gran capacidad tanto de adsorción, como de difusión de agua (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020). Por lo tanto, todavía se necesita una mejor comprensión de las características fisicoquímica de estos materiales, y continuar con la búsqueda de nuevos hidrogeles con propiedades más estables que permitan su mejor aplicación en biomedicina (Chai et al., 2017).

En términos fisicoquímicos, la formación de un hidrogel implica dos pasos clave: en primer lugar, la solubilización del material en componentes monoméricos y, en segundo lugar, la neutralización controlada por temperatura y/o pH para la promoción de la inducción espontánea de los enlaces intramoleculares de los componentes monoméricos y la generación de un gel homogéneo (Saldin et al., 2017). En los hidrogeles el contenido de agua es ajustable, así como el tiempo de gelación y la degradación, lo cual los hace idóneos en aplicaciones biomédicas en tejidos complejos. Por ello, los hidrogeles debido a su alto contenido de agua y sus propiedades físicas y mecánicas, se presentan como una estrategia muy apropiada en la reparación de órganos blandos, como el cerebro (Hernandez et al., 2018). Actualmente, se han utilizado diferentes hidrogeles tanto naturales, como sintéticos tales como: hialuronano, quitosano, colágeno, fibroína de seda, isopropilacrilamida, metilcelulosa, alginato, Matrigel, ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) o polietilenglicol (PEG) para aplicaciones de administración fármacos y andamio celular en diversas patologías cerebrales. (Potjewyd et al., 2018). Así a través de los años diversos andamios elaborados a partir de hidrogeles aparecen como un posible tratamiento de diversos problemas cerebrales, tales como: los accidentes cerebrales y en distintos tumores cerebrales (Gazia et al., 2019).

Los hidrogeles se pueden clasificar en base a diferentes factores: en base a sus bloques de construcción (monómeros), su origen polimérico, el sistema de reticulación, su reacción ante diversos estímulos y su carga iónica (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020). Los hidrogeles pueden ser naturales, sintéticos o una mezcla de ambos (Narayanaswamy and Torchilin, 2019); mientras el proceso de reticulación que corresponde a la reacción química entre cadenas de polímeros para que se unan entre sí puede realizarse de forma física, química o ambas (Nezhad-Mokhtari et al., 2019). La reticulación se puede formar a partir de múltiples estrategias, tales como: la fundición en solución, la polimerización por radicales libres y en masa, por mezclado químico simple, por radiación UV y gamma y formación de redes interpenetrantes (Gradinaru et al., 2018). También los hidrogeles se pueden clasificar según la carga iónica, clasificar y geles aniónicos y neutros, siendo la carga de la red general dependiente de la carga polimérica (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020; Gradinaru et al., 2018).

Los hidrogeles naturales (polímeros de origen natural) presentan baja toxicidad y son comercializados a bajo precios. Estos polímeros pueden clasificarse en diferentes categorías según su estructura química (Sharma and Tiwari, 2020):

- (i) polisacáridos (p.e quitosano, gomas, celulosa, almidón, quitina, alginato y carragenina)
- (ii) polímeros biológicos (p.e ácido nucleico y ADN)
- (iii) poliésteres orgánicos
- (iv) polifenoles (p.e lignina)
- (v) poliamidas (p.e colágeno)
- (vi) poliésteres inorgánicos (p.e polifosfaceno)
- (vii) polianhídridos (p.e ácido polisebácico)

Los hidrogeles generados en base a polímeros naturales (polisacáridos y proteínas principalmente) son parecidos al microambiente extracelular. Son altamente biocompatibles; en múltiples ocasiones, los hidrogeles naturales con el fin de mejorar sus propiedades mecánicas son mezclados con polímeros sintéticos (Lu et al., 2018; Gradinaru et al., 2018). Los hidrogeles sintéticos presentan más flexibilidad para acoplar las propiedades mecánicas (Vijayavenkataraman et al., 2019), siendo los principales polímeros utilizados: policaprolactona, poli (vinil pirrolidona) (PVP), poli (ácido láctico) (PLA), poli (etilenglicol) (PEG) y poli (alcohol vinílico) (PVA) (Müllner, 2019).

Los hidrogeles según sus propiedades de fuerzas de reticulación entre las cadenas

poliméricas se clasifican en: hidrogeles químicos, hidrogeles físicos e hidrogeles híbridos (combinación entre químicos y físicos) (Lu et al., 2018).

Los hidrogeles físicos deben su proceso de reticulación, entre sus cadenas poliméricas, debido a fuerzas no covalentes, tales como: enlaces de hidrógeno, fuerzas iónicas, interacciones de Van der Waals y fuerzas hidrófobas. Este tipo de hidrogeles muestra una respuesta reversible a los cambios ambientales porque las interacciones secundarias entre las cadenas de polímero no son muy fuertes (Tian et al., 2020). Los hidrogeles formados por estas interacciones son únicamente geles físicos y tienen alta sensibilidad al agua y termo-reversibilidad (Li et al., 2018b).

Los hidrogeles químicos, también conocidos como hidrogeles permanentes, en su formación se observan la presencia de enlaces covalentes entre las cadenas de polímero (Gradinaru et al., 2018). La reticulación química se produce por diversos medios, utilizando moléculas pequeñas (p.e formaldehído, glutaraldehído (GA), genipina, éter diglicídico y metilbisacrilamida). Las redes de hidrogel reticulado químico son fáciles de controlar en comparación con los hidrogeles físicos porque su síntesis y aplicaciones no solo dependen del pH (Ye et al., 2019). La reticulación química se puede utilizar para transformar las propiedades físicas de los hidrogeles. Normalmente, el comportamiento de hinchamiento, la biodegradabilidad y la resistencia mecánica se han modulado mediante reticulación covalente, el cual se puede realizar mediante numerosos enfoques (Ahn et al., 2019). Este tipo de hidrogeles no se disuelven en el medio circundante y, por lo tanto, no muestran una respuesta reversible (transición sol-gel), a diferencia de como lo hacen los hidrogeles físicos, debido a la presencia de fuertes enlaces covalentes entre las cadenas macromoleculares. (Bashir et al., 2020).

Estos biomateriales presentan una alta afinidad por los medios acuosos, gran capacidad hinchamiento y baja disolución en fluidos corporales, como consecuencia de los entrecruzamientos presentes en la estructura del hidrogel (Gradinaru et al., 2018). La respuesta de hinchamiento en diferentes entornos fisiológicos, es una de las características más interesantes de los hidrogeles para ser utilizado en diferentes aplicaciones en biomedicina. Los hidrogeles responden también a determinadas variaciones de pH, de fuerza iónica, de campo eléctrico y de temperatura (Jayaramudu et al., 2019).

Los hidrogeles sensibles al pH se hinchan debido a la ionización de grupos hidrófilos con variación en los niveles de pH mediante la restricción de sus grupos ácidos y básicos (Hollingshead and Liu, 2020). Los polímeros que contienen grupos ácidos, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico, se conocen como polímeros aniónicos, mientras que los

polímeros que consisten en grupos básicos, tales como aminas, se conocen como polímeros catiónicos. Estos grupos aceptan o liberan protones y se ionizan con los cambios de pH (Zhao et al., 2019b). Los polímeros que incluyen un gran número de tales grupos se reconocen como polielectrolitos. Los polielectrolitos reticulados tridimensionales muestran cambios en el comportamiento de hinchamiento con cambios en el pH, principalmente, debido a la repulsión electrostática de los grupos ionizados. En la actualidad, los hidrogeles sensibles al pH son muy utilizados en la liberación sostenida y dirigida de fármacos (Bai et al., 2018).

La generación y el desarrollo de los hidrogeles en aplicaciones médicas viene dada por tres etapas fundamentales y que son:

(i) la generación de hidrogeles basada en procedimientos de reticulación, que implica modificaciones químicas de un monómero o polímero con un iniciador para el desarrollo de materiales con elevada capacidad hinchamiento y propiedades mecánicas adecuadas (Lu et al., 2018);

(ii) la generación de respuesta por parte del hidrogel en presencia a estímulos específicos (p.e temperatura, pH, fuerza iónica, etc.) otorgándoles una respuesta específica frente a un estímulo externo (Zhao et al., 2019a; Lu et al., 2018);

(iii) la generación de hidrogeles basada en materiales híbridos (p.e interacción PEG-PLA), lo cual otorga un mayor espectro de propiedades modulables y una amplia respuesta frente a estímulos desencadenantes (Palmese et al., 2019). Esta etapa tiene por objetivo el desarrollo de “hidrogeles inteligentes” que podrían tener una variedad de distintas aplicaciones en biomedicina (Li and Su, 2018). Estos hidrogeles híbridos basados en polímeros tanto naturales como sintéticos ofrecen diversas posibilidades, ya sea en la encapsulación de células permitiendo la incorporación de matrices bioactivas cargadas con células capaces de promover la reparación y la regeneración en una amplia variedad de tejidos y órganos (Zhao et al., 2019a), como también al ser capaces de responder a señales biológicas *in vivo* o desencadenantes remotos promoviendo la liberación de fármaco en aplicaciones en nanomedicina (Palmese et al., 2019).

DINÁMICA CELULAR EN LOS HIDROGELES

Generalmente, los estudios *in vitro* de células se realizan en superficies bidimensionales (2D) hechas de plástico. En un cultivo típico, las células se encuentran en microambiente topográfico muy distinto a lo que ocurre en condiciones *in vivo*. Los cultivos celulares se utilizan con frecuencia para avanzar en la comprensión de los mecanismos que subyacen al

comportamiento de las células *in vivo*. A nivel fisiológico, los mecanismos de migración celular son mucho más complejos y pueden consistir en combinaciones de diferentes mecanismos de dinámica intracelular y cascadas moleculares (Starz-Gaiano, 2020). El mecanismo para dirigir el movimiento celular se lleva a cabo en asociación con la disipación de calor, lo que requiere contrarrestar la resistencia externa impuesta por el entorno extracelular y la resistencia interna de los componentes intracelulares. La resistencia externa es el resultado de la combinación de la viscosidad y la rigidez de la matriz extracelular y la adhesión de la célula con el sustrato circundante (Beckwith et al., 2019). La resistencia interna se origina principalmente en el citoesqueleto, cuya estructura debe mantener un equilibrio, siendo lo suficientemente sólida para preservar la consistencia de la célula y, al mismo tiempo, flexible para permitir cambios morfológicos y el transporte de elementos citoplasmáticos (Jones et al., 2019) como se aprecia en la **Figura 2**.

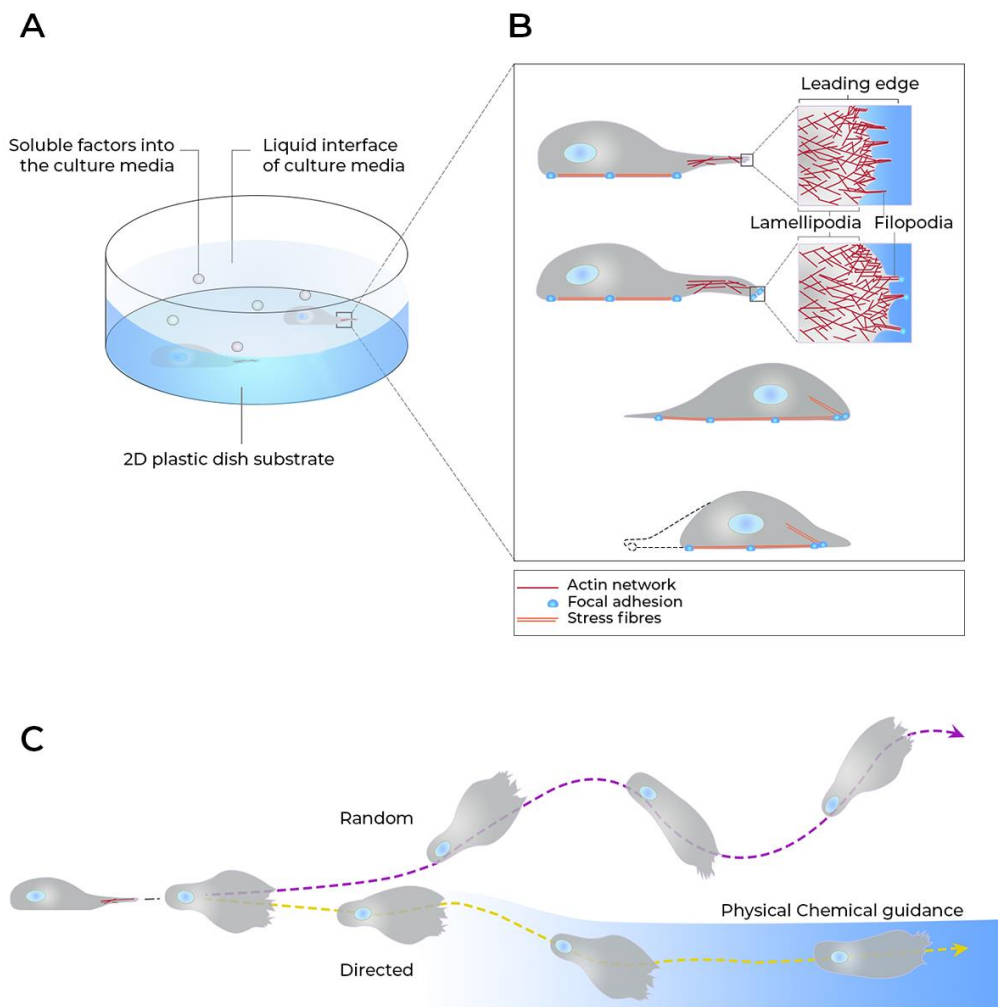


Figura 2. Proceso migratorio convencional en placa de Petri. (a) Se observa migración bidimensional (2D) de células en una placa de Petri; (b) Dinámica de una célula en su proceso migratorio basado en un proceso complejo orquestado por la interacción del citoesqueleto, adherencias focales y el medio extracelular y (c) Esquema explicativo del proceso migratorio aleatorio y un proceso migratorio dirigido por gradientes moleculares.

En general, los cultivos 2D predominan la investigación científica, sin embargo, los cultivos basados en estructuras tridimensionales (3D) están ganando popularidad, ya que representan microambientes bioquímicos y biomecánicos mucho más naturales (Jensen and Teng, 2020). Actualmente, hay desafíos en los cultivos 3D, tales como: la interfaz de matriz extracelular celular (ECM), el microambiente mecánico, las distribuciones espaciotemporales de oxígeno y los gradientes de factores solubles y moléculas metabólicas (Gonzalez Gonzalez et al., 2018) demostrando que nos encontramos en presencia de un campo nuevo y prometedor.

Los cultivos celulares, basados en hidrogeles, se utilizan como andamios tridimensionales que proporcionan integridad estructural (Yosef et al., 2019) sirven como estructuras adhesivas y barreras tisulares (Zhang and Manninen, 2019), actúan como depósitos de fármacos (Shehzad et al., 2019) y entregando agentes bioactivos que promueve el proceso de reparación tisular (Kim et al., 2018). Los hidrogeles pueden simular la mayoría de los tejidos y se pueden emplearse para desarrollar análogos sintéticos de matriz extracelular. Este punto rompe el paradigma de los cultivos 2D clásicos, ya que las células en modelos 3D exhiben comportamientos más nativos y dinámicas más parecidas a lo que ocurre en condiciones *in vivo* (Fontoura et al., 2020). Se aprecia en la **Figura 3**.

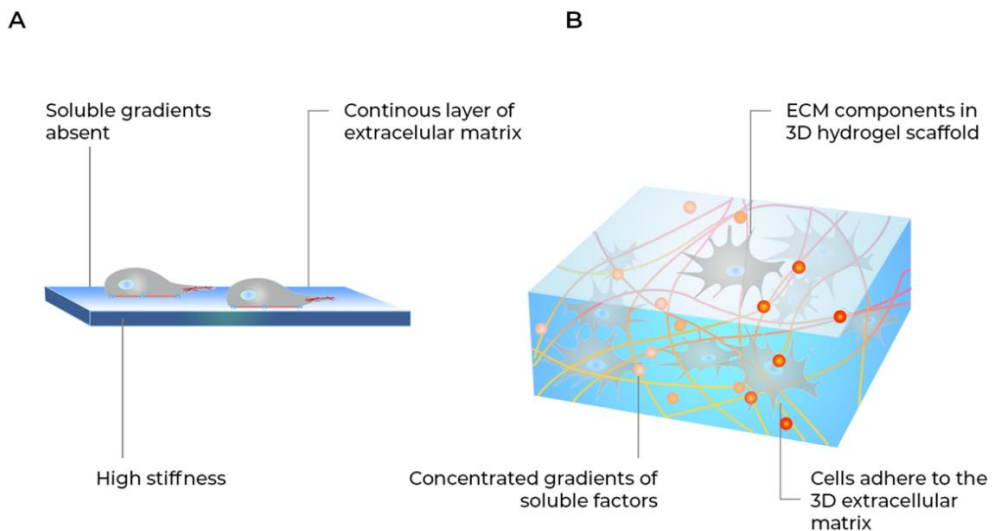


Figura 3. Comparación de cultivo celular bidimensional con uno tridimensional. (a) Las células polarizadas se observan en un cultivo monocapa bidimensional (izquierda) por su unión a la superficie plástica en un lado. Tienen una interacción limitada con otras células y componentes extracelulares tridimensionales. (b) En un entorno tridimensional (derecha), se proporcionan pistas tridimensionales a la sección, lo que permite la interacción célula-célula en múltiples dimensiones.

Además, los hidrogeles encapsulan y entregan células. La encapsulación celular es una estrategia utilizada en estudios celulares que consiste en la utilización de hidrogeles como andamios para suspender células en su medio y de este modo depositarlos en el sistema *in vivo* donde se esté realizando el estudio; los hidrogeles han demostrado propiedades ventajosas para esta aplicación, pues son materiales inyectables con capacidad de formación *in situ*, son citocompatibles y soportan la adhesión celular (Nicodemus and Bryant, 2008). Los hidrogeles sintéticos y naturales se han popularizado como plataformas tridimensionales de cultivo celular (Tibbitt and Anseth, 2009); debido a su capacidad de simular la naturaleza de la mayoría de los tejidos blandos, los hidrogeles son un material altamente atractivo para desarrollar análogos de matriz extracelular sintéticos.

HIDROGELES COMO BIOMATERIALES EN APLICACIONES BIOMÉDICAS.

Los hidrogeles pueden ser utilizados como andamios tridimensionales en ingeniería tisular proporcionando diversas funciones. Pueden otorgar integridad estructural para la organización celular, sirviendo como barreras tisulares, actuando como depósitos de fármacos, entregando distintos agentes bioactivos y encapsular células (Slaughter et al., 2009). Los hidrogeles poseen altos contenidos de agua, lo cual permite el transporte fácil de oxígeno, nutrientes y desechos, así como transporte de factores solubles (Nguyen and West, 2002). Éstos en presencia de agua se hinchan, aumentando considerablemente su volumen, pero manteniendo su forma hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico. El contenido de agua de los hidrogeles es ajustable, así como el tiempo de gelación y la degradación debido al alto contenido acuoso, lo que otorga propiedades fisicoquímicas al biomaterial que son apropiados en determinadas aplicaciones en biomedicina (Potjewyd et al., 2018). Los hidrogeles también tienen un grado de flexibilidad muy similar al tejido natural, debido a su contenido de agua significativa. Además, los hidrogeles tienen una estructura altamente porosa (Palmeze et al., 2019; Navarro et al., 2004), y con ello, puede ajustarse fácilmente en términos de su hidrofiliidad y de su densidad de sus enlaces intermoleculares permitiendo que sea cargado con diversas moléculas específicas que son

liberadas de manera sistémica (Sheikhpour et al., 2017; Kopecek, 2007). Así es como, las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles han despertado un interés particular en su uso para aplicaciones de administración de drogas y la liberación de factores tróficos (Medberry et al., 2013). Dentro de los criterios y propiedades necesarios a tomar en cuenta para el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular, destacan aspectos: fisicoquímicos, mecánicos, biológicas y de transporte (Lu et al., 2018).

Los hidrogeles comparten muchas propiedades físicas fundamentales con los tejidos nativos del cuerpo humano, tales como: el alto contenido de agua, la capacidad de transporte masivo, permitiendo la difusión de estímulos autocrinos y paracrinos y la generación de rangos dinámicos de rigidez (Martin and Youssef, 2018). Los recientes avances en técnicas de ensamblaje y generación de hidrogeles ha permitido el diseño de nuevos andamios tridimensionales (3D) y microambientes basados en microambientes fisiológicos (Gonzalez Gonzalez et al., 2018); es más, muchos hidrogeles son altamente citocompatibles y se adaptan fácilmente para poseer ligandos de adhesión celular, una viscoelasticidad estable y degradabilidad deseada (Kirschning et al., 2018). Las propiedades de los hidrogeles se presentan en la **TABLA 2**.

En las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles se debe considerar la gelación del biomaterial que corresponde al proceso por el cual se forma un gel. La tasa de gelación se refiere al proceso mediante el cual el hidrogel es capaz de aumentar su volumen mediante absorción de líquido, una propiedad importante y distintiva en los hidrogeles. Otra propiedad fisicoquímicos es la porosidad del hidrogel, que se refiere a la proporción de volumen vacío dentro del volumen total del biomaterial. La porosidad es determinante en el transporte de nutrientes y oxígeno desde el hidrogel hacia las células, lo cual promueve la supervivencia, la proliferación y la migración celular (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020; Jo et al., 2020).

En las propiedades mecánicas de los hidrogeles destacan la rigidez ya que es un factor fundamental para la viabilidad de los sistemas biológicos (Jo et al., 2020; Žigon-Branc et al., 2019). De hecho, algunas células realizan sus procesos de adherencia y supervivencia mejor en matrices rígidas, mientras que otros casos celulares lo hacen, de mejor manera, en matrices (Pina et al., 2019). A partir de lo mencionado, el estudio de las propiedades viscoelásticas de los hidrogeles y en biomedicina ha cobrado relevancia ya que, dependiendo de la aplicación, se requiere de también que un hidrogel imite e interactúe positivamente con las propiedades nativas del tejido en estudio (Jo et al., 2020; Vedadghavami et al., 2017).

En la propiedades biológicas destacan: la biocompatibilidad del hidrogel lo cual es un requerimiento fundamental para la promoción de la adhesión de células viables en el andamio y, la subsecuente proliferación, migración y diferenciación celular (Chen et al., 2019a) y la biodegradabilidad que corresponde a un por el cual un material por acción biológica, cambia y, en general, pierde sus propiedades originales y a nivel químico las moléculas que lo conforma se convierten en formas más simples y estables, pudiendo ser la forma más oxidada de la molécula original, la forma más reducida o una mezcla de ambas; esta propiedad es elemental en el diseño de los hidrogeles, ya que evita las complicaciones asociadas a la cicatrización tisular y, a su vez, puede definir el grado de administración de una sustancia (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020; Jo et al., 2020).

También se ha estudiado ampliamente el transporte de masa (nutrientes, metabolitos y gases) a través del andamio hacia la interfaz biológica (p.e tejido lesionado) (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020).

TABLA 2

Criterios y propiedades para el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular.

Propiedades físicoquímicas
Tasa de gelación
Mecanismos y dinámica de formación de gel
Porosidad
Propiedades mecánicas
Rigidez
Viscoelasticidad
Propiedades de transporte
Difusión de nutrientes
Difusión de metabolitos
Propiedades biológicas
Biocompatibilidad
Biodegradabilidad
Promoción de la adhesión, proliferación y diferenciación celular

Fuente: Tabla de criterios en el diseño de hidrogeles en ingeniería tisular, basado (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020; Burdick and Stevens, 2005)

Hoy en día, los hidrogeles se emplean para aplicaciones clínicas como la cicatrización de heridas y, más recientemente, se utilizan como andamios para proporcionar un microentorno 3D biomimético para el crecimiento de las células (Kopecek, 2007). Dentro de las propiedades físicoquímicas de los hidrogeles que deben tenerse en cuenta para

aplicaciones en entorno daño o lesión tisular son: la porosidad, la composición química y las propiedades mecánicas (Sharma and Tiwari, 2020). La porosidad del hidrogel es esencial para estabilizar el ambiente post-traumático, al permitir que el flujo bidireccional de nutrientes en el andamio. También, la porosidad afecta la infiltración celular, la distribución celular, así como el crecimiento celular, la proliferación, la vascularización y la angiogénesis local (Khaing et al., 2014).

Los biomateriales basados en hidrogeles, en la actualidad, se utilizan en muchos campos de la industria biomédica, como los lentes intraoculares, lentes de contacto y prótesis corneales en oftalmología, diversos cementos óseos para ortopedia y una variedad de apósitos en heridas y como andamios tisulares en medicina regenerativa, debido a sus excelentes propiedades como biocompatibilidad, absorción de agua y rendimiento mecánico adecuado (Serrano-Aroca et al., 2017). En la rama farmacéutica, los hidrogeles mejorados con nanofiltros y péptidos están siendo estudiados como sistemas de administración de fármacos, materiales de liberación sostenida, diseño de biosensores y vendajes de hemostasia (Sameer et al., 2018; Chai et al., 2017). En la mayoría de los casos, los hidrogeles se usan como materiales homogéneos con propiedades uniformes de volumen y con rigidez relativamente baja (blandos). Estos materiales buscan imitar la compleja estructura anisotrópica de los tejidos corporales, además contienen diferentes señales bioquímicas y diversas propiedades mecánicas que juegan un papel crucial para las distintas aplicaciones biomédicas (Wang et al., 2018). En la actualidad, han surgido varias tecnologías para la fabricación de hidrogeles multicapa. Entre ellos, la tecnología de autoensamblaje layer-by-layer (LBL) se ha convertido en el método más utilizado (Seidi et al., 2020; Liu et al., 2018). Estudios realizados con estos hidrogeles han arrojado indicios de que con ellos se pueda lograr la carga y la entrega mediada en la superficie de agentes bioactivos desde dispositivos biomédicos implantables, la liberación controlada múltiple de insulina (Liu et al., 2018).

En resumen, los hidrogeles son materiales prometedores como andamios celulares en ingeniería tisular. El desarrollo de hidrogeles constituidos a partir de diferentes polímeros se aplica a la medicina regenerativa (p.e regeneración ósea, tejido cartilaginoso, tejido vascular, tejido cardíaco, tejido cerebral), cicatrización de heridas cutáneas, en la administración de fármacos y genes, en distintas interfaces bioelectrónicas en lesiones tisulares (Chyzy and Plonska-Brzezinska, 2020; Edgar et al., 2020; Jo et al., 2020). La biocompatibilidad inherente, viscoelasticidad modificable, la biofísica modulable, su alto contenido de agua y alta permeabilidad al oxígeno y nutrientes esenciales hacen de los

hidrogeles ser andamios perfectos en diferentes aplicaciones en ingeniería tisular (Maisani et al., 2017).

Perspectiva traslacional de los hidrogeles en Biomedicina.

Desde una perspectiva de potencial traslacional, es la capacidad de los hidrogeles para formarse *in situ*, resulta un aspecto muy ventajoso para el tratamiento de lesiones tisulares, ya que en su fase líquida se puede administrar a través de jeringas que permiten el acceso directo en la zona lesionada y la entrega de factores solubles que promuevan el restablecimiento de la función tisular (Wei et al., 2020). Sin embargo, la mayoría de los hidrogeles posee propiedades mecánicas muy bajas, especialmente en el estado de hinchamiento (Fennell and Huyghe, 2019). Estudios recientes han demostrado nuevos procedimientos para mejorar las propiedades mecánicas de los hidrogeles como son la incorporación de nanomateriales, tales como: el grafeno y sus derivados (p.e nanotubos de carbono y óxido de grafeno) (Chai et al., 2017; Serrano-Aroca et al., 2017), desarrollándose nuevas técnicas para la fabricación de microgeles o hidrogeles basados en micropartículas (HMP) que tienen incluidos en su estructura la presencia de partículas del orden de la microescala (1–500 μm) (Wang et al., 2019). Los HMP pueden estar hechos de polímeros naturales o sintéticos, y fabricarse con una variedad de formas y tamaños utilizando técnicas, que a menudo, son compatibles con la encapsulación de productos biológicos (por ejemplo, células y medicamentos) (Newsom et al., 2019) y, pueden administrarse mediante inyección indirecta al torrente sanguíneo o mediante una inyección directa en un tejido específico (Chen et al., 2019b).

Los hidrogeles tienen la propiedad, además, de rellenar, de manera precisa, las zonas de lesiones geoméricamente irregulares, en contraposición, a los biomateriales sólidos (por ejemplo, diversos metales, nanofibras) que carecen de fluidez en la zona de aplicación (Gradinaru et al., 2018). En la actualidad, los hidrogeles se ven como una alternativa atractiva frente a entornos complejos, tales como: el sistema nervioso central (SNC) (Mahumane et al., 2018). El SNC tiene una capacidad muy limitada de reparación tisular ante cualquier tipo de daño (p.e traumatismo, enfermedades neurodegenerativas), se ha demostrado que, de haber neurogénesis, esta sólo se da en áreas muy específicas del cerebro, y que por lo general no existen mecanismos de reparación inherentes el cerebro tras una lesión o daño, resultando así en una pérdida permanente del tejido nervioso (Grealish et al., 2016). Es por esto que uno de los mayores desafíos en el campo científico de la investigación en Biomedicina es hallar soluciones a las lesiones cerebrales, en donde diversos estudios realizados hasta la fecha apuntan a la medicina regenerativa como la posible respuesta para resolver dicho desafío.

Por ello, la utilización de hidrogeles como solución a la pérdida de funciones cerebrales en pacientes de afecciones neurológicas podría ser una aproximación innovadora, considerando que el número de pacientes con problemas asociados al sistema nervioso central aumenta progresivamente año tras año y que no existe tratamiento válido para su tratamiento, a fecha de hoy (Niemczyk et al., 2018). Para algunos autores, el paso más importante en la bioingeniería de materiales, es sin duda, la reparación cerebral mediante el desarrollo de andamios que contengan las propiedades mecánicas, topológicas y bioquímicas necesarias para permitir la promoción del re-crecimiento axonal en una zona cerebral lesionada (Mahumane et al., 2018). Los hidrogeles tiene por principal ventaja comparativas que poseen propiedades biomecánicas adecuadas y que son molecularmente compatibles con la zona de lesión cerebral y con las regiones adyacente (zona de penumbra) (Nih et al., 2016).

En el contexto de las lesiones cerebrales, se han utilizado diferentes biomateriales de hidrogel basados en materiales como alginato, gelatina, quitosano, metilcelulosa, colágeno, ácido hialurónico y PLGA, gelatina, quitosano, metilcelulosa, ácido hialurónico y PLGA (Bordoni et al., 2020; Yao et al., 2019a; Zhou et al., 2018; Hao et al., 2017), como microportadores para la liberación de factores de crecimiento, angiogénicos y neurotróficos (Ma et al., 2020). Así es como, con la finalidad de intentar imitar la composición única de los tejidos cerebrales, se han desarrollado las técnicas de descelularización que intentan conservar el microambiente *in vivo* de los tejidos y generar la obtención de un andamio basado en matriz extracelular cerebral (García-Gareta et al., 2020). Actualmente, el uso de tanto tejidos y como órganos descelularizados se ha vuelto cada vez más frecuente tanto en estudios tanto en cultivo celular, como en modelos animales (Tiemann et al., 2020). La generación de hidrogeles basados en matriz extracelular descelularizada es un enfoque atractivo para el tratamiento de las lesiones del SNC debido a que tiene múltiples efectos positivos, tales como: la biocompatibilidad, la inmunomodulación y la capacidad de integración tisular, lo cual proporciona una plataforma mimética, mínimamente invasiva, que puede ajustarse tanto mecánica, como bioquímicamente para entregar al ambiente en el que sea implantado diversos factores bioactivos, angiogénicos y de crecimiento (Ghuman et al., 2018), como también células (Kim et al., 2020). Los hidrogeles basados en MEC implantados en la cavidad del cerebro que ha sufrido la pérdida de tejido han demostrado la capacidad de atraer células endógenas. Estos geles 3D pueden formularse a diferentes concentraciones de proteínas permitiendo el control de sus propiedades reológicas e inductivas (Micheels and Eng, 2018). Todo esto permite inferir que, en el caso de la regeneración del sistema nervioso,

los componentes que conforman el microambiente cerebral pueden ser importante para la maduración y la diferenciación neuronal (Lam et al., 2019; Sawkins et al., 2018).

Actualmente, varios estudios bien documentados muestran que la terapia celular basada en células madre puede ser capaz de reducir el tamaño del infarto en la cortical cerebral y también promover el aumento de la densidad de los vasos sanguíneos en zona isquémica (Boese et al., 2018). Sin embargo, las estrategias de trasplante celular, a menudo, tiene por principal inconveniente la baja supervivencia celular debido a que el entorno circundante en el sitio de la lesión tiene una serie de señales que son capaces de inhibir el proceso regenerativo (Gamble et al., 2018). Por ello, una potencial manera de abordar este problema es el encapsulamiento de las células de trasplante en biomateriales basado en hidrogeles que sean capaces de proteger las células en la zona de implantación y, que sean capaces de apoyar la supervivencia y el crecimiento celular (Arifin et al., 2019).

AGRADECIMIENTOS

Este artículo de revisión literaria de introducción en el ámbito de la ingeniería biomédica, en la temática de biomateriales en las Ciencias de la Salud, se encuentra desarrollado dentro del marco del proyecto FID18-042 titulado: “Desarrollo de xerogeles de sílice macroporosos como soportes bioactivos para la diferenciación de células madre mesenquimales de regeneración ósea” financiado por la SENACYT, Panamá y también cuenta con el apoyo del Sistema Nacional de Investigadores (SNI, Panamá).

Este artículo busca la introducción al mundo científico de las estudiantes de pregrado: Andrea Revete, estudiante de pregrado de Ingeniería Biomédica de la Universidad Latina (ULATINA) y Andrea Aparicio, estudiante de pregrado de Ingeniería Biomédica de la Universidad Especializada de las Américas (UDELAS), como nuevas investigadoras en la ciencia en Panamá. D.R ha desarrollado la idea temática/conceptual del artículo de revisión y las directrices del proceso de revisión; A.R y A.P han desarrollado la redacción del escrito, diseño esquemático y desarrollo de las múltiples correcciones y J.M ha realizado comentarios críticos y sugerencias al artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmadian, E., S.M. Dizaj, A. Eftekhari, E. Dalir, P. Vahedi, A. Hasanzadeh, and M. Samiei. 2020. The Potential Applications of Hyaluronic Acid Hydrogels in Biomedicine. *Drug Res (Stuttg)*. 70:6-11.

- Ahmed, E.M. 2015. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res.* 6:105-121.
- Ahmed, T.A., and B.M. Aljaeid. 2016. Preparation, characterization, and potential application of chitosan, chitosan derivatives, and chitosan metal nanoparticles in pharmaceutical drug delivery. *Drug Des Devel Ther.* 10:483-507.
- Ahn, J., J. Ryu, G. Song, M. Whang, and J. Kim. 2019. Network structure and enzymatic degradation of chitosan hydrogels determined by crosslinking methods. *Carbohydr Polym.* 217:160-167.
- Alizadeh-Osgouei, M., Y. Li, and C. Wen. 2019. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications. *Bioact Mater.* 4:22-36.
- Arifin, D.R., M. Kulkarni, D. Kadayakkara, and J.W.M. Bulte. 2019. Fluorocapsules allow in vivo monitoring of the mechanical stability of encapsulated islet cell transplants. *Biomaterials.* 221:119410.
- Bachmann, M., S. Kukkurainen, V.P. Hytönen, and B. Wehrle-Haller. 2019. Cell Adhesion by Integrins. *Physiol Rev.* 99:1655-1699.
- Bai, X., Z. Bao, S. Bi, Y. Li, X. Yu, S. Hu, M. Tian, X. Zhang, X. Cheng, and X. Chen. 2018. Chitosan-Based Thermo/pH Double Sensitive Hydrogel for Controlled Drug Delivery. *Macromol Biosci.* 18.
- Bashir, S., M. Hina, J. Iqbal, A.H. Rajpar, M.A. Mujtaba, N.A. Alghamdi, S. Wageh, K. Ramesh, and S. Ramesh. 2020. Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications. *Polymers (Basel).* 12.
- Beckwith, K.S., S. Ullmann, J. Vinje, and P. Sikorski. 2019. Influence of Nanopillar Arrays on Fibroblast Motility, Adhesion, and Migration Mechanisms. *Small.* 15:e1902514.
- Bekmurzayeva, A., W.J. Duncanson, H.S. Azevedo, and D. Kanayeva. 2018. Surface modification of stainless steel for biomedical applications: Revisiting a century-old material. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 93:1073-1089.

- Beveridge, J.M., H.M. Chenot, A. Crich, A. Jacob, and M.G. Finn. 2018. Covalent Functionalization of Flexible Polyvinyl Chloride Tubing. *Langmuir*. 34:10407-10412.
- Boese, A.C., Q.E. Le, D. Pham, M.H. Hamblin, and J.P. Lee. 2018. Neural stem cell therapy for subacute and chronic ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther*. 9:154.
- Boni, R., A. Ali, A. Shavandi, and A.N. Clarkson. 2018. Current and novel polymeric biomaterials for neural tissue engineering. *J Biomed Sci*. 25:90.
- Bordoni, M., E. Scarian, F. Rey, S. Gagliardi, S. Carelli, O. Pansarasa, and C. Cereda. 2020. Biomaterials in Neurodegenerative Disorders: A Promising Therapeutic Approach. *International journal of molecular sciences*. 21.
- Burdick, J.A., and M.M. Stevens. 2005. 11 - Biomedical hydrogels. *In Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering*. L.L. Hench and J.R. Jones, editors. Woodhead Publishing. 107-115.
- Chai, Q., Y. Jiao, and X. Yu. 2017. Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them. *Gels*. 3.
- Chen, F.M., and X. Liu. 2016. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Prog Polym Sci*. 53:86-168.
- Chen, G., W. Tang, X. Wang, X. Zhao, C. Chen, and Z. Zhu. 2019a. Applications of Hydrogels with Special Physical Properties in Biomedicine. *Polymers (Basel)*. 11.
- Chen, M.H., J.J. Chung, J.E. Mealy, S. Zaman, E.C. Li, M.F. Arisi, P. Atluri, and J.A. Burdick. 2019b. Injectable Supramolecular Hydrogel/Microgel Composites for Therapeutic Delivery. *Macromol Biosci*. 19:e1800248.
- Chen, Z., Z. Lv, Y. Sun, Z. Chi, and G. Qing. 2020. Recent advancements in polyethyleneimine-based materials and their biomedical, biotechnology, and biomaterial applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 8:2951-2973.
- Chyzy, A., and M.E. Plonska-Brzezinska. 2020. Hydrogel Properties and Their Impact on Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Molecules*. 25.

- Datta, L.P., S. Manchineella, and T. Govindaraju. 2020. Biomolecules-derived biomaterials. *Biomaterials*. 230:119633.
- Du, X., S. Yin, Y. Wang, X. Gu, G. Wang, and J. Li. 2018. Hyaluronic acid-functionalized half-generation of sectorial dendrimers for anticancer drug delivery and enhanced biocompatibility. *Carbohydr Polym*. 202:513-522.
- Echave, M.C., L. Saenz del Burgo, J.L. Pedraz, and G. Orive. 2017. Gelatin as Biomaterial for Tissue Engineering. *Curr Pharm Des*. 23:3567-3584.
- Edgar, L., T. Pu, B. Porter, J.M. Aziz, C. La Pointe, A. Asthana, and G. Orlando. 2020. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *Br J Surg*. 107:793-800.
- Egbo, M.K. 2020. A fundamental review on composite materials and some of their applications in biomedical engineering. *Journal of King Saud University - Engineering Sciences*.
- El-Sherbiny, I.M., and M.H. Yacoub. 2013. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Global Cardiology Science & Practice*. 2013:316-342.
- Elahi, N., M. Kamali, and M.H. Baghersad. 2018. Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. *Talanta*. 184:537-556.
- Fennell, E., and J.M. Huyghe. 2019. Chemically Responsive Hydrogel Deformation Mechanics: A Review. *Molecules*. 24.
- Fontoura, J.C., C. Viezzer, F.G. Dos Santos, R.A. Ligabue, R. Weinlich, R.D. Puga, D. Antonow, P. Severino, and C. Bonorino. 2020. Comparison of 2D and 3D cell culture models for cell growth, gene expression and drug resistance. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 107:110264.
- Frazão, L.P., J. Vieira de Castro, and N.M. Neves. 2020. In Vivo Evaluation of the Biocompatibility of Biomaterial Device. *Adv Exp Med Biol*. 1250:109-124.
- Gamble, A., A.R. Pepper, A. Bruni, and A.M.J. Shapiro. 2018. The journey of islet cell transplantation and future development. *Islets*. 10:80-94.

- García-Gareta, E., Y. Abduldaiem, P. Sawadkar, C. Kyriakidis, F. Lali, and K.V. Greco. 2020. Decellularised scaffolds: just a framework? Current knowledge and future directions. *J Tissue Eng.* 11:2041731420942903.
- Gazia, C., R. Tamburrini, A. Asthana, D. Chaimov, S.M. Muir, D.I. Marino, L. Delbono, V. Villani, L. Perin, P. Di Nardo, J. Robertson, and G. Orlando. 2019. Extracellular matrix-based hydrogels obtained from human tissues: a work still in progress. *Curr Opin Organ Transplant.* 24:604-612.
- Ghuman, H., C. Mauney, J. Donnelly, A.R. Massensini, S.F. Badylak, and M. Modo. 2018. Biodegradation of ECM hydrogel promotes endogenous brain tissue restoration in a rat model of stroke. *Acta Biomater.* 80:66-84.
- Girotti, A., S. Escalera-Anzola, I. Alonso-Sampedro, J. González-Valdivieso, and F.J. Arias. 2020. Aptamer-Functionalized Natural Protein-Based Polymers as Innovative Biomaterials. *Pharmaceutics.* 12.
- Gonçalves, S., F. Dourado, and L.R. Rodrigues. 2015. Overview on Cell-Biomaterial Interactions. *In Advanced Polymers in Medicine.* F. Puoci, editor. Springer International Publishing, Cham. 91-128.
- Gonzalez Gonzalez, M., I. Cichon, A. Scislowska-Czarnecka, and E. Kolaczowska. 2018. Challenges in 3D culturing of neutrophils: Assessment of cell viability. *J Immunol Methods.* 457:73-77.
- Gradinaru, V., J. Treweek, K. Overton, and K. Deisseroth. 2018. Hydrogel-Tissue Chemistry: Principles and Applications. *Annu Rev Biophys.* 47:355-376.
- Grealish, S., J. Drouin-Ouellet, and M. Parmar. 2016. Brain repair and reprogramming: the route to clinical translation. *J Intern Med.* 280:265-275.
- Guillem-Martí, J., N. Cinca, M. Punset, I.G. Cano, F.J. Gil, J.M. Guilemany, and S. Dosta. 2019. Porous titanium-hydroxyapatite composite coating obtained on titanium by cold gas spray with high bond strength for biomedical applications. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 180:245-253.

- Gupta, N., Y.N. Liang, J.S.K. Lim, and X. Hu. 2020. Design Rationale for Stimuli-Responsive, Semi-interpenetrating Polymer Network Hydrogels-A Quantitative Approach. *Macromol Rapid Commun.* 41:e2000199.
- Guruswamy Damodaran, R., and P. Vermette. 2018. Tissue and organ decellularization in regenerative medicine. *Biotechnol Prog.* 34:1494-1505.
- Hao, P., H. Duan, F. Hao, L. Chen, M. Sun, K.S. Fan, Y.E. Sun, D. Williams, Z. Yang, and X. Li. 2017. Neural repair by NT3-chitosan via enhancement of endogenous neurogenesis after adult focal aspiration brain injury. *Biomaterials.* 140:88-102.
- Hernandez, M.J., R. Gaetani, V.M. Pieters, N.W. Ng, A.E. Chang, T.R. Martin, E. van Ingen, E.A. Mol, J.P.G. Sluijter, and K.L. Christman. 2018. Decellularized Extracellular Matrix Hydrogels as a Delivery Platform for MicroRNA and Extracellular Vesicle Therapeutics. *Adv Ther (Weinh).* 1.
- Hollingshead, S., and J.C. Liu. 2020. pH-Sensitive Mechanical Properties of Elastin-Based Hydrogels. *Macromol Biosci.* 20:e1900369.
- Hoshiba, T., H. Lu, N. Kawazoe, and G. Chen. 2010. Decellularized matrices for tissue engineering. *Expert opinion on biological therapy.* 10:1717-1728.
- Hou, Y., W. Xie, L. Yu, L.C. Camacho, C. Nie, M. Zhang, R. Haag, and Q. Wei. 2020. Surface Roughness Gradients Reveal Topography-Specific Mechanosensitive Responses in Human Mesenchymal Stem Cells. *Small.* 16:e1905422.
- Jayaramudu, T., H.U. Ko, H.C. Kim, J.W. Kim, and J. Kim. 2019. Swelling Behavior of Polyacrylamide-Cellulose Nanocrystal Hydrogels: Swelling Kinetics, Temperature, and pH Effects. *Materials (Basel).* 12.
- Jensen, C., and Y. Teng. 2020. Is It Time to Start Transitioning From 2D to 3D Cell Culture? *Front Mol Biosci.* 7:33.
- Jo, H., M. Yoon, M. Gajendiran, and K. Kim. 2020. Recent Strategies in Fabrication of Gradient Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Macromol Biosci.* 20:e1900300.

- Jones, M.C., J. Zha, and M.J. Humphries. 2019. Connections between the cell cycle, cell adhesion and the cytoskeleton. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 374:20180227.
- Kang, Y. 2020. Cell Biological Techniques and Cell-Biomaterial Interactions. *Cells.* 9.
- Karimi, F., A.J. O'Connor, G.G. Qiao, and D.E. Heath. 2018. Integrin Clustering Matters: A Review of Biomaterials Functionalized with Multivalent Integrin-Binding Ligands to Improve Cell Adhesion, Migration, Differentiation, Angiogenesis, and Biomedical Device Integration. *Adv Healthc Mater.* 7:e1701324.
- Kaur, M., and K. Singh. 2019. Review on titanium and titanium based alloys as biomaterials for orthopaedic applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 102:844-862.
- Khaing, Z.Z., R.C. Thomas, S.A. Geissler, and C.E. Schmidt. 2014. Advanced biomaterials for repairing the nervous system: what can hydrogels do for the brain? *Materials Today.* 17:332-340.
- Kim, B.S., S. Das, J. Jang, and D.W. Cho. 2020. Decellularized Extracellular Matrix-based Bioinks for Engineering Tissue- and Organ-specific Microenvironments. *Chem Rev.* 120:10608-10661.
- Kim, B.S., Y.W. Kwon, J.S. Kong, G.T. Park, G. Gao, W. Han, M.B. Kim, H. Lee, J.H. Kim, and D.W. Cho. 2018. 3D cell printing of in vitro stabilized skin model and in vivo pre-vascularized skin patch using tissue-specific extracellular matrix bioink: A step towards advanced skin tissue engineering. *Biomaterials.* 168:38-53.
- Kiradzhyska, D.D., and R.D. Mantcheva. 2019. Overview of Biocompatible Materials and Their Use in Medicine. *Folia Med (Plovdiv).* 61:34-40.
- Kirschning, A., N. Dibbert, and G. Dräger. 2018. Chemical Functionalization of Polysaccharides-Towards Biocompatible Hydrogels for Biomedical Applications. *Chemistry.* 24:1231-1240.
- Kopecek, J. 2007. Hydrogel biomaterials: a smart future? *Biomaterials.* 28:5185-5192.

- Kornev, V.A., E.A. Grebenik, A.B. Solovieva, R.I. Dmitriev, and P.S. Timashev. 2018. Hydrogel-assisted neuroregeneration approaches towards brain injury therapy: A state-of-the-art review. *Comput Struct Biotechnol J.* 16:488-502.
- Lam, D., H. Enright, J. Cadena, S. Peters, A. Sales, J. Osburn, D. Soscia, K. Kulp, E. Wheeler, and F. Nicholas. 2019. Tissue-specific extracellular matrix accelerates the formation of neural networks and communities in a neuron-glia co-culture on a multi-electrode array.
- Lee, S.H., and B.H. Jun. 2019. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *International journal of molecular sciences.* 20.
- Li, E.W., O.C. McKee-Muir, and P.M. Gilbert. 2018a. Cellular Biomechanics in Skeletal Muscle Regeneration. *Curr Top Dev Biol.* 126:125-176.
- Li, X., R. Li, Z. Liu, X. Gao, S. Long, and G. Zhang. 2018b. Integrated Functional High-Strength Hydrogels with Metal-Coordination Complexes and H-Bonding Dual Physically Cross-linked Networks. *Macromol Rapid Commun.* 39:e1800400.
- Li, X., and X. Su. 2018. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *J Mater Chem B.* 6:4714-4730.
- Lin, C.C., and K.S. Anseth. 2009. PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharm Res.* 26:631-643.
- Liu, G., Z. Ding, Q. Yuan, H. Xie, and Z. Gu. 2018. Multi-Layered Hydrogels for Biomedical Applications. *Front Chem.* 6:439.
- López-Gallego, F., and A.I. Benítez-Mateos. 2020. Manufacturing of Protein-Based Biomaterials Coupling Cell-Free Protein Synthesis with Protein Immobilization. *Methods Mol Biol.* 2100:335-343.
- Lu, L., S. Yuan, J. Wang, Y. Shen, S. Deng, L. Xie, and Q. Yang. 2018. The Formation Mechanism of Hydrogels. *Curr Stem Cell Res Ther.* 13:490-496.

- Ma, X., A. Agas, Z. Siddiqui, K. Kim, P. Iglesias-Montoro, J. Kalluru, V. Kumar, and J. Haorah. 2020. Angiogenic peptide hydrogels for treatment of traumatic brain injury. *Bioact Mater.* 5:124-132.
- Mahumane, G.D., P. Kumar, L.C. du Toit, Y.E. Choonara, and V. Pillay. 2018. 3D scaffolds for brain tissue regeneration: architectural challenges. *Biomater Sci.* 6:2812-2837.
- Maisani, M., D. Pezzoli, O. Chassande, and D. Mantovani. 2017. Cellularizing hydrogel-based scaffolds to repair bone tissue: How to create a physiologically relevant micro-environment? *J Tissue Eng.* 8:2041731417712073.
- Martin, N., and G. Youssef. 2018. Dynamic properties of hydrogels and fiber-reinforced hydrogels. *J Mech Behav Biomed Mater.* 85:194-200.
- Medberry, C.J., P.M. Crapo, B.F. Siu, C.A. Carruthers, M.T. Wolf, S.P. Nagarkar, V. Agrawal, K.E. Jones, J. Kelly, S.A. Johnson, S.S. Velankar, S.C. Watkins, M. Modo, and S.F. Badylak. 2013. Hydrogels derived from central nervous system extracellular matrix. *Biomaterials.* 34:1033-1040.
- Mertgen, A.S., V.T. Trossmann, A.G. Guex, K. Maniura-Weber, T. Scheibel, and M. Rottmar. 2020. Multifunctional Biomaterials: Combining Material Modification Strategies for Engineering of Cell-Contacting Surfaces. *ACS Appl Mater Interfaces.* 12:21342-21367.
- Micheels, P., and M.O. Eng. 2018. Rheological Properties of Several Hyaluronic Acid-Based Gels: A Comparative Study. *J Drugs Dermatol.* 17:948-954.
- Moradali, M.F., and B.H.A. Rehm. 2020. Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. *Nat Rev Microbiol.* 18:195-210.
- Müllner, M. 2019. Functional Natural and Synthetic Polymers. *Macromol Rapid Commun.* 40:e1900151.
- Narayanaswamy, R., and V.P. Torchilin. 2019. Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules.* 24.

- Navarro, M., S. del Valle, S. Martinez, S. Zeppetelli, L. Ambrosio, J.A. Planell, and M.P. Ginebra. 2004. New macroporous calcium phosphate glass ceramic for guided bone regeneration. *Biomaterials*. 25:4233-4241.
- Navarro, M., and J.A. Planell. 2012. Is nanotechnology the key to unravel and engineer biological processes? *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 811:1-16.
- Newsom, J.P., K.A. Payne, and M.D. Krebs. 2019. Microgels: Modular, tunable constructs for tissue regeneration. *Acta Biomater*. 88:32-41.
- Nezhad-Mokhtari, P., M. Ghorbani, L. Roshangar, and J. Soleimani Rad. 2019. Chemical gelling of hydrogels-based biological macromolecules for tissue engineering: Photo- and enzymatic-crosslinking methods. *Int J Biol Macromol*. 139:760-772.
- Nguyen, K.T., and J.L. West. 2002. Photopolymerizable hydrogels for tissue engineering applications. *Biomaterials*. 23:4307-4314.
- Nicodemus, G.D., and S.J. Bryant. 2008. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 14:149-165.
- Niemczyk, B., P. Sajkiewicz, and D. Kolbuk. 2018. Injectable hydrogels as novel materials for central nervous system regeneration. *J Neural Eng*. 15:051002.
- Nih, L.R., S.T. Carmichael, and T. Segura. 2016. Hydrogels for brain repair after stroke: an emerging treatment option. *Curr Opin Biotechnol*. 40:155-163.
- Niinomi, M., M. Nakai, and J. Hieda. 2012. Development of new metallic alloys for biomedical applications. *Acta Biomater*. 8:3888-3903.
- Noori, A., S.J. Ashrafi, R. Vaez-Ghaemi, A. Hatamian-Zaremi, and T.J. Webster. 2017. A review of fibrin and fibrin composites for bone tissue engineering. *Int J Nanomedicine*. 12:4937-4961.
- Orive, G., E. Anitua, J. Pedraz, and D. Emerich. 2009. Biomaterials for Promoting Brain Protection, Repair and Regeneration. *Nature reviews. Neuroscience*. 10:682-692.

- Palmese, L.L., R.K. Thapa, M.O. Sullivan, and K.L. Kiick. 2019. Hybrid hydrogels for biomedical applications. *Curr Opin Chem Eng.* 24:143-157.
- Pieralli, S., R.J. Kohal, R.E. Jung, K. Vach, and B.C. Spies. 2017. Clinical Outcomes of Zirconia Dental Implants: A Systematic Review. *J Dent Res.* 96:38-46.
- Pina, S., V.P. Ribeiro, C.F. Marques, F.R. Maia, T.H. Silva, R.L. Reis, and J.M. Oliveira. 2019. Scaffolding Strategies for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel).* 12.
- Potjewyd, G., S. Moxon, T. Wang, M. Domingos, and N.M. Hooper. 2018. Tissue Engineering 3D Neurovascular Units: A Biomaterials and Bioprinting Perspective. *Trends Biotechnol.* 36:457-472.
- Rahmati, M., and M. Mozafari. 2019. Biocompatibility of alumina-based biomaterials-A review. *J Cell Physiol.* 234:3321-3335.
- Rastogi, P., and B. Kandasubramanian. 2019. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication.* 11:042001.
- Reginensi, D., D. Ortiz, A. Pravia, A. Burillo, F. Morales, C. Morgan, L. Jimenez, K.R. Dave, M.A. Perez-Pinzon, and R.A. Gittens. 2020. Role of Region-Specific Brain Decellularized Extracellular Matrix on In Vitro Neuronal Maturation. *Tissue Eng Part A.* 26:964-978.
- Rowley, A.T., R.R. Nagalla, S.W. Wang, and W.F. Liu. 2019. Extracellular Matrix-Based Strategies for Immunomodulatory Biomaterials Engineering. *Adv Healthc Mater.* 8:e1801578.
- Sa, Y., F. Yang, Y. Wang, J.G.C. Wolke, and J.A. Jansen. 2018. Modifications of Poly(Methyl Methacrylate) Cement for Application in Orthopedic Surgery. *Adv Exp Med Biol.* 1078:119-134.
- Saldin, L.T., M.C. Cramer, S.S. Velankar, L.J. White, and S.F. Badylak. 2017. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues: Structure and function. *Acta Biomater.* 49:1-15.

- Sameer, J., V. Komal, and S. Shree R. 2018. Advanced Hydrogels for Biomedical Applications. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 5.
- Saric, M., and T. Scheibel. 2019. Engineering of silk proteins for materials applications. *Curr Opin Biotechnol*. 60:213-220.
- Sarin, S., and A. Rekhi. 2016. Bioactive glass: A potential next generation biomaterial. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*. 7:27-32.
- Sawkins, M.J., L.T. Saldin, S.F. Badylak, and L.J. White. 2018. ECM Hydrogels for Regenerative Medicine. In *Extracellular Matrix for Tissue Engineering and Biomaterials*. A.C. Berardi, editor. Springer International Publishing, Cham. 27-58.
- Seidi, F., W. Zhao, H. Xiao, Y. Jin, and C. Zhao. 2020. Layer-by-Layer Assembly for Surface Tethering of Thin-Hydrogel Films: Design Strategies and Applications. *Chem Rec*. 20:857-881.
- Semitela, Â., A.F. Girão, C. Fernandes, G. Ramalho, I. Bdikin, A. Completo, and P.A. Marques. 2020. Electrospinning of bioactive polycaprolactone-gelatin nanofibres with increased pore size for cartilage tissue engineering applications. *J Biomater Appl*. 35:471-484.
- Serrano-Aroca, A., J.F. Ruiz-Pividal, and M. Llorens-Gamez. 2017. Enhancement of water diffusion and compression performance of crosslinked alginate films with a minuscule amount of graphene oxide. *Sci Rep*. 7:11684.
- Sharma, S., and S. Tiwari. 2020. A review on biomacromolecular hydrogel classification and its applications. *Int J Biol Macromol*. 162:737-747.
- Shehzad, A., V. Ravinayagam, H. AlRumaih, M. Aljafary, D. Almohazey, S. Almofty, N.A. Al-Rashid, and E.A. Al-Suhaimi. 2019. Application of Three-dimensional (3D) Tumor Cell Culture Systems and Mechanism of Drug Resistance. *Curr Pharm Des*. 25:3599-3607.
- Sheikhpour, M., L. Barani, and A. Kasaeian. 2017. Biomimetics in drug delivery systems: A critical review. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 253:97-109.

- Shekhter, A.B., A.L. Fayzullin, M.N. Vukolova, T.G. Rudenko, V.D. Osipycheva, and P.F. Litvitsky. 2019. Medical Applications of Collagen and Collagen-Based Materials. *Curr Med Chem*. 26:506-516.
- Singelyn, J.M., J.A. DeQuach, S.B. Seif-Naraghi, R.B. Littlefield, P.J. Schup-Magoffin, and K.L. Christman. 2009. Naturally derived myocardial matrix as an injectable scaffold for cardiac tissue engineering. *Biomaterials*. 30:5409-5416.
- Slaughter, B.V., S.S. Khurshid, O.Z. Fisher, A. Khademhosseini, and N.A. Peppas. 2009. Hydrogels in regenerative medicine. *Adv Mater*. 21:3307-3329.
- Starz-Gaiano, M. 2020. Mechanisms and modeling of cell migration. *Semin Cell Dev Biol*. 100:130-132.
- Sun, B., M. Zhang, J. Shen, Z. He, P. Fatehi, and Y. Ni. 2019a. Applications of Cellulose-based Materials in Sustained Drug Delivery Systems. *Curr Med Chem*. 26:2485-2501.
- Sun, R., M. Åhlén, C.W. Tai, G. Bajnóczi É, F. Kleijne, N. Ferraz, I. Persson, M. Strømme, and O. Cheung. 2019b. Highly Porous Amorphous Calcium Phosphate for Drug Delivery and Bio-Medical Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 10.
- Tian, B., S. Hua, Y. Tian, and J. Liu. 2020. Chemical and physical chitosan hydrogels as prospective carriers for drug delivery: a review. *J Mater Chem B*. 8:10050-10064.
- Tibbitt, M.W., and K.S. Anseth. 2009. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. *Biotechnol Bioeng*. 103:655-663.
- Tiemann, T.T., A.M. Padma, E. Sehic, H. Bäckdahl, M. Oltean, M.J. Song, M. Brännström, and M. Hellström. 2020. Towards uterus tissue engineering: a comparative study of sheep uterus decellularisation. *Mol Hum Reprod*. 26:167-178.
- Vedadghavami, A., F. Minooei, M.H. Mohammadi, S. Khetani, A. Rezaei Kolahchi, S. Mashayekhan, and A. Sanati-Nezhad. 2017. Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications. *Acta Biomater*. 62:42-63.

- Vijayavenkataraman, S., N. Vialli, J.Y.H. Fuh, and W.F. Lu. 2019. Conductive collagen/polypyrrole-b-polycaprolactone hydrogel for bioprinting of neural tissue constructs. *Int J Bioprint.* 5:229.
- Wang, Y., C.K. Adokoh, and R. Narain. 2018. Recent development and biomedical applications of self-healing hydrogels. *Expert Opin Drug Deliv.* 15:77-91.
- Wang, Y., L. Guo, S. Dong, J. Cui, and J. Hao. 2019. Microgels in biomaterials and nanomedicines. *Adv Colloid Interface Sci.* 266:1-20.
- Weij, W., H. Li, C. Yin, and F. Tang. 2020. Research progress in the application of in situ hydrogel system in tumor treatment. *Drug Deliv.* 27:460-468.
- Williams, D.F. 2019. Challenges With the Development of Biomaterials for Sustainable Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol.* 7:127.
- Winnacker, M. 2017. Polyamides and their functionalization: recent concepts for their applications as biomaterials. *Biomaterials Science.* 5:1230-1235.
- Yang, J., M. Shen, H. Wen, Y. Luo, R. Huang, L. Rong, and J. Xie. 2020. Recent advance in delivery system and tissue engineering applications of chondroitin sulfate. *Carbohydr Polym.* 230:115650.
- Yao, M., F. Gao, R. Xu, J. Zhang, Y. Chen, and F. Guan. 2019a. A dual-enzymatically cross-linked injectable gelatin hydrogel loaded with BMSC improves neurological function recovery of traumatic brain injury in rats. *Biomater Sci.* 7:4088-4098.
- Yao, Q., Y.W. Zheng, Q.H. Lan, L. Kou, H.L. Xu, and Y.Z. Zhao. 2019b. Recent development and biomedical applications of decellularized extracellular matrix biomaterials. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 104:109942.
- Ye, D., C. Chang, and L. Zhang. 2019. High-Strength and Tough Cellulose Hydrogels Chemically Dual Cross-Linked by Using Low- and High-Molecular-Weight Cross-Linkers. *Biomacromolecules.* 20:1989-1995.
- Yosef, A., O. Kossover, I. Mironi-Harpaz, A. Mauretti, S. Melino, J. Mizrahi, and D. Seliktar. 2019. Fibrinogen-Based Hydrogel Modulus and Ligand Density Effects on Cell

- Morphogenesis in Two-Dimensional and Three-Dimensional Cell Cultures. *Adv Healthc Mater.* 8:e1801436.
- Yu, L., Z.J. Sun, Q.C. Tan, S. Wang, W.H. Wang, X.Q. Yang, and X.J. Ye. 2020. Thermosensitive injectable decellularized nucleus pulposus hydrogel as an ideal biomaterial for nucleus pulposus regeneration. *J Biomater Appl.* 35:182-192.
- Zhang, K., and A. Manninen. 2019. 3D Cell Culture Models of Epithelial Tissues. *Methods Mol Biol.* 1926:77-84.
- Zhao, H., K. Xu, P. Zhu, C. Wang, and Q. Chi. 2019a. Smart hydrogels with high tunability of stiffness as a biomimetic cell carrier. *Cell Biol Int.* 43:84-97.
- Zhao, Z., W. Yao, N. Wang, C. Liu, H. Zhou, H. Chen, and W. Qiao. 2019b. Synthesis and evaluation of mono- and multi-hydroxyl low toxicity pH-sensitive cationic lipids for drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 133:69-78.
- Zhou, L., J. Tu, G. Fang, L. Deng, X. Gao, K. Guo, J. Kong, J. Lv, W. Guan, and C. Yang. 2018. Combining PLGA Scaffold and MSCs for Brain Tissue Engineering: A Potential Tool for Treatment of Brain Injury. *Stem Cells Int.* 2018:5024175.
- Zhu, Y., Q. Zhang, X. Shi, and D. Han. 2019. Hierarchical Hydrogel Composite Interfaces with Robust Mechanical Properties for Biomedical Applications. *Adv Mater.* 31:e1804950.
- Žigon-Branc, S., M. Markovic, J. Van Hoorick, S. Van Vlierberghe, P. Dubruel, E. Zerobin, S. Baudis, and A. Ovsianikov. 2019. Impact of Hydrogel Stiffness on Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cell Microspheroids. *Tissue Eng Part A.* 25:1369-1380.