# Biomateriais e Medicina Regenerativa: o papel do I3Bs numa estratégia de sustentabilidade

Tiago H. Silva, Mariana Almeida, Daniela Peixoto, Emanuel M. Fernandes, Natália M. Alves e Rui L. Reis
Instituto de Investigação em Biomateriais, Biodegradáveis e Biomiméticos

## OS ALICERCES DA ATIVIDADE DO INSTITUTO I3BS

O Instituto de Investigação em Biomateriais, Biodegradáveis e Biomiméticos, I3Bs, é a mais recente Unidade Orgânica da Universidade do Minho, surgindo em março de 2018, tendo sido uma das primeiras Unidades Orgânicas de Investigação criada no âmbito do RJIES (2007) em Universidades públicas Portuguesas. No entanto, a sua história tem origem em 1999, com a criação do Grupo de Investigação 3B's, dedicado à investigação científica em biomateriais, engenharia de tecidos, medicina regenerativa e células estaminais. Nessa altura, um conjunto de jovens docentes e investigadores corporizava projetos de investigação em materiais poliméricos, cerâmicos e compósitos para aplicação biomédica, com aposta forte nas colaborações internacionais e multidisciplinares e olhando para a Natureza como fonte de inspiração para o seu desenvolvimento. A consolidação deste grupo de investigação como um dos principais atores da sua área científica a nível mundial e, do ponto de vista institucional, a evolução até Unidade Orgânica, demonstram o acerto dessa estratégia, que continua a governar a sua ação.

Posicionando-se na interface entre a Ciência e Engenharia de Materiais e as Ciências da Saúde, o I3Bs tem baseado a sua investigação na utilização de materiais de origem natural para o desenvolvimento de conceitos e aplicações em biomedicina, explorando não só as áreas referidas, mas também áreas emergentes que se entrecruzam com essas, como a nanomedicina, a medicina

personalizada e de precisão e os modelos *in vitro* de diversas doenças. O conhecimento e competências técnicas, entretanto adquiridas, permitiram-lhe também explorar outras áreas da biotecnologia, tendo sempre os biomateriais como âncora. Tendo sofrido atualizações ao longo dos anos, atualmente um biomaterial é definido como "um material planeado para assumir uma forma que pode direcionar, através de interações com sistemas vivos, o curso de um qualquer procedimento terapêutico ou de diagnóstico" (Xingdong et al). Em engenharia de tecidos, o *biomaterial* é um sistema de suporte tridimensional para a cultura de células, que se pretende *biodegradável* para *mimetizar* temporariamente a matriz extracelular, dando às células os estímulos para a geração de um novo tecido. Esses três aspetos caracterizam a designação do Grupo de Investigação e agora do Instituto que o incorpora: *Biomateriais, Biodegradáveis e Biomiméticos*.

Neste quase quarto de século de atividade, a aposta em materiais de origem natural, desde o amido aos biopolímeros marinhos, de polissacarídeos bacterianos a biocerâmicos, tem sido central na atividade do Instituto, tendo coordenado e participado em inúmeros projetos de investigação, desenvolvimento e inovação (I&D&I). Essas iniciativas, desenvolvidas em colaboração com parceiros de praticamente todo o mundo, têm contado com um elevado nível de financiamento público e privado, nacional e sobretudo internacional, que assume particular importância quando a sustentabilidade financeira das instituições de ensino superior (IES) é questionada. De facto, o financiamento das IES através de dotação do Orçamento de Estado é particularmente limitado no caso de instituições como a Universidade do Minho, não reconhecendo o aumento muito significativo do número de alunos e das atividades de criação de conhecimento e de interação com a comunidade ocorridas nos últimos anos, em resposta aos desafios que a Sociedade enfrenta. Torna-se assim, fundamental, a captação de financiamento de outras origens, nomeadamente através de processos altamente competitivos, ombreando com instituições de grande reputação e com acesso a outros recursos, num contexto em que o I3Bs tem sido feliz e contribuído para o prestígio que hoje é reconhecido à nossa Universidade do Minho.

Parece estranha esta referência financeira, mas pretende-se assinalar que a sustentabilidade tem um custo, que é necessário assumir e para o qual se tem de encontrar respostas. De facto, a segunda lei da Termodinâmica recorda-nos que a entropia aumenta naturalmente, pelo que contrapor essa desordem crescente implica um gasto de energia.

Surgiram assim os dezassete objetivos definidos pela Agenda 2030 das Nações Unidas para o Desenvolvimento Sustentável. O I3Bs desenhou e tem

implementado uma estratégia que procura contribuir para a sustentabilidade ambiental, económica e social, a vários níveis – na investigação, na inovação e na educação.

Um dos vetores em que o I3Bs tem desenvolvido I&D&I com impacto ambiental é na valorização de recursos naturais e seus subprodutos resultantes da exploração industrial desses recursos. Destaca-se, neste âmbito, o trabalho em prol da valorização biotecnológica de recursos biológicos marinhos pouco explorados e de subprodutos resultantes do processamento de pescado, nomeadamente pelo reconhecimento destes como importantes fontes de compostos e materiais com relevância biotecnológica. Assinala-se também o trabalho feito no desenvolvimento de novas aplicações e produtos em/com cortiça e seda.

Por outro lado, o I3Bs tem procurado ter impacto económico através da formação científica avançada nas suas áreas de atividade, que se traduz quer na geração de novo conhecimento, a base para a inovação, quer na formação dos recursos humanos necessários para a implementação dessa inovação. Para além disso, é também assinalável a divulgação da investigação científica não só junto da Academia e da comunidade especializada, mas também junto da sociedade civil. Procura-se contribuir para o aumento da literacia da sociedade, tornando evidente que a Ciência é um ativo, não só em situações de crise sanitária, como na recente pandemia da COVID-19 em que foi na Ciência que se procuraram as respostas terapêuticas, só possíveis porque houve investigação motivada pela curiosidade científica e não só pela aplicabilidade imediata. Procura-se também aproximar a Academia do tecido empresarial, sendo já vários os exemplos de projetos de colaboração com a indústria para a melhoria ou criação de novos produtos, processos e serviços, bem como a criação de novas empresas em resultado do trabalho gerado no seio do I3Bs.

Como objetivo último, o I3Bs desenvolve I&D&I com os seus parceiros para terem impacto nas pessoas, em particular na sua saúde. A mudança de paradigma no cuidado médico é o foco, procurando-se a implementação de uma verdadeira Medicina Regenerativa que consiga responder às atuais limitações das próteses e outros dispositivos médicos e da insuficiente disponibilidade de órgãos e tecidos, bem como de outras abordagens terapêuticas efetivamente eficazes para fazer face às consequências de doenças, acidentes e malformações genéticas. Procura-se o envelhecimento saudável e melhor qualidade de vida para todos. O caminho é longo, mas está a ser feito.

Nas próximas secções, procura-se desenvolver o contributo do I3Bs para a *(E)vidência Futura* do desenvolvimento sustentável da nossa sociedade.

## A UTILIZAÇÃO SUSTENTÁVEL DE RECURSOS NATURAIS

O I3Bs está fortemente envolvido na concretização do Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS) 14 (UN, 2015) que pretende conservar e usar de forma sustentável os oceanos, mares e os recursos marinhos, propondo a utilização destes recursos biológicos para produção de novos biomateriais. Para tal, tem explorado vários métodos de isolamento e processamento para o desenvolvimento de biomateriais de origem natural para aplicação nas áreas de saúde e bem-estar, estando assim alinhado também com o ODS 3, que visa garantir uma vida saudável e promover o bem-estar para todos.

A vida marinha ainda é relativamente pouco conhecida. Em 2011, a comunidade científica estimou que 91% das espécies que ocorrem no Oceano estão por descrever (Costello et al., 2010). A valorização destes recursos e os seus subprodutos permite e permitirá acrescentar valor à biodiversidade marinha e procurar utilizações inovadoras e mais sustentáveis.

Em particular, 75% dos produtos resultantes do processamento do pescado são descartados ou utilizados para alimentação animal e produção agrícola (Rustad et al., 2011). Atualmente, há uma tendência crescente no uso destes subprodutos para novos fins. Tecidos de peixe como barbatanas, espinhas e peles, e outros recursos, como carapaças de crustáceos, esponjas marinhas e macroalgas, podem ser usados para extrair macromoléculas como proteínas e polissacarídeos para a produção de biomateriais para fins biomédicos (Silva et al., 2012).

Por um lado, a especificidade das suas propriedades, como biodegradabilidade, biocompatibilidade, diversidade estrutural e riqueza em compostos bioativos são um atrativo para a área biomédica. Por outro lado, esta valorização tem um enorme interesse ambiental e económico pois permite o seu reaproveitamento e processamento para produtos com elevado valor, enquadrando-se assim na vertente da Economia Circular.

O I3Bs tem acompanhado esta evolução no aproveitamento destes recursos, destacando-se a produção de biomateriais para diferentes aplicações biomédicas. Sendo o colagénio a proteína mais abundante no organismo humano, tem-se procurado extrair este polímero de diversos subprodutos como pele de peixe e bexigas natatórias de bacalhau do Atlântico para a produção de biomateriais para tratamento de lesões da pele ou mesmo para fins cosméticos (Rodrigues et al., 2023) (Sousa et al., 2019) A extração de colagénio de origem marinha, demonstra ser uma boa fonte alternativa valorizando os subprodutos do pescado.

O envelhecimento, trauma ou patologias associadas ao tecido ósseo afetam a qualidade de vida de milhões de pessoas existindo, portanto, a necessidade de

potenciar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação, para um envelhecimento saudável. Assim, a regeneração deste tecido tem também sido extensivamente investigada. Neste âmbito, a utilização de materiais de origem marinha tem-se revelado uma oportunidade para o desenvolvimento de estruturas de suporte que, incorporando estes materiais, são capazes de iniciar o processo de regeneração do tecido ósseo (Diogo et al., 2022).

Procurando o desenvolvimento tecnológico e inovação na Região Norte, o I3Bs tem criado parcerias com equipas multidisciplinares de diferentes áreas do conhecimento, para estudar a diversidade marinha da região numa perspetiva de potenciar a exploração das populações naturais seguindo critérios ecologicamente e economicamente mais adequados. Assim, a grande variedade de polímeros e de compostos com diversas atividades como anti-tumoral e anti-inflamatória, produzidos por macroalgas das nossas praias, como por exemplo o fucoidan, um polissacarídeo extraído das algas castanhas recolhidas na praia de Aver-o-Mar, ou mesmo a diversidade de estrutura produzidas por esponjas marinhas encontradas a maiores profundidades, são o ponto de partida para explorar novas utilizações e potenciar o desenvolvimento de novos biomateriais com aplicações na Engenharia de Tecidos, Medicina Regenerativa e para tratamento de patologias como o Cancro (Martins et al., 2019; Oliveira et al., 2021; Reys et al., 2020).

Noutra perspetiva, o I3Bs procura no biomimetismo, que propõe desenvolver novas soluções técnicas inspiradas em processos e estruturas biológicas dos seres vivos, conhecimento que possa ser aplicado no aperfeiçoamento das propriedades dos biomateriais. Um dos exemplos que se destaca é a síntese de materiais adesivos inspirados nas proteínas que organismos marinhos como os mexilhões produzem para se fixarem às rochas. Estes materiais adesivos, entre outras razões, têm especial interesse pela sua elevada adesão em água ou fluídos biológicos e assim são um atrativo para serem estudados em maior detalhe (Vale et al., 2021).

Para além do foco em recursos biológicos marinhos, o I3Bs possui também uma área orientada para o desenvolvimento de materiais de matriz polimérica ou compósitos com o recurso à valorização de matérias-primas ou subprodutos de origem vegetal, como a cortiça e derivados, ou de outas fontes de origem lenhocelulósica. Procura-se a utilização dos seus constituintes de maior valor acrescentado, contribuindo para a redução do desperdício e potenciando o seu uso em detrimento dos atuais aditivos sintéticos no desenvolvimento de novos materiais. A combinação destes componentes de origem natural com as

propriedades de engenharia de outros materiais, nomeadamente de bioplásticos, visa a obtenção de soluções com propriedades melhoradas.

Constitui-se, assim, o motor de um modelo de inovação que pretende contribuir para a proteção ambiental através da valorização dos recursos naturais, bem como para a descarbonização e para os princípios de uma economia circular, com potencial impacto em diversas áreas de aplicação, incluindo o já referido setor da saúde. De facto, com os citados esforços de investigação pretende-se contribuir para a Inovação industrial através de colaborações com os diversos atores da cadeia de valor (ou rede de inovação, numa visão menos linear e mais colaborativa), procurando pontes entre o conhecimento gerado nas Universidades e a sua transferência para o Tecido Empresarial, promovendo assim a economia local e perspetivando uma projeção "além-fronteiras". Este aspeto será desenvolvido com mais detalhe na secção seguinte.

## INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO COMO ALICERCE DA PROSPERIDADE

Portugal está alinhado com a União Europeia, onde se pretende consolidar uma sociedade equitativa e próspera através de uma economia mais sustentável, eficiente na utilização dos recursos e competitiva, abrangendo os desafios climáticos e ambientais. De acordo com a Bioeconomia Sustentável procura-se transformar recursos biológicos renováveis em recursos de valor acrescentado valorizando economicamente o sector terciário através da criação de novas cadeias de valor. Este modelo socioeconómico tem como objetivo a implementação de economias regenerativas e distributivas, que permitam o desenvolvimento socioeconómico, respeitando os limites naturais dos ecossistemas terrestes e marinhos (Resolução do Conselho de Ministros n.º 31/2023; Plano de Ação Para a Bioeconomia Sustentável Horizonte 2025). O trabalho desenvolvido no I3Bs, vai ao encontro desta resolução, utilizando subprodutos como o quitosano, colagénio, alginato, seda, cortiça, entre outros, na produção de biomateriais para medicina regenerativa, promovendo a utilização eficiente de recursos naturais e impulsionando o desenvolvimento económico. Um exemplo é a obtenção dos casulos Bombyx mori, de onde é extraída a seda, que são fornecidos pela Associação Portuguesa de Pais e Amigos de Cidadãos com Deficiência Mental (APPACDM, Castelo Branco, Portugal) promovendo a economia local e inclusiva.

Estes subprodutos apresentam várias vantagens, como a disponibilidade abundante, diversidade de compostos bioativos e a possibilidade de contribuir para a sustentabilidade ambiental, pois são subprodutos que seriam descartados. A utilização de biomateriais biodegradáveis na regeneração de tecidos e

órgãos, cria novas oportunidades de negócios para as empresas que estão envolvidas na produção, extração, purificação e comercialização desses materiais, originando um crescimento económico e impulsionando a formação avançada de recursos humanos. O I3Bs destaca-se na área da engenharia de tecidos, medicina regenerativa e biomateriais, onde são exploradas estratégias para desenvolver novas abordagens terapêuticas. São estudados materiais biocompatíveis e biodegradáveis, como hidrogéis, polímeros e nanomateriais, para desenvolver sistemas de libertação de fármacos, *scaffolds* (estruturas tridimensionais), que fornecem suporte e direcionam o crescimento celular, combinado com células e fatores de crescimento para promover a regeneração de tecidos e implantes que possam melhorar a cicatrização de tecidos e a regeneração celular.

Assim, o I3Bs tem desempenhado o seu papel na sociedade para encontrar novas soluções terapêuticas sustentáveis, com o objetivo de melhorar a saúde e a qualidade de vida das pessoas.

## MEDICINA REGENERATIVA COMO NOVO PARADIGMA NA SAÚDE HUMANA

A medicina regenerativa representa um campo interdisciplinar da medicina que se dedica à substituição ou regeneração de células, tecidos e órgãos humanos com o objetivo de restaurar ou estabelecer o normal funcionamento. Nos últimos anos, o foco tem sido na regeneração e reconstrução de tecidos, como cartilagem, osso, pele, válvulas cardíacas, nervos e tendões, e muitos outros. Como já foi referido, o I3Bs dedica-se ao desenvolvimento de materiais degradáveis de origem natural como cascas de caranguejo, de lagosta, penas de lulas, esponjas marinhas, seda, cortiça, entre outros, para obter materiais únicos. Desta forma, tem contribuído significativamente para o avanço na investigação na área de engenharia de tecidos, biomateriais e medicina regenerativa e nesta secção vão ser referidos alguns exemplos ilustrativos.

Compostos derivados da cortiça mostraram ter propriedades antibacterianas contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. Estes compostos podem ser encapsulados em hidrogéis de alginato, obtendo-se assim biomateriais antibacterianos (Araújo et al., 2021)). Este tipo de compostos também revelou capacidade de controlar o desencadeamento e/ou progressão da doença de Alzheimer, contribuindo assim para o desenvolvimento de novas terapias para esta patologia (Araújo et al., 2020).

A tendinopatia é uma doença pouco compreendida para a qual o tratamento continua a ser um desafio. Materiais que incorporam nanocristais de

celulose têm sido estudados para aplicação na regeneração do tendão (Bakht et al., 2021). O conceito proposto é uma estratégia promissora para a fabricação automatizada de modelos de tendão que podem ser usados como ferramenta para o estudo da fisiologia do tendão, dos mecanismos de patogénese e para testar novos tratamentos para a tendinopatia.

A seda é um biopolímero natural, biocompatível com excelentes propriedades mecânicas e bioquímicas, aprovado pela FDA. Foram desenvolvidos filmes multifuncionais à base de seda de aranha funcionalizada com um peptídeo antimicrobiano (6mer-HNP1) mostrando ser um polímero inovador, sem fármacos, com propriedades antimicrobianas específicas para prevenir e/ou tratar infecções (Franco et al., 2018, 2022). A seda também foi usada para produzir hidrogéis injectáveis que podem ser usados como sistema de libertação de fármacos *in situ* (Pierantoni et al., 2021).

A utilização de subprodutos marinhos tem mostrado potencial nestas áreas devido às suas propriedades únicas e capacidade de promover a regeneração celular. Estes subprodutos podem fornecer componentes essenciais, como proteínas, polissacarídeos, minerais e outros compostos bioativos, que desempenham papéis importantes na cicatrização de feridas, crescimento celular e regeneração de tecidos. Vários trabalhos têm sido desenvolvidos, mostrando o potencial destes materiais. Foram desenvolvidas membranas bioadesivas a partir de biomateriais marinhos renováveis, nomeadamente quitosano e colagénio extraído de peles de peixe. O colagénio foi funcionalizado com grupos catecol para fornecer às membranas propriedades adesivas superiores em ambientes húmidos e misturado com quitosano para melhorar as propriedades mecânicas. Estas membranas mostraram serem viáveis e versáteis, podendo ser uma excelente alternativa para regeneração de tecidos moles (Correia et al., 2022).

A reparação da cartilagem após um trauma ou doença degenerativa, como a osteoartrite, é um grande desafio da medicina atual, devido à capacidade limitada de autoregeneração deste tipo de tecido. Para superar essas limitações, têm-se desenvolvido novos biomateriais que são utilizados como suporte e onde são cultivadas células estaminais, muitas vezes do próprio paciente, que depois são diferenciadas em determinados meios de cultura e enquanto esse biomaterial se vai degradando as células do próprio paciente vão regenerando o tecido que se pretende, restaurando as funcionalidades normais do tecido. Colagénio, quitosano e fucoidan, têm sido muito estudados devido à semelhança com as proteínas e polissacarídeos presentes na matriz extracelular, suportando a

capacidade de criar novos biomateriais que pode imitar a composição dos tecidos nativos (Carvalho et al., 2023).

A diabetes é uma doença metabólica crónica, caracterizado por níveis elevados de glicose e pode ser classificado como tipo I ou tipo II (dependente de insulina ou não dependente de insulina, respetivamente). Esta subida deve-se essencialmente a defeitos na ação normal da insulina e/ou à carência desta. A incidência está a crescer e atinge cerca de 13% da população adulta portuguesa. Estima-se que em todo o mundo existam cerca de 400 milhões de pessoas com diabetes, sendo que os números não param de aumentar. Foram produzidos hidrogéis de agarose/fucoidan, polissacarídeos marinhos derivados da parede celular de algas castanhas e vermelhas, respetivamente, para encapsular células pancreáticas como um potencial biomaterial para o tratamento da diabetes (Reys et al., 2023).

O desenvolvimento de um sistema de libertação controlado e direcionado usando nanopartículas de fucoidan/quitosano para transportar o fármaco Gemcitabina e funcionalizadas com anticorpo mostrou ser um sistema promissor para o cancro da mama ErbB-2 positivo (Oliveira et al, 2021). Este estudo, e outros estudos que têm sido efetuados na área do cancro, propõem abordagens alternativas aos tratamentos convencionais (quimioterapia e radioterapia), minimizando o impacto nas células saudáveis e com menores efeitos secundários.

As lesões cutâneas representam um desafio social e económico significativo, associado a uma necessidade contínua de tratamento, mas as soluções atualmente disponíveis têm mostrado limitações na capacidade de promover diretamente a cicatrização. Com o intuito de encontrar sistemas que deem resposta a este problema, têm sido propostos diferentes hidrogéis baseados em polímeros naturais, como ácido hialurónico, para tratamento de lesões de pele (*e.g.,* Silva *et al.*) que mantêm a humidade para uma cicatrização ativa e que permitem modular a resposta inflamatória.

Estes exemplos pretenderam mostrar como os biomateriais de origem natural, obtidos de forma sustentável, podem ter aplicações inovadoras na engenharia de tecidos e medicina regenerativa. No entanto, os desafios no futuro continuam, focados na exploração mais eficiente de recursos marinhos e terrestres para garantir a sustentabilidade da produção deste tipo de biomateriais.

REFERÊNCIAS


Araújo, A. R., AraujÌjo, A. C., Reis, R. L., & Pires, R. A. (2021). Vescalagin and Castalagin Present Bactericidal Activity toward Methicillin-Resistant Bacteria. *ACS Biomaterials Science and Engineering, 7*(3), 1022–1030. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c01698

Araújo, A. R., Camero, S., Taboada, P., Reis, R. L., & Pires, R. A. (2020). Vescalagin and castalagin reduce the toxicity of amyloid-beta42 oligomers through the remodelling of its secondary structure. *Chemical Communications, 56*(21), 3187–3190. https://doi.org/10.1039/d0cc00192a

Bakht, S. M., Gomez-Florit, M., Lamers, T., Reis, R. L., Domingues, R. M. A., & Gomes, M. E. (2021). 3D Bioprinting of Miniaturized Tissues Embedded in Self-Assembled Nanoparticle-Based Fibrillar Platforms. *Advanced Functional Materials, 31*(46). https://doi.org/10.1002/adfm.202104245

Carvalho, D.N., Gelinsky, M., Williams, D.S., Mearns-Spragg, A., Reis, R.L., Silva, T.H., 2023. Marine collagen-chitosan-fucoidan/chondroitin sulfate cryo-biomaterials loaded with primary human cells envisaging cartilage tissue engineering. Int J Biol Macromol 241. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124510

Costello, M.J., Coll, M., Danovaro, R., Halpin, P., Ojaveer, H., Miloslavich, P., 2010. A Census of Marine Biodiversity Knowledge, Resources, and Future Challenges. PLoS One 5, 1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012110

Correia, C., Sousa, R. O., Vale, A. C., Peixoto, D., Silva, T. H., Reis, R. L., Pashkuleva, I., & Alves, N. M. (2022). Adhesive and biodegradable membranes made of sustainable catechol-functionalized marine collagen and chitosan. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 213. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112409

Diogo, G.S., Marques, C.F., Freitas-Ribeiro, S., Sotelo, C.G., Pérez-Martin, R.I., Pirraco, R.P., Reis, R.L., Silva, T.H., 2022. Mineralized collagen as a bioactive ink to support encapsulation of human adipose stem cells: A step towards the future of bone regeneration. Biomater. Adv. 133, 112600. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112600

Franco, A. R., Palma Kimmerling, E., Silva, C., Rodrigues, F. J., Leonor, I. B., Reis, R. L., & Kaplan, D. L. (2018). Silk-Based Antimicrobial Polymers as a New Platform to Design Drug-Free Materials to Impede Microbial Infections. *Macromolecular Bioscience, 18*(12). https://doi.org/10.1002/mabi.201800262

Franco, A. R., Pirraco, R., Fernandes, E. M., Rodrigues, F., Leonor, I. B., Kaplan, D. L., & Reis, R. L. (2022). Untangling the biological and inflammatory behavior of silk-like sutures In vivo. *Biomaterials, 290*. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121829

Martins, E., Rocha, M.S., Silva, T.H., Reis, R.L., 2019. Remarkable Body Architecture of Marine Sponges as Biomimetic Structure for Application in Tissue Engineering. Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8855-2_2

Oliveira, C., Gonçalves, C.S., Martins, E.P., Neves, N.M., Reis, R.L., Costa, B.M., Silva, T.H., Martins, A., 2021. Fucoidan/chitosan nanoparticles functionalized with anti-ErbB-2 target breast cancer cells and impair tumor growth in vivo. Int J Pharm 600. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120548

Pierantoni, L., Ribeiro, V. P., Costa, L., Pina, S., da Silva Morais, A., Silva-Correia, J., Kundu, S. C., Motta, A., Reis, R. L., & Oliveira, J. M. (2021). Horseradish Peroxidase-Crosslinked Calcium-Containing Silk Fibroin Hydrogels as Artificial Matrices for Bone Cancer Research. *Macromolecular Bioscience, 21*(4). https://doi.org/10.1002/mabi.202000425

Reys, L.L., Silva, S.S., Oliveira, C., Lopez Cebral, R., Neves, N.M., Martins, A., Oliveira, J.M., Silva, T.H., Reis, R.L., 2020. Marine origin Polysaccharides for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Encycl. Mar. Biotechnol. 2619–2650. https://doi.org/10.1002/9781119143802.ch118

Rodrigues, C. V, Sousa, R.O., Carvalho, A.C., Alves, A.L., Marques, C.F., Cerqueira, M.T., Reis, R.L., Silva, T.H., 2023. Potential of Atlantic Codfish (Gadus morhua) Skin Collagen for Skincare Biomaterials. Molecules 28. https://doi.org/10.3390/molecules28083394

Rustad, T., Storrø, I., Slizyte, R., 2011. Possibilities for the utilisation of marine by-products. Int. J. Food Sci. \& Technol. 46, 2001–2014. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2011.02736.x

Silva, T.H., Alves, A., Ferreira, B.M., Oliveira, J.M., Reys, L.L., Ferreira, R.J.F., Sousa, R.A., Silva, S.S., Mano, J.F., Reis, R.L., 2012. Materials of marine origin: a review on polymers and ceramics of biomedical interest. Int. Mater. Rev. 57, 276–306. https://doi.org/10.1179/1743280412y.0000000002

Silva, L.P., Santos, T.C., Rodrigues, D.B., Pirraco, R.P., Cerqueira, M.T., Reis, R.L., Correlo, V.M, Marques, A.P, 2017. Stem Cell-Containing Hyaluronic Acid-Based Spongy Hydrogels for Integrated Diabetic Wound Healing.J Inv Derm 137, 1541-1551. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.02.976

Sousa, R. O., Alves, A. L., Carvalho, D. N., Martins, E., Oliveira, C., Silva, T. H., & Reis, R. L. (2020). Acid and enzymatic extraction of collagen from Atlantic cod (Gadus Morhua) swim bladders envisaging health-related applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 31*(1), 20–37. https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1669313

UN, 2015. Transforming Our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution Adopted by the General Assembly on 25 September 2015, 42809, 1-13.

Vale, A.C., Pereira, P.R., Alves, N.M., 2021. Polymeric biomaterials inspired by marine mussel adhesive proteins. React. Funct. Polym. 159, 104802. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104802

Xingdong Zhang and David Williams (Eds.), Definitions of Biomaterials for the Twenty-First Century, 1st Edition, Elsevier Science, 2019, ISBN 9780128182925