

Análisis de los avances más recientes en nanotecnología y su aplicación en ingeniería de tejidos: Una revisión bibliográfica.

Análisis of the most recent advances in nanotechnology and its application in tissue engineering: A bibliographic review.

Autores:

Allisson Andrea Contreras Tovar

Luz Daniela Chamorro Valencia

Edwin Adrián Gordon Irua

Tutora:

Linda Nerieth Segura Castillo

Resumen

Introducción: La nanotecnología es el estudio y la manipulación de la materia a una escala nanométrica, es decir, en el rango de 1 a 100 nanómetros. Esta disciplina permite la creación de materiales y dispositivos con propiedades únicas que no se encuentran en su forma macroscópica. La nanotecnología se utiliza en diversas áreas, incluyendo la liberación de fármacos, la bioimagen, y la ingeniería de tejidos (IT). **Objetivo:** Analizar el estado actual de la investigación y el desarrollo de la nanotecnología en el campo de la IT. **Materiales y Métodos:** Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía publicada en bases de datos como ScienceDirect y Springer entre los años 2020-2024, utilizando ecuaciones de búsqueda. Se encontraron un total de 254 registros, de los cuales 55 fueron incluidos en esta revisión después de aplicar los criterios de selección previamente establecidos. **Resultados:** Los nanomateriales, como nanotubos de carbono y nanopartículas, mejoran las propiedades mecánicas y la biocompatibilidad de los biomateriales, facilitando la regeneración de tejidos y la integración con el entorno biológico. Sin embargo, también enfrenta desafíos, como los altos costos de producción y la necesidad de garantizar la seguridad y eficacia en aplicaciones clínicas. **Conclusiones:** A pesar de los desafíos actuales, la investigación continua y la colaboración interdisciplinaria son esenciales para superar las barreras y maximizar la efectividad de los tratamientos basados en nanotecnología. Se espera que futuros desarrollos en este campo contribuyan a mejorar los resultados clínicos y expandan las aplicaciones de la nanotecnología en la medicina.

Palabras clave: Nanotecnología, Ingeniería de tejidos, Medicina regenerativa, Regeneración de tejidos guiada, Hidrogeles.

Abstract

Introduction: Nanotechnology is the study and manipulation of matter at the nanometer scale, i.e., in the range of 1 to 100 nanometers. This discipline enables the creation of materials and devices with unique properties not found in their macroscopic form. Nanotechnology is used in a variety of areas, including drug delivery, bioimaging, and tissue engineering (TI). **Objective:** To analyze the current state of research and development of nanotechnology in the field of TI. **Materials and Methods:** A review of the literature published in databases such as ScienceDirect and Springer between the years 2020-2024 was carried out using search equations. A total of 254 records were found, of which 55 were included in this review after applying the previously established selection criteria. **Results:** Nanomaterials, such as carbon nanotubes and nanoparticles, improve the mechanical properties and biocompatibility of biomaterials, facilitating tissue regeneration and integration with the biological environment. However, it also faces challenges, such as high production costs and the need to ensure safety and efficacy in clinical applications. **Conclusions:** Despite current challenges, continued research and interdisciplinary collaboration are essential to overcome barriers and maximize the effectiveness of nanotechnology-based treatments. Future developments in this field are expected to contribute to improved clinical outcomes and expand the applications of nanotechnology in medicine.

Keywords: Nanotechnology, Tissue engineering, Regenerative medicine, Guided tissue regeneration, Hydrogels.

Introducción

La nanotecnología es el estudio y la manipulación de la materia a una escala nanométrica, es decir, en el rango de 1 a 100 nanómetros. Esta disciplina permite la creación de materiales y dispositivos con propiedades únicas que no se encuentran en su forma macroscópica (1,2). En el ámbito de la medicina, la nanotecnología se utiliza en diversas áreas, incluyendo la liberación de fármacos, la bioimagen, la terapia génica y la ingeniería de tejidos (IT) (3–5). Al respecto de esto último, la IT es un campo multidisciplinario que combina principios de ingeniería y biología para crear, regenerar y reemplazar tejidos y órganos dañados. Este proceso implica el uso de células, biomateriales y moléculas bioactivas para promover la regeneración tisular (6,7). Los materiales comúnmente utilizados en la IT incluyen polímeros biocompatibles, hidrogeles, cerámicas y matrices extracelulares descelularizadas (1,3,8).

Dichos materiales son seleccionados por su capacidad para mimetizar las propiedades mecánicas y biológicas de los tejidos naturales, lo que es crucial para el éxito de las aplicaciones en este campo. Respecto a las cirugías que se pueden llevar a cabo con la IT, se encuentran procedimientos para reparar o reemplazar tejidos dañados, como en el caso de heridas, infecciones o extirpaciones de tumores (5,9). Las técnicas pueden abarcar desde la implantación de andamios que soportan el crecimiento celular hasta la utilización de células encapsuladas en hidrogeles auto-ensamblados, que permiten la regeneración de tejidos (RT) de manera más efectiva y con menos complicaciones (8,10–12).

En los últimos años la IT ha evolucionado hacia un enfoque más integrado y multidisciplinario, donde se busca no solo reemplazar tejidos dañados, sino también restaurar su funcionalidad completa. Recientemente, se han explorado diferentes tipos de andamios, como los andamios porosos pre-fabricados y las matrices extracelulares descelularizadas, que permiten una mejor integración con el tejido huésped y promueven la adhesión y el crecimiento celular (8). Estos enfoques han mostrado resultados prometedores en la RT como hueso y piel, lo que resalta la importancia de seleccionar los biomateriales adecuados para cada aplicación específica (10,12,13). Además, la nanotecnología juega un papel crucial en el diseño de estos andamios, mejorando sus propiedades mecánicas y biológicas, lo que es esencial para el éxito de las intervenciones quirúrgicas en IT (1,14,15).

De otro lado, aun cuando la nanotecnología ha mostrado un gran potencial en la IT, todavía enfrenta varios inconvenientes que limitan su aplicación clínica. Uno de los principales problemas es la biocompatibilidad de los nanomateriales. Aunque muchos de estos materiales han sido diseñados para ser biocompatibles, la respuesta biológica puede variar significativamente entre diferentes tipos de células y tejidos. Esto se debe a que los nanomateriales pueden inducir respuestas inmunológicas no deseadas, lo que podría resultar en inflamación crónica o rechazo del injerto (6). Además, actualmente también existe la dificultad en la fabricación y escalado de nanomateriales. Muchos de los métodos utilizados para sintetizar nanomateriales son complejos y costosos, lo que dificulta su producción a gran escala. Además, la variabilidad en la calidad y las

propiedades de los nanomateriales producidos puede afectar su rendimiento en aplicaciones biomédicas.

La estandarización de los procesos de fabricación es crucial para garantizar que los nanomateriales sean seguros y efectivos para su uso en la IT (5,8). En un sentido similar, la toxicidad de los nanomateriales también es una preocupación importante. Algunos estudios han indicado que ciertos nanomateriales pueden ser tóxicos para las células, lo que podría limitar su uso en aplicaciones de IT. La evaluación de la toxicidad a largo plazo de estos materiales es esencial para garantizar que no causen efectos adversos en los pacientes. Además, la acumulación de nanomateriales en el organismo y su posible eliminación son aspectos que aún requieren una investigación más profunda (4,7). Dado lo anterior, el objetivo de esta revisión es analizar el estado actual de la investigación y el desarrollo de la nanotecnología en el campo de la IT.

Materiales y métodos

Para llevar a cabo la presente revisión, se realizaron diferentes búsquedas en las bases de datos ScienceDirect y Springer, teniendo en cuenta principalmente, artículos publicados en el periodo 2020-2024 para garantizar que la información obtenida fuese lo más reciente posible. De este modo, las búsquedas se realizaron teniendo en cuenta las siguientes ecuaciones siguientes:

Ecuaciones de búsqueda

1. Áreas de aplicación y avances recientes:

- *“nanotechnology” AND “tissue engineering” AND (“cardiac tissue” OR “neural tissue” OR “bone tissue”) AND (“recent advances” OR “review”)*

Esta ecuación permitió encontrar artículos de revisión que resuman las últimas investigaciones en el uso de nanotecnología para regenerar diferentes tipos de tejidos.

2. Nanomateriales y nanodispositivos específicos:

- *“nanoscaffolds” OR “nanofibers” OR “nanoparticles” AND “tissue regeneration” AND (“mechanical properties” OR “biocompatibility”)*

Esta ecuación permitió identificar estudios que se centren en las propiedades de diferentes nanomateriales y su capacidad para promover la regeneración tisular.

3. Desafíos y limitaciones:

- *“nanotechnology” AND “tissue engineering” AND (“challenges” OR “limitations” OR “clinical translation”)*

Esta ecuación permitió encontrar artículos que discutan los obstáculos que aún deben superarse para llevar la nanotecnología al ámbito clínico.

4. Interacciones entre nanomateriales y células:

- *“nanomaterials” AND “cell-material interactions” AND “tissue regeneration” AND (“signaling pathways” OR “cellular response”)*

Esta ecuación permitió comprender cómo interactúan los nanomateriales con las células y cómo esto influye en la regeneración tisular.

5. Aplicaciones clínicas y resultados:

- *“nanotechnology” AND “tissue engineering” AND (“clinical trials” OR “case reports”) AND (“long-term outcomes”)*

Esta ecuación permitió encontrar estudios clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de los nanomateriales en la RT.

Una vez finalizada la búsqueda se obtuvo un total de 254 artículos, distribuidos entre cada una de las bases de datos de acuerdo a como se muestra en la tabla 1. Del mismo modo, en la figura 1 se muestra la distribución de los artículos por año de publicación.

Tabla 1. Artículos encontrados por base de datos.

Base de datos	Total
ScienceDirect	142
Springer	112
Total	254

Fuente: Elaboración propia.

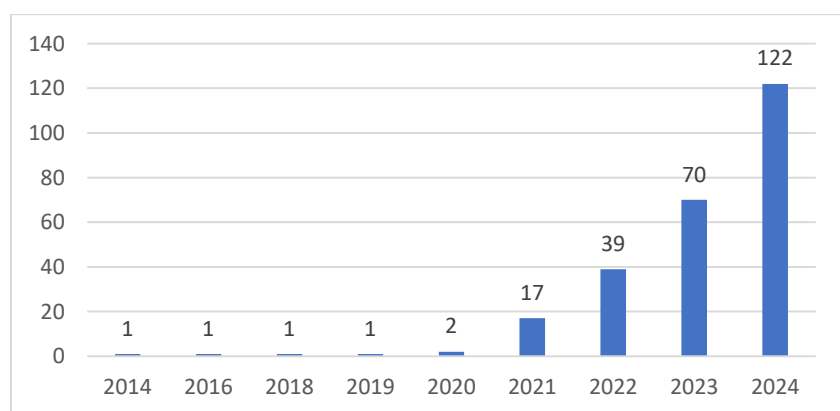


Figura 1. Distribución de los artículos por año de publicación. Fuente: Elaboración propia.

Posteriormente, se establecieron los criterios siguientes para determinar los más apropiados para llevar a cabo la revisión.

Criterios de inclusión

- Estudios que aborden aplicaciones específicas de la nanotecnología en diferentes tipos de cirugía, como cirugía oncológica, cirugía cardiovascular, cirugía ortopédica, entre otras.
- Documentos que presenten investigaciones sobre nuevos nanomateriales y nanodispositivos diseñados para mejorar procedimientos quirúrgicos, incluyendo su eficacia y seguridad.
- Artículos que discutan los desafíos técnicos, éticos y regulatorios que enfrenta la implementación de la nanotecnología en la práctica clínica, así como posibles soluciones.

Criterios de exclusión

- Documentos que aborden la nanotecnología en contextos que no sean quirúrgicos.
- Artículos que no aborden la IT.
- Documentos basados en modelos experimentales.

Ya con los criterios establecidos se realizó la revisión minuciosa del contenido de los artículos y de este modo, se determinó que se 55 artículos cumplían con criterios antes establecidos y, por tanto, serían utilizados para desarrollar la presente revisión. Mientras que el resto se descartaron por las razones expuestas en la tabla 2 que se muestra a continuación.

Tabla 2. Artículos descartados para la revisión.

Razón de descarte	Total
Duplicado	5
Es un modelo animal	2
No se enfoca en aspectos quirúrgicos	163
No se enfoca en ingeniería de tejidos	3
No se enfoca en nanotecnología	10
Se enfoca en la administración de medicamentos	4
Se enfoca en la sanación de heridas	9
Se enfoca en odontología	1
Fuera del rango temporal	2
Total	199

Fuente: Elaboración propia.

Resultados

Principales avances y áreas de aplicación de la nanotecnología en la ingeniería de tejidos.

Generalidades de la nanotecnología

La nanotecnología se ha convertido en una herramienta muy útil en la IT, ofreciendo soluciones innovadoras en campos como la RT y la entrega de fármacos. En el ámbito de la RT, una de las aplicaciones más destacadas de la nanotecnología es la creación de andamios biomiméticos. Estos

andamios imitan la matriz extracelular (MEC) natural, proporcionando un soporte físico esencial para la adhesión y el crecimiento celular. Además, permiten la personalización de las propiedades mecánicas y químicas de sus componentes, lo que mejora su funcionalidad y permite que coincidan con las características del tejido objetivo, lo cual, a su vez, optimiza las interacciones con las células (1,4,16). La organización a escala nanométrica de estos materiales es fundamental, ya que promueve procesos esenciales como la migración, proliferación y diferenciación celular (1,4).

En el ámbito quirúrgico, la nanotecnología también juega un papel crucial al optimizar las propiedades de los biomateriales, pues se ha observado una evolución muy positiva desde los primeros bioinertes hasta los bioactivos y bioresorbibles de última generación lo cual mejora su integración con los tejidos y modula el comportamiento celular (6,17). Esto es crucial para lograr una regeneración exitosa de tejidos y órganos (1,18). Por ello, los andamios nanoestructurados se vuelven esenciales para regenerar estructuras complejas, como cartílago o tejido nervioso, lo que resulta relevante en cirugías de reparación de tejidos dañados (1), y es, debido a ello, y a fin de garantizar buenos resultados en las intervenciones, que la selección de materiales biodegradables se vuelve un factor importante de éxito, ya que asegura que los andamios sean biocompatibles. Dichos materiales se descomponen en subproductos no tóxicos, lo que reduce el riesgo de inflamación (4,19). Además, la nanotecnología puede mejorar las técnicas de imagen durante la cirugía, permitiendo una mejor visualización de tejidos y estructuras, lo que resulta en intervenciones más precisas y mejores resultados para los pacientes (1).

De otro lado, la nanotecnología permite la liberación controlada de terapias mediante nanotransportadores (conocidos en inglés como *nanocarriers*), que encapsulan agentes terapéuticos y los liberan en respuesta a estímulos específicos, maximizando la eficacia en el sitio de la lesión y minimizando efectos secundarios. Estos sistemas avanzados de entrega de fármacos permiten la liberación dirigida de agentes terapéuticos, mejorando los resultados en medicina regenerativa y acelerando la recuperación en contextos quirúrgicos (1,11).

Un avance notable es la aplicación de la impresión 3D, una tecnología que permite crear andamios con formas complejas y arquitecturas personalizadas para satisfacer necesidades específicas en la regeneración de diferentes tipos de tejidos (17). Este enfoque ha permitido mejoras en áreas como la regeneración ósea, donde la precisión en la estructura del andamio facilita la vascularización y la inmunomodulación de macrófagos, favoreciendo un entorno más propicio para la curación. Por otro lado, los hidrogeles inmunomoduladores y nanomateriales como el óxido de grafeno y las nanopartículas de plata han demostrado ser muy útiles para mejorar las propiedades mecánicas y la bioactividad de los biomateriales (17). Estos avances no solo mejoran la adhesión y proliferación celular, sino que también incorporan capacidades multifuncionales, como propiedades antimicrobianas y conductividad eléctrica, lo cual es esencial para la reparación de tejidos más complejos, como el tejido cutáneo o neuronal (20).

Además, la combinación de nanomateriales con biopolímeros naturales, como el quitosano y la fibroína de seda, ha permitido el desarrollo de andamios que no solo mejoran la regeneración

tisular, sino que también modulan la respuesta inmunológica, promoviendo un ambiente más favorable para la curación (17,21). Esta capacidad de personalización en los materiales representa un avance significativo, especialmente en áreas que requieren una regeneración rápida y eficiente, como el tejido óseo y la piel.

Nanotecnología en andamios

Como ya se ha mencionado antes, la nanotecnología ha contribuido mucho en el campo de la RT, especialmente, para la regeneración ósea y vascular. La incorporación de nanopartículas de sílice (SiNP, por sus siglas en inglés) en estos andamios ha mejorado su biocompatibilidad y funcionalidad, siendo no tóxicas para las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC, por sus siglas en inglés) a concentraciones de hasta 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, lo que favorece la proliferación celular y la integración de injertos en el sistema vascular (7,22). Además, los andamios tratados con SiNP presentan propiedades hemocompatibles mejoradas, inhibiendo la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos, lo que es vital para prevenir la trombosis (7,22). Otra característica importante de los andamios tratados con SiNP es su hidrofobicidad aumentada con lo que se reduce la adhesión de plaquetas y células inmunitarias, creando un entorno propicio para el crecimiento celular (7,22). Un andamio preparado y liofilizado es mostrado en la figura 2.

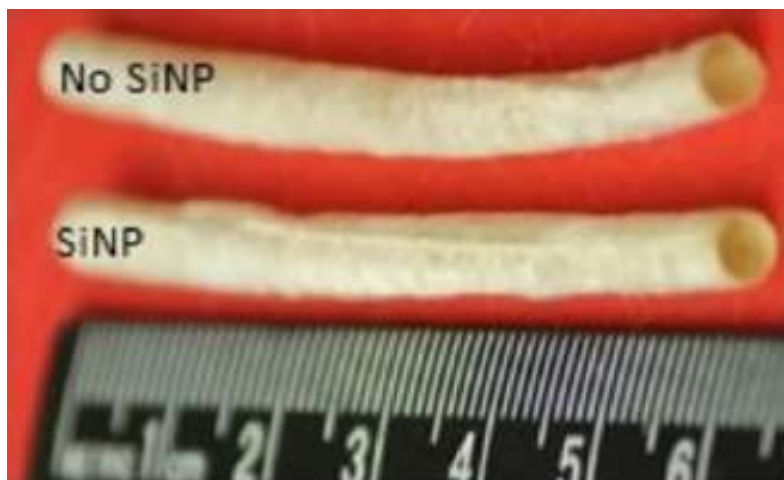


Figura 2. Andamios preparados y liofilizados para su uso. Fuente: Goldberg et al.(22)

Nota: El andamio que aparece en la parte superior de la imagen no ha sido tratado con SiNP, mientras que el de la parte inferior ya ha sido preparado con esta sustancia.

Por otro lado, la investigación sobre nanopartículas metálicas de transición (NPs, por sus siglas en inglés) ha revelado su potencial en cirugía vascular. Esfanddarani y Panigrahi (23), abordan el uso de NPs sintetizadas mediante métodos ecológicos, destacando su potencial en aplicaciones biomédicas y, por supuesto, en la IT, donde estas NPs pueden mejorar las propiedades de los andamios, proporcionando características antibacterianas y biocompatibilidad. Los autores enfatizan la efectividad de los extractos de plantas para la síntesis verde de estas nanopartículas, que son rentables y respetuosas con el medio ambiente, además de mejorar las propiedades terapéuticas de los nanomateriales. Por otro lado, destacan las propiedades únicas de las NPs, como

su alta relación superficie-volumen y sus características fisicoquímicas, que las hacen adecuadas para aplicaciones en tratamientos anticancerígenos y antimicrobianos.

De acuerdo con Deepika et al.(8), los nanandamios son esenciales en la medicina regenerativa, ya que permiten la combinación de células del huésped o donante con biomateriales porosos que actúan como plantillas para la RT. Su fabricación a partir de diversos materiales y mediante métodos avanzados como *electrospinning* o electrohilado e impresión 3D, permite crear estructuras que favorecen la regeneración y con la diversidad de aplicaciones que presentan pueden contribuir a diversos campos de la salud como la regeneración ósea, injertos de piel (15,24,25), y, aunque en el caso de la regeneración de órganos complejos, como el hígado o los riñones, la investigación aún está en desarrollo, los avances obtenidos hasta ahora, se presentan como algo prometedor para otras áreas (8,26,27).

Para Tabish et al.(28), uno de los aspectos más relevantes es el desarrollo de andamios que liberan óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés), un componente esencial para promover la vascularización y mejorar la curación de tejidos isquémicos. El NO mejora la función de las células endoteliales y fomenta la angiogénesis, lo que convierte a estos andamios en herramientas valiosas para la recuperación de tejidos dañados. Además, se subraya la importancia de la biocompatibilidad y biodegradabilidad en el diseño de nanomateriales. El uso de polímeros biodegradables, como el poli(ϵ -caprolactona) (PCL, por sus siglas en inglés), junto con componentes naturales como la queratina, mejora la adhesión y el crecimiento celular, permitiendo una degradación gradual que favorece la regeneración del tejido (29–31). Y es que, la capacidad de las nanopartículas para liberar de manera controlada agentes terapéuticos, incluido el NO, permite una modulación precisa del microentorno local, lo que puede optimizar los resultados en injertos vasculares y parches.

La integración de materiales biocompatibles, como gelatina, hidroxiapatita (HA) y fosfato tricálcico (TCP), mejora las propiedades mecánicas y biológicas de los andamios, lo que es crucial para la regeneración ósea. Estos materiales no solo apoyan la adhesión y crecimiento celular, sino que también contribuyen a la osteoconductividad del andamio (14). La combinación de estos elementos en andamios nanocompuestos ofrece un enfoque prometedor para optimizar la funcionalidad de los biomateriales en aplicaciones clínicas (32). Los andamios pueden ser reforzados mecánicamente utilizando técnicas de impresión que permiten crear estructuras de núcleo y cáscara (25). Este enfoque no solo mejora la integridad estructural del andamio, sino que también asegura su biocompatibilidad, permitiendo su uso en diversas aplicaciones clínicas. Además, los andamios biomiméticos, que se asemejan a la estructura ósea natural, fomentan una mejor diferenciación celular y RT, subrayando el potencial de la nanotecnología en el diseño de materiales que imiten las propiedades del tejido natural (17).

La evaluación del rendimiento de estos andamios en entornos biológicos reales es fundamental, y se deben realizar estudios tanto *in vitro* como *in vivo* para garantizar su efectividad en aplicaciones clínicas. La caracterización de las propiedades estructurales y químicas de los andamios se lleva a

cabo mediante diversas técnicas, como difracción de rayos X (XRD) y espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), lo que proporciona una comprensión integral de su comportamiento (14).

Además, se ha demostrado que la modificación de los andamios a través de la incorporación de nanopartículas, como nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, de vidrio bioactivo, metálicas y de óxido metálico mejoran tanto las propiedades mecánicas como la bioactividad de los andamios (25). Las nanopartículas metálicas y de óxido metálico especialmente, han demostrado poseer propiedades antimicrobianas fundamentales para prevenir infecciones en implantes, ya que su capacidad para inhibir el crecimiento bacteriano permite mantener un entorno estéril alrededor de los implantes, mejorando su integración y éxito. Además de su acción antimicrobiana, también presentan características osteoconductoras y osteoinductivas, lo que favorece el crecimiento y regeneración del tejido óseo, estas nanopartículas pueden influir en el comportamiento celular y estimular la diferenciación osteogénica en células madre, promoviendo así la regeneración ósea (33). Mientras que las nanopartículas de vidrio bioactivo pueden desencadenar reacciones biológicas específicas, promoviendo así la unión entre el tejido y el material (34,35).

La creación de andamios que combinan polímeros naturales y sintéticos, junto con el uso de técnicas innovadoras como el electrohilado coaxial, también ha mostrado resultados prometedores. Estas estructuras no solo mejoran la biocompatibilidad y las propiedades mecánicas, sino que también facilitan el crecimiento y la diferenciación celular (25). Además, La incorporación de nanopartículas, como el óxido de magnesio (MgO) y el óxido de magnesio y hierro (MgFe₂O₄), en nanofibras electrohiladas ha demostrado mejorar la biocompatibilidad, las propiedades mecánicas y las tasas de degradación de los andamios. Esta técnica de electrohilado es clave, ya que permite diseñar fibras con alta porosidad y superficie ajustando diferentes parámetros. Aplicaciones específicas incluyen la mejora de la biomineralización en tejidos óseos y la compatibilidad celular en tejidos blandos y neurales, destacando su potencial en la IT (36).

Nanomembranas

Las nanomembranas presentan propiedades clave que las hacen altamente adecuadas para aplicaciones en bioingeniería. En primer lugar, su biocompatibilidad es esencial, ya que deben ser compatibles con los tejidos biológicos para minimizar reacciones adversas en aplicaciones médicas, como la IT y los sistemas de liberación de fármacos. Además, la resistencia mecánica de estas membranas les permite ser lo suficientemente fuertes para soportar las condiciones fisiológicas sin perder su integridad estructural. Por otro lado, la porosidad de las nanomembranas también juega un papel importante, ya que afecta su permeabilidad y bioactividad. Una mayor porosidad puede facilitar el transporte de fluidos y el intercambio de nutrientes, lo cual es vital para procesos como la curación de heridas y la RT (2).

Asimismo, las propiedades superficiales, como la rugosidad y la funcionalidad química, influyen en la adhesión y proliferación celular, lo que las hace más efectivas en aplicaciones de

bioingeniería. Es fundamental que las nanomembranas sean esterilizables y procesables para su uso en entornos clínicos, garantizando así su seguridad. Su versatilidad es otra ventaja, ya que pueden ser diseñadas a partir de diversos materiales (orgánicos, inorgánicos o híbridos), permitiendo adaptar sus propiedades a necesidades específicas. En el ámbito de la IT, las nanomembranas pueden utilizarse para la curación de heridas, actuando como apósitos avanzados que proporcionan un ambiente húmedo y, potencialmente, propiedades antimicrobianas (2).

También pueden diseñarse para crear andamios que imiten la matriz extracelular, lo que es crucial para la RT, como también se ha mencionado acerca de otros nanomateriales. En cuanto a los sistemas de liberación de fármacos, estas membranas pueden encapsular medicamentos y liberarlos de manera controlada, lo que es especialmente útil para tratamientos localizados. Sin embargo, existen desafíos en la comprensión de la biocompatibilidad y toxicidad de las nanomembranas. Las interacciones complejas con los sistemas biológicos, la falta de protocolos de prueba estandarizados y los efectos a largo plazo son solo algunos de los problemas que deben abordarse aún. Además, la variabilidad en la composición de los materiales y la respuesta inmune del organismo pueden complicar la evaluación de su seguridad (2).

Carragenina

La carragenina, un polisacárido natural derivado de algas, se ha destacado por su versatilidad y múltiples aplicaciones en la industria y la biomedicina, especialmente en la IT y la medicina regenerativa. Su modificación mediante la adición de nanocompuestos y extractos de plantas ha mejorado sus propiedades mecánicas, térmicas y ópticas, lo que la hace adecuada para diversas aplicaciones. En el ámbito biomédico, la carragenina combinada con nanopartículas, como el quitosano, muestra un gran potencial en la entrega de fármacos y en la RT, gracias a su biocompatibilidad. Además, se puede formular en hidrogeles para la curación de heridas, que mantienen un ambiente húmedo y actúan como barreras contra patógenos, reduciendo el riesgo de infecciones. Asimismo, la carragenina es útil en la creación de andamios para la RT, ya que su biocompatibilidad y propiedades mecánicas pueden ajustarse para imitar tejidos específicos. También presenta propiedades antivirales, lo que la hace relevante en procedimientos quirúrgicos (37).

Nanofibras de ácido poliláctico

Las investigaciones sobre nanofibras de ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés) en la IT han destacado sus propiedades mecánicas, morfológicas y biomédicas, como la biocompatibilidad y biodegradabilidad, que son esenciales para su uso en aplicaciones quirúrgicas. La técnica de electrospinning permite crear andamios que imitan la matriz extracelular, promoviendo el crecimiento celular y la RT. Además, la fabricación de compuestos PLA/PLA-NF mediante filamentos fusionados (FFF, por sus siglas en inglés) mejora las propiedades mecánicas y mantiene la integridad estructural. El aumento en la investigación sobre nanofibras de PLA entre 2017 y

2022 refleja su creciente relevancia en aplicaciones clínicas. Las nanofibras de PLA pueden utilizarse para crear andamios que facilitan la RT y se aplican directamente a heridas quirúrgicas para acelerar la cicatrización. También pueden funcionar como sistemas de entrega de fármacos, mejorando la regeneración y reduciendo la inflamación. Su biocompatibilidad minimiza el riesgo de reacciones adversas, y su biodegradabilidad permite que los andamios sean reemplazados por tejido natural. Además, pueden ser personalizadas mediante impresión 3D para adaptarse a las necesidades anatómicas de los pacientes (38).

Biomateriales a base de queratina

La IT ortopédicos ha encontrado en los biomateriales a base de queratina una solución prometedora para la regeneración ósea y el desarrollo de implantes. La queratina, por su biocompatibilidad y biodegradabilidad, se integra eficazmente en el entorno biológico, mejorando la aceptación por parte del organismo y el éxito de los implantes. El uso de nanopartículas y nanofibras de queratina no solo mejora las propiedades mecánicas de los andamios, sino que también optimiza la entrega controlada de fármacos, dirigiendo tratamientos específicos a infecciones o inflamaciones en el sitio quirúrgico. Los andamios de queratina promueven la adhesión y proliferación celular, así como la diferenciación osteogénica de las células madre, lo que resalta su potencial en la IT(13).

Además, la combinación de queratina con materiales como el nano-hidroxiapatito mejora las propiedades mecánicas y biológicas de los andamios. Tecnologías emergentes como la impresión 3D y el electrospinning permiten crear diseños de andamios adaptados a necesidades quirúrgicas específicas, facilitando procedimientos mínimamente invasivos y mejorando la comodidad del paciente. La biocompatibilidad de la queratina minimiza el riesgo de rechazo inmunológico, lo que es crucial en aplicaciones quirúrgicas. El uso de biorreactores para cultivar andamios a base de queratina potencia la proliferación y diferenciación celular antes de la implantación, mejorando la integración del implante (13).

Hidrogeles de gelatina metacrilato

Uno de los aspectos más significativos es la mejora de la conductividad eléctrica en hidrogeles mediante la incorporación de nanomateriales conductores, como los nanorods de oro y los nanotubos de carbono. Esta mejora es esencial para la IT cardíacos, ya que facilita una mejor señalización eléctrica entre las células, lo que resulta crucial para la contracción sincronizada del tejido cardíaco. Al restaurar la conductividad eléctrica, se puede recuperar la función normal del corazón en tejidos dañados, lo que es fundamental para el tratamiento de enfermedades cardíacas. Además, la impresión 3D ha revolucionado la creación de bioinks a partir de hidrogeles de gelatina metacrilato (GelMA, por sus siglas en inglés) combinados con nanomateriales. Esta tecnología permite la fabricación de estructuras de tejido complejas que imitan la arquitectura de los tejidos naturales. El control preciso sobre la disposición espacial de las células y los materiales es vital para desarrollar constructos de tejido funcionales que puedan integrarse adecuadamente en el cuerpo (39–42).

Otro avance notable es la regulación del comportamiento celular a través de hidrogeles electroactivos. Estos materiales tienen la capacidad de influir en la proliferación, diferenciación y alineación celular mediante estimulación eléctrica. Esta propiedad permite a los ingenieros de tejidos guiar el desarrollo de tejidos que imiten mejor las respuestas fisiológicas de los tejidos nativos, lo que es esencial para la formación de tejidos funcionales (41). La biocompatibilidad de los materiales utilizados es igualmente importante. El uso de materiales biocompatibles, como el GelMA, asegura que los tejidos ingenierizados puedan ser implantados de manera segura en el cuerpo sin provocar respuestas inmunitarias adversas. Además, la biodegradabilidad gradual de estos materiales permite una integración natural con el tejido huésped, facilitando la curación y la recuperación funcional (39).

Asimismo, los nanomateriales mejoran las propiedades mecánicas de los hidrogeles, aumentando su resistencia y estabilidad, lo que los hace más adecuados para aplicaciones que requieren soporte estructural, especialmente en tejidos cardíacos que deben soportar fuerzas mecánicas significativas durante la contracción. En el ámbito de la cicatrización de heridas, la integración de nanopartículas de plata en hidrogeles de GelMA ha demostrado propiedades antibacterianas que aceleran la curación de heridas profundas. Este enfoque resalta el potencial de los sistemas nanocompuestos en el cuidado de heridas, ofreciendo soluciones efectivas para mejorar la recuperación de los pacientes (39,40).

La IT óseos también se beneficia de la nanotecnología, con el desarrollo de bio-tintas mecánicamente reforzadas que combinan GelMA con cristales nanocelulósicos. Estas innovaciones permiten la creación de estructuras celulares estables y grandes, cruciales para la regeneración ósea y para abordar los problemas de estabilidad mecánica que a menudo se asocian con los hidrogeles. Además, los bio-tintas de GelMA nano-ingenierizadas se utilizan en la impresión 3D para crear constructos de tejidos miniaturizados, apoyando la RT blandos y duros, con el potencial de reemplazar órganos dañados, lo que representa un avance significativo en la medicina regenerativa. Por último, se destacan los andamios inteligentes para la liberación de fármacos, que incluyen sistemas híbridos multifuncionales que responden a estímulos específicos, permitiendo la liberación controlada de fármacos, genes o proteínas. Esta capacidad mejora el potencial terapéutico de los andamios en medicina regenerativa, ofreciendo nuevas oportunidades para tratamientos más efectivos (40).

Nanotubos de carbono

La incorporación de nanomateriales, como nanotubos de carbono (CNTs, por sus siglas en inglés), mejora las propiedades mecánicas de los andamios, aumentando su resistencia y elasticidad, lo que es crucial para soportar las tensiones del tejido cardíaco. Otro aspecto importante es la mejora de la conductividad eléctrica de los andamios, lo que favorece el latido sincronizado de las células cardíacas. La biocompatibilidad de las nanopartículas y nanofibras asegura que no provoquen respuestas inmunitarias adversas, lo que es esencial para el éxito a largo plazo de los implantes. Asimismo, la nanotecnología permite la liberación controlada de factores de crecimiento,

mejorando la regeneración del tejido. Además, el uso de nanomateriales facilita una mejor integración de los tejidos ingenierizados con los tejidos del huésped, lo que es fundamental para la funcionalidad y longevidad de los constructos de IT (10,43).

Láminas celulares

La investigación de Jiang et al.(44), sobre láminas celulares basadas en nanomateriales resalta su potencial para revolucionar la medicina regenerativa. Estas tecnologías permiten crear constructos de tejido sin andamios tradicionales, preservando la matriz extracelular y las uniones celulares, lo que es crucial para la función del tejido. La incorporación de nanomateriales mejora las propiedades mecánicas y la viabilidad celular, como se observa en la tecnología inducida por luz con nanodots de dióxido de titanio (TiO₂), que promueve la regeneración ósea. Además, los nanomateriales facilitan la entrega dirigida de factores de crecimiento y permiten procedimientos mínimamente invasivos, reduciendo el riesgo de daño a los tejidos circundantes. Las aplicaciones incluyen la mejora de la oseointegración en implantes dentales, la reparación de tejido cardíaco y la regeneración del tejido muscular esquelético.

Nanofotocatalizadores

La investigación de Fooladi et al.(45), se centra en las propiedades y aplicaciones de los nanofotocatalizadores, destacando especialmente el dióxido de titanio (TiO₂) y su potencial en la IT y la medicina regenerativa. En primer lugar, se enfatiza la capacidad antibacteriana de los nanofotocatalizadores, particularmente del TiO₂. Este material se utiliza en el desarrollo de implantes resistentes a bacterias, ya que su actividad fotocatalítica ayuda a reducir la contaminación bacteriana. Esta característica es crucial para el éxito de los implantes y la curación de heridas, dado que la infección es una de las principales complicaciones asociadas a estos procedimientos.

Además, los nanofotocatalizadores pueden integrarse en el diseño de andamios que favorecen la adhesión y proliferación celular. Estos andamios no solo crean un entorno propicio para el crecimiento celular, sino que también exhiben propiedades antibacterianas, lo que mejora aún más la RT. Esta doble función es fundamental para desarrollar soluciones efectivas en la IT. Los autores también mencionan los esfuerzos por modificar el TiO₂ para reducir su banda prohibida, lo que le permite responder a la luz visible en lugar de limitarse a la luz UV. Esta modificación puede mejorar la actividad fotocatalítica del material, haciéndolo más efectivo en aplicaciones de IT. La capacidad de utilizar luz visible amplía las posibilidades de aplicación de estos nanomateriales en entornos clínicos, lo que podría facilitar su uso en tratamientos más accesibles y versátiles (45).

Otro enfoque interesante discutido por los autores es el uso de nanopartículas de hemina carbonizadas encapsuladas en polímeros (P-CHNPs). Estas nanopartículas pueden generar estrés oxidativo en el microentorno tumoral cuando se exponen a la luz, lo que sugiere un enfoque innovador para dirigirse a tejidos cancerosos mientras se promueve la curación en los tejidos sanos

circundantes. Esta estrategia podría ofrecer nuevas oportunidades para el tratamiento del cáncer y la RT, combinando la terapia dirigida con la preservación de la salud de los tejidos adyacentes (45).

Nanomateriales metálicos

La investigación de Yoshida et al.(9), analiza el papel de los nanomateriales metálicos en la promoción de la angiogénesis, un proceso crucial para la formación de nuevos vasos sanguíneos. Esta capacidad es esencial para suministrar oxígeno y nutrientes a los tejidos ingenierizados, lo que resulta fundamental para la supervivencia e integración de los tejidos u órganos trasplantados. Sin un adecuado suministro vascular, los tejidos no pueden sobrevivir ni funcionar correctamente, lo que convierte a la angiogénesis en un aspecto clave en la IT. Además, los nanomateriales pueden ser diseñados como sistemas de entrega dirigidos para fármacos proangiogénicos o factores de crecimiento. Esta capacidad de entrega precisa minimiza los efectos secundarios y mejora la eficacia terapéutica de los agentes administrados. La entrega dirigida se presenta como una estrategia prometedora que puede optimizar los tratamientos y mejorar los resultados en la RT.

Los autores también destacan la integración de nanomateriales en andamios utilizados en la IT. Estos andamios pueden ser diseñados para apoyar la proliferación y adhesión celular, al tiempo que facilitan el intercambio de nutrientes. Al incorporar nanomateriales en los andamios, los investigadores pueden crear entornos que fomenten la angiogénesis y la RT, lo que es esencial para el éxito de los implantes y las terapias regenerativas. Además, la capacidad de modificar las propiedades físicas y químicas de estos materiales permite a los investigadores adaptarlos para aplicaciones específicas en IT (9).

Nanomateriales bidimensionales (2D)

Cao et al.(12), y Li et al.(46), presentan avances significativos en el uso de nanomateriales 2D para aplicaciones en IT, destacando su potencial en diversas áreas biomédicas. En primer lugar, los autores subrayan el desarrollo de andamios biocompatibles basados en materiales como el grafeno, los hidróxidos dobles en capas (LDHs, por sus siglas en inglés) y el fósforo negro (BP, por sus siglas en inglés). Estos nanomateriales proporcionan un soporte estructural idóneo para la adhesión y el crecimiento celular. Su alta biocompatibilidad es crucial, ya que evita reacciones adversas en el cuerpo, lo que los convierte en candidatos ideales para la RT.

Además de su función estructural, los nanomateriales 2D tienen propiedades osteogénicas únicas que promueven la diferenciación de células madre en osteoblastos, las células responsables de la formación ósea. Esta capacidad es esencial para una regeneración ósea efectiva, ya que crean un microentorno favorable para la formación de nuevo tejido óseo. Otra aplicación importante que los autores destacan es su uso como sistemas de liberación de fármacos. Gracias a su gran área de superficie específica, estos nanomateriales pueden transportar eficientemente moléculas bioactivas y medicamentos directamente a sitios de lesión o enfermedad. Esto es particularmente

útil en el tratamiento de condiciones como el osteosarcoma y las infecciones bacterianas, aumentando la efectividad de las terapias (12,46).

Los nanomateriales 2D también son aprovechados en terapias fototérmicas y fotodinámicas. Algunos de estos materiales pueden absorber luz y convertirla en calor (terapia fototérmica) o generar especies reactivas de oxígeno (terapia fotodinámica) cuando son expuestos a la luz, lo que permite destruir selectivamente células cancerosas o bacterias mientras se preservan los tejidos circundantes. Por otro lado, la combinación de propiedades regenerativas y terapéuticas en estos nanomateriales ha llevado al desarrollo de materiales compuestos bifuncionales, capaces de liberar medicamentos y promover simultáneamente la RT. Esta versatilidad los hace especialmente útiles para diversas aplicaciones biomédicas (12,46).

Nanomateriales de haloisita

Rezaie et al.(3), examinan el uso de nanotubos de haloisita (Hal) en la IT, enfocándose en su integración en hidrogeles a base de carbohidratos para crear andamios nanocompuestos. Estos andamios son porosos, biocompatibles y mecánicamente resistentes, características clave para el crecimiento celular y la RT. La incorporación de nanotubos de Hal mejora la estabilidad térmica y las propiedades mecánicas de los hidrogeles, haciéndolos más aptos para soportar las tensiones del entorno biológico. Además, aumentan la porosidad de los andamios, favoreciendo la infiltración celular y replicando la estructura de la matriz extracelular. Los nanotubos de Hal presentan baja citotoxicidad, lo que garantiza su seguridad en aplicaciones biomédicas. También promueven la angiogénesis, facilitando la formación de nuevos vasos sanguíneos y la RT, como se ha comprobado en estudios animales, donde contribuyen a la restauración del flujo sanguíneo y la supervivencia celular en tejidos dañados.

Síntesis de nanocompuestos

La investigación de Pourhoseyni et al.(47), se centra en la creación de un nanocompuesto innovador compuesto por poliglicerol sebacato-co-poli(ϵ -caprolactona) (PGS-co-PCL) y nanopartículas de hidroxiapatita (HA), diseñado para aplicaciones en IT, particularmente en la regeneración ósea. El material se sintetiza mediante polimerización in situ, incorporando nanopartículas de hidroxiapatita en concentraciones del 5% y 10%, lo que potencia su bioactividad y propiedades mecánicas. Para la fabricación de los andamios, se utiliza la técnica de electrohilado, que permite crear estructuras microfibrilares con morfología y porosidad adecuadas para la adhesión celular. La caracterización del material se realiza mediante diversas técnicas que evalúan su composición química, estabilidad térmica, morfología y propiedades mecánicas. Se observa que la inclusión del 10% de HA mejora considerablemente la resistencia mecánica y proporciona características antibacterianas y biocompatibles. Además, el nanocompuesto muestra una degradación controlada, lo que garantiza su soporte estructural durante el tiempo necesario para la RT antes de ser reabsorbido por el cuerpo.

Nanofibras

Las nanofibras electrohiladas en la IT representan un avance crucial para la regeneración y reparación de tejidos dañados (48,49). Gracias a su alta porosidad y diámetros ajustables, facilitan la integración celular, lo cual es fundamental para crear andamios que promuevan la regeneración efectiva de tejidos (50). Uno de los desarrollos más innovadores en este ámbito es la incorporación de materiales como el alcohol polivinílico (PVA) y la fibroína de seda, que han mejorado tanto la resistencia mecánica como la biodegradabilidad de los andamios. Esto garantiza que estos soportes puedan resistir las fuerzas del entorno biológico mientras se degradan de manera controlada durante el proceso de curación. A las nanofibras anteriormente descritas pueden sumarse también las diseñadas a partir de poliuretano, que, cuando se suman elementos como la gelatina y la simvastatina en dichas fibras mejora notablemente la viabilidad y proliferación celular en comparación con muestras de poliuretano sin modificar (51).

Además, se han creado nanofibras que incluyen agentes antibacterianos, como plata e hidroxiapatita, los cuales respaldan la viabilidad celular y ayudan a prevenir infecciones durante la cicatrización. La combinación de propiedades mecánicas y antibacterianas en un solo material representa un enfoque innovador para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos. Otro aspecto relevante es la capacidad de las nanofibras para cargar compuestos bioactivos, como la curcumina, permitiendo la liberación controlada de estos agentes terapéuticos en el sitio de la lesión. Este mecanismo de liberación sostenida puede acelerar la curación y mejorar la RT (50).

De otro lado, el uso de nanofibras electrohiladas de alcohol polivinílico (PVA) con nanopartículas de molibdeno (Mo) ha mostrado gran potencial en la cicatrización de heridas. Estas nanofibras presentan una estructura uniforme con un diámetro mayor al incorporar Mo, mejorando sus propiedades biológicas. Además, el andamio PVA-Mo es altamente biocompatible, promoviendo una alta viabilidad celular y una buena hemocompatibilidad. La incorporación de Mo también potencia la adhesión y proliferación celular, y otorga propiedades antimicrobianas comparables a la ampicilina. Asimismo, su lenta degradación asegura un soporte prolongado durante el proceso de curación del tejido (52).

Mientras que, para Mayeen et al.(53), el desarrollo de nanofibras flexibles a partir de nanosheets de nitruro de boro (BNNS), hidroxiapatita (HAP) y fluoruro de polivinilideno (PVDF) representa un avance prometedor en la IT óseos. Estas nanofibras mejoran las propiedades piezoeléctricas y ferroeléctricas, permitiendo convertir el estrés mecánico en señales eléctricas que estimulan la adhesión y proliferación de osteoblastos, esenciales para la regeneración ósea. Además, las nanofibras PVDF-H-BNNS son altamente biocompatibles, lo que las hace adecuadas para soportar el crecimiento celular y avanzar en aplicaciones biomédicas en este campo.

Las técnicas de impresión 3D han permitido la creación de estructuras vasculares complejas, facilitando la fabricación precisa de andamios que soportan la vascularización y la integración de tejidos. Estas innovaciones son fundamentales para el éxito de injertos vasculares y otros implantes en la IT (54). También se han desarrollado nanofibras electrohiladas sensibles a estímulos, como

las fabricadas a partir de PCL y disulfuro de molibdeno (MoS_2), que exhiben propiedades fototérmicas. Estas nanofibras promueven la osteogénesis y la reparación ósea al ser activadas por luz infrarroja cercana, permitiendo una entrega localizada y controlada de medicamentos, mejorando así la efectividad de los tratamientos (49).

Películas biocompatibles

Las películas biocompatibles de quitosano (CS) y nanopartículas de plata estabilizadas con quercetina (Qu) presentan avances significativos en la IT, especialmente para la cicatrización de heridas. Estas películas destacan por su capacidad de mejorar la migración celular y la producción de colágeno, factores esenciales para la regeneración de la piel. Además, su diseño permite una liberación controlada de compuestos activos, optimizando la entrega de agentes terapéuticos. Las propiedades antibacterianas proporcionadas por las nanopartículas de plata también son clave para prevenir infecciones, mientras que la incorporación de nanocristales de celulosa refuerza sus características mecánicas (55).

Materiales nanocerámicos

Otro avance notable en nanotecnología es el uso de materiales nanocerámicos como el fosfato de calcio y el vidrio bioactivo, reconocidos por sus propiedades osteoinductivas y osteoconductoras. Estos nanomateriales, con dimensiones entre 10 y 200 nanómetros, proporcionan un soporte estructural eficaz para el tejido óseo regenerado y mejoran la bioactividad de los implantes, lo que es fundamental en el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoporosis. Estudios *in vivo* confirman su potencial en la biología celular y molecular, lo que augura un futuro prometedor para su integración en terapias de regeneración ósea (56).

Nanodiamantes

Los nanodiamantes (NDs) se perfilan como materiales de gran potencial en la IT debido a sus propiedades únicas, como su biocompatibilidad, estabilidad química y óptimas características mecánicas y físicas. Estas cualidades los hacen ideales para aplicaciones biomédicas, especialmente en medicina regenerativa. Además, los NDs destacan en la IT neurales por sus propiedades eléctricas, que favorecen la transmisión de señales y la diferenciación celular. Su capacidad para ser funcionalizados permite mejorar la interacción con sistemas biológicos, lo que potencia la adhesión y el crecimiento celular en andamios destinados a la RT (57). Los avances descritos anteriormente, así como las aplicaciones de dichos avances se resumen en la figura 3 que se muestra a continuación.

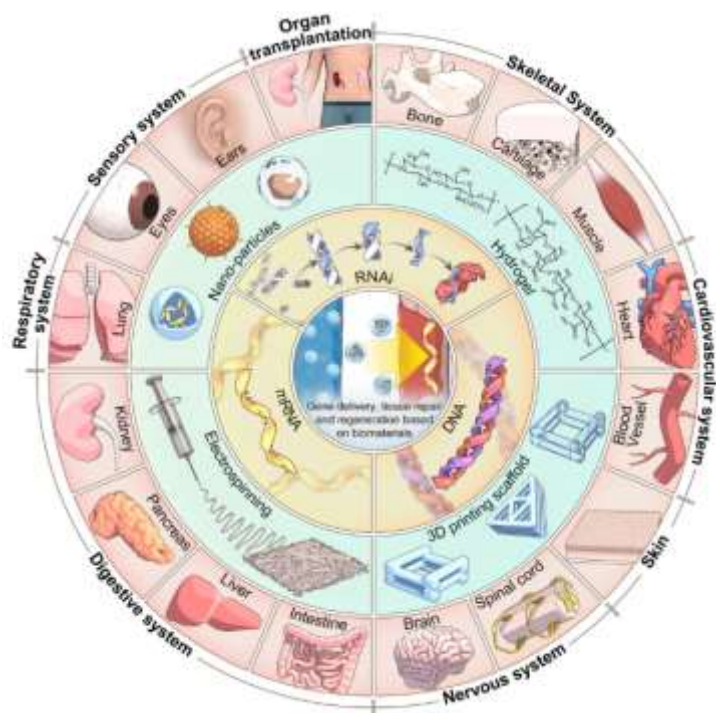


Figura 3. Representación de terapias con ácidos nucleicos, administración basados en biomateriales y aplicaciones de RT. Fuente: Saining (19).

Desafíos que deben afrontarse para aplicar exitosamente la nanotecnología en la práctica clínica

Entre los principales obstáculos que enfrenta la aplicación de la nanotecnología en la práctica clínica se encuentran la fabricación y el costo, que limitan su accesibilidad, así como la necesidad de garantizar la calidad y escalabilidad en su producción. Además, se enfatiza la biocompatibilidad y toxicidad de estos materiales, subrayando la importancia de evaluar su seguridad y posibles efectos adversos antes de su uso clínico. Otros retos importantes incluyen la aprobación regulatoria, ya que muchos nanomateriales aún no han sido validados en ensayos clínicos, y la estabilidad y liberación controlada en entornos biológicos, que son esenciales para su eficacia. También se menciona la necesidad de comprender mejor los mecanismos de acción de los nanomateriales y la variabilidad individual en la respuesta a estos tratamientos, lo que complica su aplicación personalizada. En un sentido similar, se plantean preocupaciones éticas y de seguridad en relación con los efectos a largo plazo en la salud humana y el medio ambiente, que son cruciales para fomentar la aceptación de la nanotecnología en la práctica clínica (18).

Además de los desafíos previamente mencionados, la implementación exitosa de la nanotecnología en aplicaciones clínicas para enfermedades cardiovasculares enfrenta varios obstáculos clave. Uno de los problemas más críticos es la seguridad y toxicidad de las nanopartículas, donde es fundamental realizar una evaluación exhaustiva de su biocompatibilidad y de los efectos a largo plazo en humanos. Asegurar que estos materiales no provoquen reacciones adversas es esencial para fomentar la confianza tanto de los profesionales de la salud como de los pacientes en su uso.

Asimismo, la fabricación y escalabilidad de los nanomateriales representa un reto significativo, ya que la síntesis debe ser rentable y confiable, permitiendo la producción en grandes cantidades sin comprometer la calidad y consistencia (43).

Otro aspecto crucial es la eficiencia de objetivo, ya que dirigir las nanopartículas a células o tejidos específicos es esencial para maximizar los efectos terapéuticos y minimizar los efectos secundarios. También se presentan barreras regulatorias que pueden obstaculizar el progreso, dado que las agencias reguladoras requieren extensos datos sobre la seguridad, eficacia y procesos de fabricación, lo que puede retrasar la transición de la investigación a la práctica clínica. Además, los problemas de propiedad intelectual pueden complicar la colaboración entre investigadores y empresas farmacéuticas, dificultando el intercambio de innovaciones. Por otro lado, es necesario comprender mejor las interacciones celulares de las nanopartículas y desarrollar mecanismos de liberación de fármacos adecuados para abordar la ventana terapéutica estrecha de los nanodrogas, minimizando así la toxicidad y garantizando la eficacia (43).

La implementación de los avances en nanomateriales basados en carbono (CNMs) para aplicaciones clínicas en IT enfrenta una serie de obstáculos significativos. Uno de los principales desafíos es la optimización de los métodos de preparación. Mejorar la síntesis y los métodos de producción de los CNMs es fundamental para lograr un control preciso sobre sus propiedades, tales como tamaño, forma, carga superficial y resistencia mecánica. Esta optimización es esencial para garantizar un rendimiento consistente en entornos clínicos, lo que impacta directamente en la efectividad de los tratamientos. Otro aspecto crítico es la comprensión de la dosificación y la citotoxicidad, dado que la concentración de los CNMs puede influir considerablemente en su efectividad y seguridad. Determinar las concentraciones óptimas es vital para maximizar los beneficios terapéuticos y evitar la citotoxicidad (10).

Además, las preocupaciones sobre la biocompatibilidad y la seguridad a largo plazo de los CNMs son esenciales. A pesar de su promesa en entornos de laboratorio, la investigación sobre su biocompatibilidad, citotoxicidad y biodegradabilidad en estudios *in vivo* es todavía limitada, lo que requiere estudios exhaustivos para evaluar sus perfiles de seguridad y posibles efectos adversos a lo largo del tiempo. La falta de ensayos clínicos que involucren CNMs en la IT óseos también es un obstáculo; se necesitan ensayos controlados aleatorios bien diseñados y a largo plazo para establecer su eficacia y seguridad en sujetos humanos. Asimismo, los obstáculos regulatorios complican su aprobación, ya que asegurar que los CNMs cumplan con los estándares necesarios para la seguridad y eficacia es un paso crucial antes de su uso clínico generalizado. Por ello, se destaca la importancia de la funcionalización y compatibilidad de los CNMs, así como la integración con tecnologías existentes, como la impresión 3D, para crear andamios multifuncionales que faciliten la RT. Además, es necesario profundizar en la comprensión mecanicista de cómo los CNMs afectan el comportamiento celular, lo que es esencial para diseñar materiales y terapias más efectivas en este campo (10).

La implementación exitosa de los avances en nanotecnología en la IT, especialmente en lo que respecta a los andamios basados en hidrogel y las técnicas de impresión 3D, presenta varios obstáculos significativos. Uno de los principales problemas es la propiedad de los materiales; es crucial alcanzar un equilibrio adecuado entre las características mecánicas y fisicoquímicas de los hidrogeles. Para facilitar la adhesión celular y promover una adecuada vascularización, los andamios deben poseer propiedades como biodegradabilidad, porosidad y biocompatibilidad. Sin estas características, la funcionalidad de los andamios en entornos biológicos puede verse seriamente afectada. Además, la precisión en la fabricación es un desafío crítico, ya que las tecnologías de impresión 3D varían en términos de resolución y costos, lo que puede impactar directamente en la calidad y funcionalidad de los andamios. Se requiere el desarrollo de tecnologías de impresión integradas que combinen las ventajas de diferentes métodos para mejorar tanto la precisión como la viabilidad de los andamios (54).

Asimismo, se enfatiza la importancia de abordar la regulación y la traducción clínica de estas tecnologías. Es esencial cerrar la brecha entre la investigación de laboratorio y las aplicaciones clínicas, lo que implica realizar investigaciones preclínicas exhaustivas y ensayos clínicos bien estructurados que evalúen la seguridad y efectividad a largo plazo de los tratamientos basados en hidrogeles en humanos. Otro desafío destacado es el costo y la accesibilidad de tecnologías de impresión avanzadas, como las impresoras 3D asistidas por UV, cuyo alto costo puede limitar el acceso a investigadores y clínicos, dificultando así su adopción generalizada en el campo médico. Por lo anterior, se resalta la necesidad de colaboración y transferencia de conocimiento entre investigadores, clínicos y socios de la industria, lo cual es crucial para navegar por los canales regulatorios y avanzar en el desarrollo de tecnologías de hidrogeles en el ámbito médico (54).

En entornos clínicos la implementación exitosa de la nanotecnología, particularmente en terapias con ácidos nucleicos y en IT, enfrenta varios obstáculos significativos. Uno de los retos más importantes es la eficiencia de entrega; asegurar que los ácidos nucleicos sean entregados de manera efectiva a tejidos específicos es crucial y requiere superar barreras como la captación celular y la escape de los endosomas. Estas etapas son fundamentales para lograr una transfección efectiva y obtener resultados terapéuticos satisfactorios. Además, la distribución sistémica y los efectos secundarios plantean un desafío considerable, ya que los portadores de nanopartículas pueden causar una distribución no deseada que resulta en efectos adversos fuera del objetivo y una reducción en la eficacia de la regeneración específica de tejidos. Por ello, es esencial desarrollar estrategias de targeting más precisas que minimicen estos efectos secundarios y mejoren la efectividad del tratamiento (19).

La consistencia en la fabricación de *nanocarriers* también representa un reto importante; establecer procesos de fabricación confiables que aseguren la estabilidad de los productos de un lote a otro es crucial. La variabilidad en la producción puede impactar tanto la seguridad como la eficacia de los agentes terapéuticos, lo cual es vital para su aplicación clínica. Además, las consideraciones regulatorias y éticas son aspectos clave que deben abordarse, ya que el complejo panorama regulatorio para las nuevas terapias basadas en nanotecnología plantea desafíos

significativos. Las agencias reguladoras deben desarrollar directrices que garanticen la seguridad del paciente mientras se promueve la innovación, considerando también las cuestiones éticas relacionadas con la edición genética y el potencial de uso indebido. De otro lado, el costo y la accesibilidad son preocupaciones importantes; los altos costos asociados con el desarrollo y fabricación de estas terapias pueden limitar su asequibilidad para los pacientes. Se requieren estrategias que reduzcan costos, como plataformas de entrega modulares y procesos de fabricación automatizados. Asimismo, el diseño de ensayos clínicos es un aspecto complejo que necesita estructuras especializadas para abordar cuestiones de dosificación, rutas de entrega y diversidad de la población de pacientes, lo cual es esencial para demostrar la eficacia y seguridad de las nuevas terapias (19).

Discusión

Los hallazgos presentados en esta revisión subrayan el papel crucial de la nanotecnología en la IT, destacando su capacidad para innovar en la regeneración y reparación de tejidos. La creación de andamios biomiméticos que imitan la matriz extracelular natural representa un avance significativo, ya que estos andamios no solo proporcionan soporte físico, sino que también permiten la personalización de sus propiedades mecánicas y químicas, lo que es esencial para optimizar la adhesión y el crecimiento celular. La incorporación de nanomateriales, como los nanotubos de carbono, ha demostrado mejorar las propiedades mecánicas y la conductividad eléctrica de los andamios, lo que es particularmente relevante en aplicaciones cardíacas. Estos avances no solo facilitan la integración de los tejidos ingenierizados con el tejido huésped, sino que también promueven la liberación controlada de factores de crecimiento, lo que puede acelerar la regeneración del tejido y mejorar la funcionalidad de los implantes.

Además, la utilización de bio-tintas de GelMA en la impresión 3D para crear constructos de tejidos miniaturizados abre nuevas posibilidades en la medicina regenerativa, permitiendo la creación de órganos dañados de manera más efectiva. La capacidad de los andamios inteligentes para liberar fármacos de manera controlada representa un enfoque innovador que podría transformar los tratamientos en medicina regenerativa, ofreciendo soluciones más efectivas y específicas. Sin embargo, es importante considerar los desafíos técnicos, éticos y regulatorios que acompañan la implementación de estas tecnologías en la práctica clínica. La biocompatibilidad de los nanomateriales y su interacción con el sistema inmunológico son aspectos críticos que deben ser investigados más a fondo para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en nanotecnología.

Los resultados obtenidos en esta revisión sobre la aplicación de la nanotecnología en la IT tienen profundas implicaciones para el futuro de la medicina regenerativa. La capacidad de diseñar andamios biomiméticos que imitan la matriz extracelular natural no solo representa un avance técnico, sino que también sugiere un cambio paradigmático en la forma en que se aborda la RT. Este enfoque personalizado podría llevar a tratamientos más efectivos y específicos, adaptados a las necesidades individuales de los pacientes, lo que podría mejorar significativamente la calidad de vida y los resultados clínicos. La mejora en las propiedades mecánicas y la conductividad

eléctrica de los andamios mediante la incorporación de nanomateriales, como los nanotubos de carbono, implica que es posible desarrollar soluciones más robustas y funcionales para el tratamiento de condiciones complejas, como las enfermedades cardíacas.

Esto no solo podría facilitar la integración de los implantes con el tejido huésped, sino que también podría abrir nuevas vías para la terapia regenerativa en otros órganos y sistemas del cuerpo. Además, la capacidad de los andamios inteligentes para liberar fármacos de manera controlada sugiere que la nanotecnología puede revolucionar la forma en que se administran los tratamientos, permitiendo una terapia más dirigida y reduciendo los efectos secundarios asociados con los métodos tradicionales. Esto podría resultar en una mayor adherencia a los tratamientos y, en última instancia, en mejores resultados para los pacientes.

Al revisar los resultados de esta revisión respecto a los datos obtenidos en otras investigaciones similares, es posible constatar que los mismos coinciden con la información recopilada por Bag et al.(4), acerca de la relevancia de la nanotecnología para facilitar la fabricación de andamios biomiméticos con nanofibras creadas mediante electrospinning que son muy útiles para generar un entorno propicio para la RT. Por otro lado, y en términos de materiales, Bag et al.(4), consideran que el grafeno al ser un material más avanzado y con mejores propiedades mecánicas y eléctricas con respecto a las SiNP, ofrece mejores oportunidades para aplicaciones en IT mejorando aún más los resultados que se pueden obtener, algo con lo que estos resultados discrepan.

En lo que concierne a la liberación controlada de fármacos mediante sistemas de nanotecnología los datos de esta revisión sobre la función de los nanotransportadores como agentes que permiten una liberación dirigida de terapias en el sitio de la lesión, son similares a los resultados obtenidos por James et al.(37), con los nanogeles de carragenina que, según el autor también cumplen la misma función descrita anteriormente; sin embargo, James et al.(37), destaca las ventajas de esta técnica en términos de precisión y reducción de efectos adversos, y por ello ambos conjuntos de resultados concuerdan en la importancia de utilizar nanomateriales para optimizar la administración de fármacos y con ello, obtener mejores resultados. Esta idea es también compartida por autores como Rajendran et al.(1), Zhang et al.(5), Saiding et al.(19), y Chen et al.(49), aunque estos últimos ponen su énfasis en nanomateriales como ácidos nucleicos y nanomateriales sensibles a estímulos, respectivamente.

Por otro lado, Rezaie et al.(3), exploran las aplicaciones biomédicas de los nanotubos de Hal en hidrogeles, una tecnología que también tiene puntos en común con las aplicaciones de los andamios tratados con nanopartículas descritas en los resultados de esta revisión. Si bien Rezaie et al.(3), se centran en nanotubos de Hal, los principios subyacentes, como la mejora de las propiedades mecánicas y la biocompatibilidad de los andamios, son similares a los avances descritos en esta revisión, donde los nanomateriales refuerzan la funcionalidad de los biomateriales en la RT. En cuanto a Esfanddarani y Panigrahi (23), ellos se enfocan en la fitosíntesis de nanopartículas de metales de transición, destacando su uso en aplicaciones antimicrobianas y en IT. Aunque los resultados de esta revisión no se enfocan específicamente la fitosíntesis, ambos

conjuntos de resultados concuerdan en el uso de nanopartículas por sus propiedades antimicrobianas y por su capacidad para mejorar la integración de materiales en el entorno biológico, como en la regeneración ósea.

En un sentido similar, los datos de Farag (6), sobre la evolución de los biomateriales en la IT también guardan relación con los avances presentados en estos resultados, pues estos autores coinciden en que los materiales de tercera generación son diseñados para estimular respuestas celulares específicas, lo cual es fundamental para la RT. Del mismo modo, Farag (6), también se muestra de acuerdo acerca de los retos en la fabricación de estructuras complejas, algo que también se describe en estos resultados al abordar las limitaciones tecnológicas en la creación de andamios personalizados. Mientras que Rajendran et al.(1), presentan resultados consistentes a los de esta revisión acerca de que las propiedades nanométricas, como nanopilares y nanohilos, son fundamentales para mejorar la regeneración ósea y la diferenciación celular.

Además, Kour et al.(38), están de acuerdo en la importancia de las nanofibras para la RT. Ambos documentos subrayan cómo las nanofibras, al imitar la matriz extracelular, facilitan la proliferación celular, destacando la relevancia del electrospinning como técnica de fabricación de andamios porosos. Y Sadeghzadeh et al.(34), comparten con estos resultados la importancia de los andamios nanocompuestos en la osteogénesis, destacando la incorporación de nanopartículas para promover la regeneración ósea, lo que refuerza el uso de nanomateriales para modular el crecimiento celular y mejorar la integración del tejido.

Por otro lado, con respecto a los desafíos que enfrenta la nanotecnología para poder ser aplicada exitosamente en la práctica clínica, uno de los puntos más recurrentes de coincidencia entre estos resultados y otros autores es el desafío de la escalabilidad y la producción de nanomateriales. En este sentido, Tanto Rafiq et al.(36), como Diwan y Kumar (13), destacan la dificultad de producir nanofibras y nanocompuestos en grandes cantidades sin comprometer la calidad y consistencia, asimismo, Diwan y Kumar (13), también señalan que, a pesar de los avances en la impresión 3D y la creación de nanomateriales biomiméticos, la capacidad de producir estos materiales a gran escala sigue siendo limitada, algo que también es descrito en estos resultados, donde además se enfatiza la necesidad de lograr una producción rentable y confiable para facilitar el acceso clínico.

Del mismo modo, otro desafío crucial es la biocompatibilidad y seguridad de los nanomateriales, algo con lo que también concuerdan algunos autores con estos resultados así, Deepika et al.(8), y Shineh et al.(33), coinciden en la preocupación por la toxicidad de los nanomateriales, especialmente cuando se trata de nanopartículas metálicas. Al respecto, Shineh et al.(33), señalan que, aunque las nanopartículas metálicas como las de plata y cobre tienen propiedades antimicrobianas valiosas en la IT óseos, existe un riesgo de toxicidad para las células humanas si no se controlan las concentraciones adecuadamente. Esto concuerda con estos resultados, que subrayan la importancia de realizar evaluaciones exhaustivas de biocompatibilidad antes de que los nanomateriales puedan ser utilizados clínicamente.

El reto regulatorio también es un aspecto en el que varios autores coinciden con estos resultados, Elshabrawy et al.(54), y Habibzadeh et al.(20), subrayan que la regulación de los nanomateriales es un obstáculo significativo para su traducción a la aplicación clínica. Elshabrawy et al.(54), además mencionan que los hidrogeles para la RT vasculares enfrentan estrictos requisitos regulatorios debido a la complejidad de estos materiales y la necesidad de asegurar su seguridad y eficacia. Estos mismos inconvenientes son descritos en estos resultados resaltando además que muchas de las tecnologías basadas en nanotecnología aún no han sido validadas en ensayos clínicos, lo que frena su adopción.

Otro punto de convergencia importante entre estos resultados y otros trabajos similares es la aplicación de estos avances nanotecnológicos desde el laboratorio hasta la práctica, un desafío abordado además por autores como Deepika et al.(8), y Rafiq et al.(36). Ambos autores destacan que, aunque se han logrado avances significativos en la investigación preclínica, la aplicación clínica de estas tecnologías es limitada debido a problemas relacionados con la integración de los nanomateriales en los tejidos del huésped y la falta de ensayos clínicos que avalen su uso. Por lo anterior, también es necesario cerrar la brecha entre la investigación y la práctica clínica, lo que requiere ensayos controlados y estudios a largo plazo para asegurar que estos materiales funcionen adecuadamente en pacientes humanos.

El costo y la accesibilidad de las tecnologías avanzadas es otro desafío destacado por varios autores, en este caso, Diwan y Kumar (13), y Elshabrawy et al.(54), coinciden en que los costos elevados de la producción y el desarrollo de nanomateriales pueden limitar el acceso a estas tecnologías en el ámbito clínico. Diwan y Kumar (13), mencionan que, aunque los avances en la impresión 3D han permitido la creación de materiales complejos y personalizados, el costo de las impresoras y los materiales sigue siendo prohibitivo para muchos investigadores y clínicos. Los datos de esta revisión resaltan que los altos costos asociados con la producción de nanomateriales dificultan su adopción generalizada, lo que limita su uso a nichos específicos en lugar de aplicaciones más amplias en la medicina.

Sin embargo, y a pesar de que diferentes autores concuerden en muchos desafíos, hay algunas áreas donde los autores no concuerdan completamente con estos resultados. Por ejemplo, Shineh et al.(33), y Rafiq et al.(36), enfatizan la necesidad de hacer más funcionales los nanomateriales para mejorar su integración con los tejidos y aumentar su efectividad y si bien en estos resultados se pone énfasis en la importancia de mejorar las propiedades mecánicas y biológicas de los nanomateriales, el enfoque principal no son las estrategias específicas de funcionalización o la importancia de los recubrimientos antimicrobianos, lo cual es un enfoque clave para estos autores. A este respecto, Shineh et al.(33), añaden que el desarrollo de nanopartículas metálicas con propiedades antimicrobianas y osteoconductoras es fundamental para mejorar la biocompatibilidad y la integración de los implantes.

Del mismo modo, otro aspecto donde se observan algunas diferencias es en el enfoque hacia la IT específicos. Mientras que estos resultados se centran más en los desafíos generales para la

nanotecnología en la práctica clínica, Deepika et al.(8), y Elshabrawy et al.(54), abordan aplicaciones más específicas, como la IT cardíacos y vasculares. Deepika et al.(8), mencionan los desafíos particulares en la integración de nanomateriales para la ingeniería de tejido cardíaco, mientras que Elshabrawy et al.(54), destacan las dificultades en la RT vasculares, incluyendo la biocompatibilidad de los hidrogeles y la durabilidad de los implantes. Aunque estas preocupaciones están alineadas con los desafíos generales descritos en esta revisión, los autores se enfocan más en obstáculos técnicos específicos de cada tipo de tejido.

Conclusiones

La nanotecnología ha emergido como una herramienta transformadora en el campo de la IT, ofreciendo soluciones innovadoras para la regeneración y reparación de tejidos. La creación de andamios biomiméticos no solo proporciona un soporte físico esencial para la adhesión y el crecimiento celular, sino que también permite la personalización de sus propiedades mecánicas y químicas. Esto es fundamental para optimizar la funcionalidad de los biomateriales y mejorar la eficacia de las terapias regenerativas, lo que subraya la importancia de la nanotecnología en el desarrollo de tratamientos más efectivos y seguros.

A pesar de los avances significativos, la adopción generalizada de nanomateriales en la práctica clínica enfrenta varios desafíos, incluidos los altos costos de producción y la necesidad de mejorar la funcionalidad de los nanomateriales para su integración efectiva con los tejidos. La literatura revisada destaca la importancia de abordar estos desafíos, así como la necesidad de desarrollar estrategias específicas de funcionalización y recubrimientos antimicrobianos. Estos esfuerzos son cruciales para maximizar la biocompatibilidad y la efectividad de los implantes, lo que podría facilitar su uso en una variedad de aplicaciones clínicas.

La investigación en nanotecnología aplicada a la IT continúa evolucionando, con un enfoque creciente en la creación de nanomateriales que no solo mejoren las propiedades mecánicas de los andamios, sino que también respondan a estímulos específicos del entorno biológico. La colaboración entre diferentes disciplinas, como la biología, la ingeniería y la medicina, es esencial para superar las barreras actuales y fomentar la innovación en este campo. A medida que se desarrollen nuevas tecnologías y se realicen más estudios clínicos, se espera que la nanotecnología desempeñe un papel aún más crucial en la mejora de los resultados en la medicina regenerativa y en la atención quirúrgica.

Referencias

1. Rajendran AK, Kim HD, Kim JW, Bae JW, Hwang NS. Nanotechnology in tissue engineering and regenerative medicine. *Korean Journal of Chemical Engineering* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Sep 6];40(2):286–301. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11814-022-1363-1>
2. Ciganè U, Palevičius A, Janušas G. Review of nanomembranes: materials, fabrications and applications in tissue engineering (bone and skin) and drug delivery systems. *J Mater Sci* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Sep 6];56(24):13479–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10853-021-06164-x>

3. Rezaie J, Akbari A, Rahimkhoei V, Lighvani ZM, Jafari H. Halloysite nanotubes/carbohydrate-based hydrogels for biomedical applications: from drug delivery to tissue engineering. *Polymer Bulletin* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Sep 6];79(7):4497–513. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03784-w>
4. Bag J, Mukherjee S, Karati D. Recent advancement of nanostructured materials: a compatible therapy of tissue engineering and drug delivery system. *Polymer Bulletin* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Sep 6];81(7):5679–702. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00289-023-04983-3>
5. Zhang W, Hou Y, Yin S, Miao Q, Lee K, Zhou X, et al. Advanced gene nanocarriers/scaffolds in nonviral-mediated delivery system for tissue regeneration and repair. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Sep 6];22(1):1–25. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02580-8>
6. Farag MM. Recent trends on biomaterials for tissue regeneration applications: review. *J Mater Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Sep 6];58(2):527–58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10853-022-08102-x>
7. Goldberg LA, Zomer HD, McFetridge C, McFetridge PS. Silica nanoparticles enhance the cyto- and hemocompatibility of a multilayered extracellular matrix scaffold for vascular tissue regeneration. *Biotechnol Lett* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Sep 6];46(2):249–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10529-023-03459-8>
8. Deepika B, Gopikrishna A, Girigoswami A, Banu MN, Girigoswami K. Applications of Nanoscaffolds in Tissue Engineering. *Curr Pharmacol Rep* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Sep 6];8(3):171–87. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40495-022-00284-x>
9. Yoshida YG, Yan S, Xu H, Yang J. Novel metal nanomaterials to promote angiogenesis in tissue regeneration. *Engineered Regeneration* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Sep 6];4(3):265–76. Available from: <https://sciencedirect.proxyusc.elogim.com/science/article/pii/S2666138123000300>
10. Chen Y, Li X. The utilization of carbon-based nanomaterials in bone tissue regeneration and engineering: Respective featured applications and future prospects. *Med Nov Technol Devices* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 6];16:1–16. Available from: <https://sciencedirect.proxyusc.elogim.com/science/article/pii/S2590093522000558>
11. Abdollahiyan P, Oroojalian F, Mokhtarzadeh A. The triad of nanotechnology, cell signalling, and scaffold implantation for the successful repair of damaged organs: An overview on soft-tissue engineering. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2021 Apr 10 [cited 2024 Sep 6];332:460–92. Available from: <https://sciencedirect.proxyusc.elogim.com/science/article/pii/S0168365921001115>
12. Cao Z, Bian Y, Hu T, Yang Y, Cui Z, Wang T, et al. Recent advances in two-dimensional nanomaterials for bone tissue engineering. *Journal of Materiomics* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Sep 6];9(5):930–58. Available from: <https://sciencedirect.proxyusc.elogim.com/science/article/pii/S2352847823000552>

13. Diwan H, Sah MK. Exploring the potential of keratin-based biomaterials in orthopedic tissue engineering: a comprehensive review. *Emergent Mater* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 6];6(5):1441–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42247-023-00545-5>
14. Bilal M, Batool S, Hussain Z, Niazi MBK, Liaqat U. A Comparative Study of Gelatin/HPMC/HA and Gel/HPMC/TCP Nanocomposites for Bone Tissue Regeneration. *J Polym Environ* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Sep 6];31(8):3381–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10924-023-02823-z>
15. Nazari S, Naeimi M, Rafienia M, Monajjemi M. Fabrication and Characterization of 3D Nanostructured Polycaprolactone-Gelatin/Nanohydroxyapatite-Nanoclay Scaffolds for Bone Tissue Regeneration. *J Polym Environ* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Sep 6];32(1):94–110. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10924-023-02966-z>
16. Zhang M, Xu F, Cao J, Dou Q, Wang J, Wang J, et al. Research advances of nanomaterials for the acceleration of fracture healing. *Bioact Mater* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Oct 7];31:368–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.08.016>
17. Fu M, Yang C, Sun G. Recent advances in immunomodulatory hydrogels biomaterials for bone tissue regeneration. *Mol Immunol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 9];163:48–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2023.09.010>
18. Fu W, Sun S, Cheng Y, Ma J, Hu Y, Yang Z, et al. Opportunities and challenges of nanomaterials in wound healing: Advances, mechanisms, and perspectives. *Chemical Engineering Journal* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Oct 7];495:1–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.153640>
19. Saiding Q, Qin D, An S, Patel DN, Khan MM, Kong N, et al. Therapeutic nucleic acids in regenerative medicine and tissue repair. *Nano Res* [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 7];1–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12274-024-6776-1>
20. Habibzadeh F, Sadraei SM, Mansoori R, Singh Chauhan NP, Sargazi G. Nanomaterials supported by polymers for tissue engineering applications: A review. *Heliyon* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];8(12):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12193>
21. Hulikal S, Teja BV, Mukherjee D. Thiolated eudragit/ β -cyclodextrin/centella asiatica nanomaterial for bone tissue engineering construct. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Oct 9];98:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105889>
22. Goldberg LA, Zomer HD, McFetridge C, McFetridge PS. Silica nanoparticles enhance interfacial self-adherence of a multi-layered extracellular matrix scaffold for vascular tissue regeneration. *Biotechnol Lett* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Sep 25];46(3):469–81. Available from: <https://springerlink.proxyusc.elogim.com/article/10.1007/s10529-024-03469-0>
23. Esfanddarani HM, Panigrahi M. Phytosynthesis of transition (Ni, Fe, Co, Cr, and Mn) metals and their oxide nanoparticles for biomedical applications: a review. *J Mater Sci* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Sep 25];59(24):10677–723. Available from: <https://springerlink.proxyusc.elogim.com/article/10.1007/s10853-024-09800-4>

24. Zhang X, Wang T, Zhang Z, Liu H, Li L, Wang A, et al. Electrical stimulation system based on electroactive biomaterials for bone tissue engineering. Vol. 68, *Materials Today*. Elsevier B.V.; 2023. p. 177–203.
25. Wang P, Wang Q, Wu D, Zhang Y, Kang S, Wang X, et al. Enhancing osteogenic bioactivities of coaxial electrospinning nano-scaffolds through incorporating iron oxide nanoparticles and icaritin for bone regeneration. *Nano Res* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Oct 9];17(7):6430–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12274-024-6656-8>
26. Fu L, Feng Q, Chen Y, Fu J, Zhou X, He C. Nanofibers for the Immunoregulation in Biomedical Applications. *Advanced Fiber Materials* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 25];4(6):1334–56. Available from: <https://springerlink.proxyusc.elogim.com/article/10.1007/s42765-022-00191-2>
27. Chen Y, Dong X, Shafiq M, Myles G, Radacsi N, Mo X. Recent Advancements on Three-Dimensional Electrospun Nanofiber Scaffolds for Tissue Engineering. *Advanced Fiber Materials* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Oct 9];4(5):959–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42765-022-00170-7>
28. Tabish TA, Crabtree MJ, Townley HE, Winyard PG, Lygate CA. Nitric Oxide Releasing Nanomaterials for Cardiovascular Applications. *JACC Basic Transl Sci* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Oct 7];9(5):691–709. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2023.07.017>
29. Fan Y, Yin A, Li Y, Gu Q, Zhou Y, Zhou J, et al. Fabrication of glycidyl methacrylate-modified silk fibroin/poly(L-lactic acid-co- ϵ -caprolactone)–polyethylene glycol diacrylate hybrid 3D nanofibrous scaffolds for tissue engineering. *Front Mater Sci* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Oct 9];17(2):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11706-023-0647-7>
30. Ahmadi E, Harirchi P, Zahedi P, Bakhshandeh B, Zolfagharian S, Khatibi A. Performance Evaluation of Poly (ϵ -Caprolactone)/Cellulose Acetate Nanofibrous Scaffold Containing Graphene Oxide used for Neural Tissue Regeneration Potentially. *Fibers and Polymers* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 9];24(7):2293–303. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12221-023-00231-7>
31. Bagheri L, Valizadeh H, Dindar-safa K, Zarghami N. Fabricating a robust POSS-PCL nanofiber scaffold for nesting of mesenchymal stem cells: potential application in bone tissue regeneration. *J Biol Eng* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];16(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13036-022-00317-5>
32. Firouzi A, Shahrtash SA, Kalavi S, Moliani A, Mousazadeh H, Rezai Seghin Sara M, et al. Fabrication and characterization of metformin-loaded PLGA/Collagen nanofibers for modulation of macrophage polarization for tissue engineering and regenerative medicine. *BMC Biotechnol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];23(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12896-023-00825-2>
33. Shineh G, Mobaraki M, Afzali E, Alakija F, Velisdeh ZJ, Mills DK. Antimicrobial Metal and Metal Oxide Nanoparticles in Bone Tissue Repair. *Biomedical Materials & Devices* [Internet]. 2024 Sep [cited 2024 Oct 9];2(2):918–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s44174-024-00159-3>
34. Sadeghzadeh H, Dianat-Moghadam H, Del Bakhshayesh AR, Mohammadnejad D, Mehdipour A. A review on the effect of nanocomposite scaffolds reinforced with magnetic nanoparticles in

- osteogenesis and healing of bone injuries. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 17];14(1):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03426-0>
35. Li T, Wang Y, Lei B. Photothermal-antibacterial bioactive noncrystalline nanosystem promotes infected wound tissue regeneration through thermo-ions activation. *Chemical Engineering Journal* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Oct 9];491:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.151799>
 36. Rafiq M, Rather AH, Khan RS, Wani TU, Khan HA, Alhomida AS, et al. Magnesium-reinforced Electrospun Synthetic-polymer Nanofibers Designed for Promoting Tissue Growth. *J Bionic Eng* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Oct 9];21(3):1412–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42235-024-00495-6>
 37. James J, Verma M, Sharma N. Nanotechnology-driven improvisation of red algae-derived carrageenan for industrial and bio-medical applications. *World J Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Sep 25];40(1):1–23. Available from: <https://springerlink.proxyusc.elogim.com/article/10.1007/s11274-023-03787-x>
 38. Kour K, Kumar R, Singh G, Singh G, Singh S, Sandhu K. Additive manufacturing of polylactic acid-based nanofibers composites for innovative scaffolding applications. *International Journal on Interactive Design and Manufacturing* [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 25];1–25. Available from: <https://springerlink.proxyusc.elogim.com/article/10.1007/s12008-023-01435-0>
 39. Kurian AG, Singh RK, Patel KD, Lee JH, Kim HW. Multifunctional GelMA platforms with nanomaterials for advanced tissue therapeutics. *Bioact Mater* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Oct 7];8:267–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.06.027>
 40. Kurian AG, Mandakhbayar N, Singh RK, Lee JH, Jin G, Kim HW. Multifunctional dendrimer@nanoceria engineered GelMA hydrogel accelerates bone regeneration through orchestrated cellular responses. *Mater Today Bio* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Oct 7];20:1–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100664>
 41. Lisboa ES, Serafim C, Santana W, dos Santos VLS, de Albuquerque-Junior RLC, Chaud M V., et al. Nanomaterials-combined methacrylated gelatin hydrogels (GelMA) for cardiac tissue constructs. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Oct 7];365:617–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.11.056>
 42. Jo HJ, Kang MS, Heo HJ, Jang HJ, Park R, Hong SW, et al. Skeletal muscle regeneration with 3D bioprinted hyaluronate/gelatin hydrogels incorporating MXene nanoparticles. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Oct 9];265:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130696>
 43. Shariati L, Esmaeili Y, Rahimmanesh I, Babolmorad S, Ziaei G, Hasan A, et al. Advances in nanobased platforms for cardiovascular diseases: Early diagnosis, imaging, treatment, and tissue engineering. *Environ Res* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 7];238:1–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116933>

44. Jiang Z, He J, Wang X, Zhu D, Li N, Ren L, et al. Nanomaterial-based cell sheet technology for regenerative medicine and tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Oct 7];217:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112661>
45. Fooladi S, Nematollahi MH, Irvani S. Nanophotocatalysts in biomedicine: Cancer therapeutic, tissue engineering, biosensing, and drug delivery applications. *Environ Res* [Internet]. 2023 Aug 15 [cited 2024 Oct 7];231:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116287>
46. Li N, Cui J, Chi M, Thieringer FM, Sharma N. Building a better bone: The synergy of 2D nanomaterials and 3D printing for bone tissue engineering. *Mater Des* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Oct 9];234:1–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.112362>
47. Pourhoseyni T, Naeimi F, Mehrazin M, Madadi M, Khonakdar HA. Biodegradable microfibrillar, electrospun hydroxyapatite nanoparticles/poly(glycerol sebacate)-co-poly(ϵ -caprolactone) nanocomposite scaffolds for tissue engineering applications. *Polymer Bulletin* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Oct 9];81(13):11499–515. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00289-024-05235-8>
48. Song YH, Seo JH. Reinforced levan-based electrospun nanofibers for application as adhesive scaffolds for tissue engineering. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Oct 9];29(2):329–38. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12257-024-00032-6>
49. Chen K, Li Y, Li Y, Tan Y, Liu Y, Pan W, et al. Stimuli-responsive electrospun nanofibers for drug delivery, cancer therapy, wound dressing, and tissue engineering. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];21(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01987-z>
50. Mosaad KE, Shoueir KR, Dewidar MM. Fabrication of Multifunctional Wound Dressing Composite Biomaterials Composed of Ag/Mg-Hydroxyapatite Doped Electrospun Poly (Vinyl Alcohol) Nanofibers for Skin Tissue Regeneration. *J Clust Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Oct 9];34(1):135–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10876-021-02195-1>
51. Hajishoreh NK, Mellatyar H, Kaamyabi S, Abasalizadeh F, Akbarzadeh A. Preparation and Evaluation of Polyurethane-Based Nanofibers for Controlled Release of Simvastatin for the Treatment of Cardiac Disorders. *Bionanoscience* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Oct 9];14(2):1687–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12668-024-01380-6>
52. Ramkumar S, Nivetha AS, Saravanan S, Harchana R, Sathyasri B, Sammeta N. Fabrication and characterization of nano-particle biomaterial scaffold for treating burn wounds. *J Mater Res* [Internet]. 2022 Dec 14 [cited 2024 Oct 9];37(23):4360–7. Available from: DOI:10.1557/s43578-022-00807-8
53. Mayeen A, Santhosh A, Joseph N, Jose J, Manoj A, Joseph S, et al. Flexible, electrospun boron nitride nanosheets (BNNS)/hydroxyapatite –PVDF nanofibers with superior piezoelectric/ferroelectric, biocompatible features for effective bone tissue regeneration. *J Alloys Compd* [Internet]. 2024 Oct 15 [cited 2024 Oct 9];1002:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2024.175111>

54. Elshabrawy HA, Moustafa HA, Yacoub MH, El-Sherbiny IM. Hydrogel advancements in vascular tissue regeneration: a comprehensive review and future prospects. *Emergent Mater* [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 9];1–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42247-024-00678-1>
55. Sharma G, George Joy J, Sharma AR, Kim JC. Accelerated full-thickness skin wound tissue regeneration by self-crosslinked chitosan hydrogel films reinforced by oxidized CNC-AgNPs stabilized Pickering emulsion for quercetin delivery. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];22(1):1–22. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02596-0>
56. John A, Shetty AM, Salian K, Sequeria SN, Sumukh PR, Sukmawati D, et al. Ceramic nanomaterials: Preparation and applications in osteoporosis and bone tissue regeneration. *J Mater Res* [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2024 Oct 9];38(17):4023–41. Available from: DOI:10.1557/s43578-023-01101-x
57. Adel M, Keyhanvar P, Zare I, Tavangari Z, Akbarzadeh A, Zahmatkeshan M. Nanodiamonds for tissue engineering and regeneration. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];90:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105130>