

Nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit kroonisten haavojen hoidossa

Tella Tenkanen

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

8.5.2026

Turku

Koulutusohjelma, oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Tella Tenkanen

Otsikko: Nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit kroonisten haavojen hoidossa

Ohjaajat: FT, dosentti Terhi Heino, FM Karoliina Kajander

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: 8.5.2026

Krooniset haavat ovat merkittävä kliininen ja taloudellinen taakka terveydenhuollolle ja väestön ikääntyessä ja diabeteksen yleistyessä ongelman odotetaan kasvavan. Haavan kroonistumisen taustalla on monitekijäinen patofysiologia, joka koostuu haavan paranemiseen liittyvien solutoimintojen häiriöistä, pitkittyneestä tulehdusreaktiosta ja usein myös bakteeri-infektiosta.

Nykyiset hoitomenetelmät, kuten haavakääreet, kudoksen poistaminen ja antiseptiset tuotteet, keskittyvät pääasiassa haavaympäristön suojaamiseen, infektion hallintaan ja kosteustasapainon ylläpitämiseen. Nämä menetelmät eivät kuitenkaan kohdistu riittävässä määrin kroonisen haavan monimutkaiseen patofysiologiaan, jossa keskeistä on muun muassa heikentynyt verisuonituksen toiminta, solujen vanheneminen ja pitkittynyt tulehdusreaktio.

Kroonisten haavojen hoidossa biomateriaaleilla on pääasiassa pyritty suojaamaan kudosta ja tukemaan sen paranemista. Biomateriaalien kliinistä tehokkuutta on kuitenkin rajoittanut muun muassa bioaktiivisuuden puuttuminen ja vaikutusten epäspesifisyys. Nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit edustavat uutta lähestymistapaa kroonisten haavojen hoidossa. Niiden avulla haava-alueelle voidaan kuljettaa kohdennetusti erilaisia haavan paranemista edistäviä bioaktiivisia yhdisteitä, kuten kasvutekijöitä tai antimikrobisia aineita. Kohdennettumman vaikutuksen lisäksi nanorakenteet voivat suojata herkkiä biomolekyylejä elimistön hajotukselta ja samalla auttaa ennustamaan lääkeaineen vapautumista.

Nanoteknologiaan perustuvien biomateriaalien on eläinkokeissa osoitettu edistävän haavan paranemista tehokkaammin kuin vapaasti annostellut yhdisteet tai perinteiset passiiviset biomateriaalit. Kliininen näyttö niiden tehokkuudesta on kuitenkin vielä hyvin rajallista, sillä kliinistä tutkimusta ja käyttöä rajoittavat lähinnä turvallisuuteen, sääntelyyn ja kustannuksiin liittyvät haasteet. Nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit tarjoavat siis lupaavan keinon siirtyä passiivisesta haavan hoidosta kohti aktiivisempaa kudosregeneraatiota, mutta niiden kliininen käyttöönotto edellyttää yhä lisätutkimuksia.

Tutkielmassa tutustutaan aluksi kroonisten haavojen taustalla olevaan patofysiologiaan ja kliinisessä käytössä oleviin kroonisten haavojen hoitomenetelmiin, jonka jälkeen tutkielma käsittelee lyhyesti perinteisten biomateriaalien käyttöä haavanhoidossa. Tämän jälkeen tutkielmassa käydään läpi erilaisia kroonisen haavan hoitoon suunniteltuja nanoteknologiaan perustuvia biomateriaalityyppejä ja niiden käyttöä terapeuttisten aineiden kuljettajina.

Avainsanat: Krooninen haava, biomateriaalit, nanoteknologia, haavanhoito

LYHENNELUETTELO

CDNV	Solusta eristetty nanovesikkeli (<i>engl. Cell derived nanovesicle</i>)
FGF-2	Fibroblastikasvutekijä 2 (<i>engl. Fibroblast growth factor 2</i>)
miRNA	Mikro-RNA, lyhyt, ei koodaava RNA (<i>engl. Micro-RNA</i>)
PCL	Polykaprolaktoni (<i>engl. Polykaprolactone</i>)
PLGA	Polymaitohappo-ko-glykoli-happo (<i>engl. Polylactic-co-glycolic acid</i>)
siRNA	Pieni häiritsevä RNA (<i>engl. Small interfering ribonucleic acid</i>)
TNF- α	Tuumorinekroositekijä alfa (<i>engl. Tumor necrosis factor alpha</i>)
VEGF	Verisuonten endoteelin kasvutekijä (<i>engl. Vascular endothelial growth factor</i>)

Sisällysluettelo

1	Johdanto	6
2	Ihon biologia	7
2.1	Ihon rakenne	7
2.2	Haavan paraneminen	7
3	Kroonisen haavan patofysiologia	9
3.1	Solujen toiminnan häiriöt	9
3.2	Patogeeni-infektiot	9
4	Nykyiset kroonisten haavojen hoitomenetelmät	10
4.1	Kudoksen poistaminen	10
4.2	Ihosiirteet	10
4.3	Infektion hallinta	11
4.4	Haavakääreet	11
4.5	Painehoidot	11
4.6	Hoitomenetelmien rajoitteet	12
5	Biomateriaalit kroonisen haavan hoidossa	13
5.1	Biomateriaalien toivotut ominaisuudet	13
5.2	Kroonisten haavojen hoidossa käytetyt biomateriaalien tuotemuodot	14
5.3	Biomateriaalien kliiniset haasteet kroonisen haavan hoidossa	14
6	Nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit kroonisen haavan hoidossa	16
6.1	Tyypilliset nanorakenteet kroonisiin haavoihin suunnitelluissa biomateriaaleissa	17
6.1.1	Nanopartikkelit	17
6.1.2	Nanokuidut	18
6.1.3	Nanoluokan liposomit	19
6.2	Nanoteknologiat bioaktiivisten komponenttien kuljetuksessa	20
6.2.1	Kasvutekijöiden kuljetus	20
6.2.2	Antimikrobisten aineiden kuljetus	21
6.2.3	Nukleiinihappojen kuljetus	22

6.2.4 Pienmolekyylisten yhdisteiden kuljetus	22
6.3 Nanokokoluokan biologiset kuljettimet	23
6.4 Älykkäät nanomateriaalit	23
6.5 Nanoteknologioiden haasteet kliinisessä käytössä	24
6.5.1 Mahdolliset haittavaikutukset ja kliinisten kokeiden puute	24
6.5.2 Teollistaminen ja sääntely	24
6.5.3 Tuotannon korkea hinta	25
6.5.4 Mahdolliset ratkaisut haasteisiin	25
7 Johtopäätökset	26
Lähteet	28

1 Johdanto

Kroonisilla haavoilla tarkoitetaan haavoja, joiden paraneminen on viivästynyt (1). Krooniset haavat voidaan luokitella etiologian eli taustasyyn perusteella neljään eri alaluokkaan; valtimo-, paine-, laskimo- ja diabeettisiin haavoihin (2). Kroonisista haavoista kärsii maailmanlaajuisesti miljoonia ihmisiä ja vaiva koskettaa pääasiassa ikääntyneitä ja diabeetikkoja. Esiintyvyyden odotetaan kasvavan merkittävästi tulevaisuudessa, kun väestö ikääntyy ja diabetes yleistyy liikalihavuuden ohella (3,4). Tästä syystä kroonisia haavoja koskevaa ilmiötä voidaan kutsua hiljaiseksi epidemiaksi.

Sen lisäksi, että krooniset haavat haittaavat merkittävästi potilaiden elämänlaatua, niiden hoitokustannukset ovat merkittävä taloudellinen taakka kehittyneiden maiden terveydenhuollossa. Esimerkiksi vuonna 2022 haavanhoidon kustannukset ylittivät maailmanlaajuisesti 4 miljardia dollaria ja eurooppalaisten tutkimusten perusteella kustannukset kattoivat 3–5 % terveydenhuollon kokonaismenoista (3,5). Suurien kulujen taustalla on muun muassa nykyisten hoitomenetelmien tehottomuus. Nykyiset hoitomenetelmät edellyttävät usein toistuvia hoitokäyntejä, esimerkiksi sidosten säännöllisen vaihtamisen takia. Vaikeimmat tapaukset voivat myös tarvita kirurgista hoitoa tai jopa amputaatiota. Hoitomenetelmien riittämätön teho johtuu siitä, etteivät ne kykene kunnolla hoitamaan kroonistumisen taustalla olevia patofysiologisia tekijöitä, kuten solujen toimintahäiriöitä, bakteerien muodostamia antibioottiresistenttejä biofilmejä tai kudoksen kunnollisen verisuonituksen puuttumista (2,6).

Tämän vuoksi tutkijat ovat pyrkineet kehittämään tehokkaampia ratkaisuja kroonisten haavojen hoitamiseksi. Yhtenä potentiaalisena ratkaisuna pidetään nanoteknologiaan pohjautuvia biomateriaaleja. Niiden avulla haavan kroonistumisen taustalla olevia juurisyytä voitaisiin hoitaa kohdistetummin ja tehokkaammin. Nanorakenteet mahdollistavat muun muassa terapeuttisen aineen suojaamisen ja tehon säilymisen sekä hallitumman vapauttamisen, mikä johtaa mahdollisesti pienempiin haittavaikutuksiin ja parempaan tehoon (7).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tarkastella erilaisia nanoteknologiaan perustuvien biomateriaalien sovelluksia ja niiden mahdollisuuksia kroonisten haavojen hoidossa.

2 Ihon biologia

Iho on elimistön suurin elin ja sen yksi tärkeimmistä tehtävistä on kehon mekaaninen suojaaminen. Terve ja ehjä iho suojaa kehoa muun muassa iskuilta, UV-säteilyltä, kemikaaleilta ja mikrobeilta. Sen lisäksi, että iho suojaa elimistöä ulkoisilta haitoilta, se on myös yksi elimistön säätely- ja aistielimistä, joka mahdollistaa ympäristön ärsykkeiden havaitsemisen sekä niihin reagoimisen ja sopeutumisen. Näin ollen ihon hyvinvointi ja kunnollinen paraneminen ovat keskeisiä tekijöitä yksilön terveyden kannalta. (8)

2.1 Ihon rakenne

Iho koostuu kolmesta kerroksesta: orvaskedestä (epidermis), verinahasta (dermis) ja ihonalaiskerroksesta (subcutis). Ihon uloin kerros eli orvaskesi sisältää suurimmaksi osin vesiesteen muodostavia keratinosyyttejä. Orvaskeden alla oleva verinahka muodostuu pääosin fibroblasteista, kollageeni- ja elastiinisäikeistä sekä hiussuonista. Ihonalaiskerros koostuu löyhästä sidekudoksesta, rasvakudoksesta ja verisuonista. (8)

2.2 Haavan paraneminen

Ihon vaurioituessa alkaa nelivaiheinen haavanparanemisprosessi (kuva 1). Haavan kunnollinen paraneminen on yksilön kannalta tärkeää, sillä se muun muassa suojaa patogeeni-infektioilta ja ylläpitää elimistön sopivaa kosteustasapainoa. Paranemisen vaiheisiin kuuluu hemostaasi, tulehdus- eli inlammaatiovaihe, proliferaatiovaihe ja lopulta paraneminen päättyy kudoksen uudelleenmuotoutumiseen eli kypsymisvaiheeseen. (8)

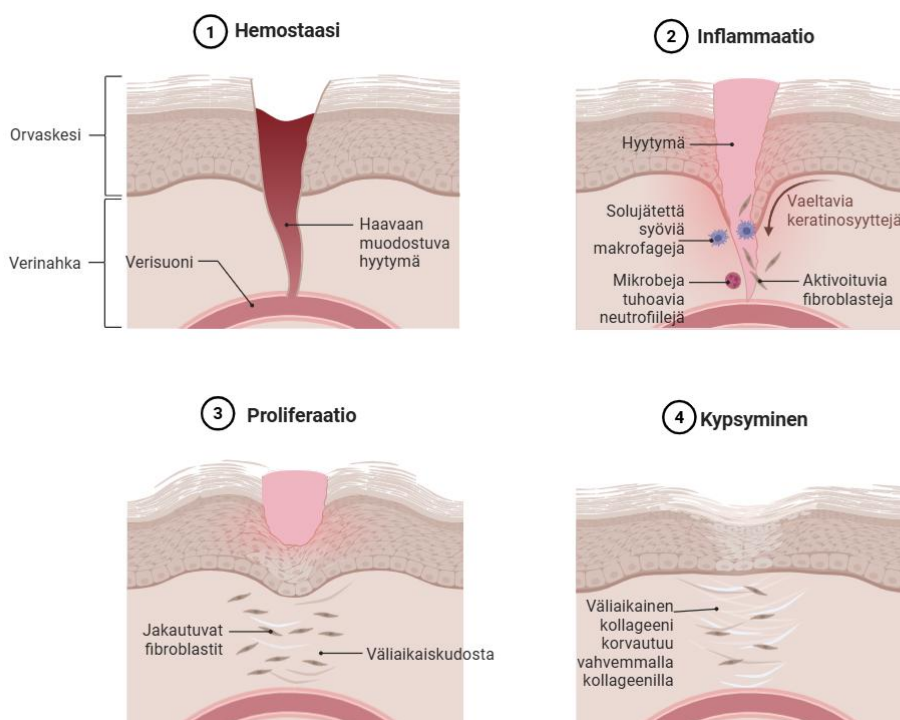
Välittömästi kudsvaurion jälkeen käynnistyy hemostaasivaihe, jonka tarkoituksena on verenvuodon tyrehtyminen. Tällöin verihiutaleet aktivoituvat ja muodostavat fibriiniverkon avulla hyytymän, joka suojaa haavaa väliaikaisesti. Muodostunut hyytymä suojaa haavaa mikrobeilta ja tarjoaa alustan tulehdussolujen ja myöhemmässä vaiheessa myös fibroblastien kiinnittymiselle (8). Vaurio saa aikaan myös alueen verisuonten supistumisen, mikä myös vähentää verenvuotoa (9).

Hemostaasia seuraa tulehdusvaihe, joka alkaa muutama tunti vaurion jälkeen ja kestää muutaman päivän. Vaiheen aikana neutrofiilit saapuvat ensimmäisinä vauriokohtaan ja osallistuvat mikrobien tuhoamiseen. Seuraavaksi monosyytit erilaistuvat haavassa makrofageiksi, jotka fagosytoivat solujätettä ja erittävät sytokiineja ja kasvutekijöitä. Nämä

viestimolekyylit käynnistävät kudoksen korjausprosessin aktivoimalla fibroblasteja ja keratinosyyttejä (8).

Tulehdussoluista vapautuvat viestiaineet käynnistävät paranemisprosessin kolmannen vaiheen eli proliferaatiovaiheen. Tällöin vaurioalueelle muodostuu uutta verisuonitusta sekä väliaikaista sidekudosta ja haava umpeutuu. Vaiheen aikana fibroblastit jakautuvat ja tuottavat soluväliainetta, joka koostuu muun muassa kollageenista ja proteoglykaaneista. Verisuonten muodostumista eli angiogeneesiä säätelevät kasvutekijät, kuten VEGF (*engl. vascular endothelial growth factor*), tehostavat uuden verisuonituksen muodostumista. Uusi verisuonitus mahdollistaa muodostuvan kudoksen ravinteiden ja hapen saannin. Samanaikaisesti keratinosyytit vaeltavat haavan reunoilta peittämään haavapohjan, mikä johtaa epitelisoitumiseen. Osa haava-alueen fibroblasteista erilaistuu myofibroblasteiksi, jotka supistavat haavaa ja edistävät haavan sulkeutumista. (8,10)

Haavan umpeuduttua alkaa paranemisprosessin viimeinen vaihe eli kypsyminen. Tänä aikana sidekudos muotoutuu uudelleen kestävämmäksi rakenteeksi. Vaiheen aikana tyypin 3 kollageeni korvautuu vahvemmallalla tyypin 1 kollageenilla. Samalla ylimääräiset solut poistuvat apoptoosin kautta ja alueelle muodostuu uusi pysyvämpi verisuonitus. Vaihe voi kestää kuukausista vuoteen. (8)



Kuva 1. Haavan paranemisen vaiheet. Kuva muokattu lähteestä BioRender.com (Wound healing template).

3 Kroonisen haavan patofysiologia

Haavan paranemisen vaiheet eivät kuitenkaan etene lineaarisesti vaiheesta seuraavaan, vaan ne ovat osittain päällekkäisiä. Joskus haavan paraneminen ei pääse etenemään seuraavaan vaiheeseen, jolloin haava kroonistuu. Kroonistuneen haavan taustalla on usein jokin haavaa ylläpitävä sisäinen tai ulkoinen tekijä, kuten ikääntyminen tai krooninen sairaus, joka häiritsee paranemisprosessin mekanismeja solutasolla (3,11). Paranemisprosessin häiriintymisen taustalla on monitekijäinen patofysiologia, jonka takana olevat mekanismit kytkeytyvät toisiinsa ja ylläpitävät haavan kroonistumista.

3.1 Solujen toiminnan häiriöt

Solujen vanheneminen on yksi keskeinen tekijä kroonisten haavojen kehittymisessä (11). Solujen vanheneminen muun muassa heikentää fibroblastien ja keratinosyyttien jakautumista ja vaellusta sekä vähentää niiden kollageenin tuotantoa. Kroonisissa haavoissa epiteelisolut tuottavat ylimäärin tai liian pitkään tulehdusta ylläpitäviä sytokiineja ja kudosta hajottavia proteaaseja. Proteaasien lisääntynyt aktiivisuus johtaa soluväliaineen epätasapainoon ja haavan paranemiseen osallistuvien kasvutekijöiden hajoamiseen. (12–16)

Kroonisille haavoille on tyypillistä myös pitkittynyt tulehdusreaktio, jolloin kudoksessa on ylimäärin neutrofiileja ja tulehduksellisia makrofageja. Tulehdusreaktio ylläpitää haavassa oksidatiivista stressiä ja estää paranemisprosessin etenemistä proliferaatiovaiheeseen. Tulehdusreaktion ja proteaasiaktiivisuuden seurauksena angiogeneesi heikkenee, mikä johtaa paikalliseen hypoksiaan eli vähentyneeseen hapensaantiin ja ravinteiden puutteeseen. Hypoksia ja ravinteiden puute myös hidastavat kudoksen uudistumista. (12,13,15,17)

3.2 Patogeeni-infektiot

Solujen toimintahäiriöiden lisäksi kroonisessa haavassa on usein myös jonkin bakteerin aiheuttama infektio. Bakteeri-infektiot ja niiden muodostamat biofilmit eli mikro-organismeista koostuvat antibioottiresistenttiä lisäävät kalvot ylläpitävät tulehdusvastetta. Tulehdusvaste lisää kudosta hajottavien entsyymien sekä happiradikaalien tuotantoa haavassa. Entsyymit ja happiradikaalit vaurioittavat sekä tervettä että vasta muodostuvaa kudosta ja estävät siten paranemisprosessin etenemistä. (18)

4 Nykyiset kroonisten haavojen hoitomenetelmät

Kroonisen haavan hoito on moniammatillinen prosessi, joka vaatii tiivistä yhteistyötä eri asiantuntijoiden välillä parhaan mahdollisen hoitotuloksen varmistamiseksi. Hoito perustuu aina haavan etiologian tunnistamiseen ja sen mukaisen hoitolinjan valintaan. Hoidoissa hyödynnetään erilaisia menetelmiä ihon korjausleikkauksista haavakääreisiin ja liuoksiin. Käytössä olevien hoitojen painopiste on usein haavan puhdistamisessa, kosteustasapainon ylläpitämisessä ja infektioiden ehkäisemisessä (6). Nämä menetelmät eivät kuitenkaan kohdista vaikutustaan merkittävästi kroonistumisen taustalla oleviin juurisyihin tai tue kudoksen uudelleenmuodostumista, minkä takia niistä saatava hyöty on joissain tapauksissa rajallinen.

4.1 Kudoksen poistaminen

Kuolleen kudoksen poistaminen on tällä hetkellä kroonisten haavojen ensisijainen hoito sen tehokkuuden ansiosta (19). Nekroottisen kudoksen poistaminen muun muassa parantaa solujen siirtymistä haava-alueelle, mikä edistää haavan paranemista. Useimmiten toimenpide tehdään kirurgisesti, mutta haavatyypistä riippuen myös entsyymaattinen, autolyttinen tai biologinen poisto ovat mahdollisia. Entsyymaattinen poisto tehdään kudosta pehmentäviä entsyymejä sisältävillä tuotteilla, kuten voiteilla tai geeleillä. Autolyttinen poisto perustuu potilaan omien kudosta hajottavien entsyymien toiminnan tehostamiseen. Entsyymien tehostuminen saadaan aikaan ylläpitämällä haavassa liiallista kosteutta haavakääreiden avulla. Biologinen poisto tehdään kudosta syövilä toukilla. Kudoksen poistoon käytettävä menetelmä valitaan huomioiden haavan fysiologia, potilaan immunologinen tila, anestesian mahdollisuus ja menetelmän miellyttävyys (6). Kirurginen toimenpide tehdään, jos haava on kookas, pitkään avoinna tai haavapohjassa on näkyvissä luu, nivel tai jänne (1). Ihonkorjausleikkauksiin kuuluu myös kudoksen kirurgisen poiston jälkeen usein tehtävät ihosiirteet.

4.2 Ihosiirteet

Ihosiirteiden käyttö kroonisten haavojen hoidossa on rajallista, koska onnistunut siirto vaatii ensisijaisesti haavapohjaan riittävän verisuonituksen, joka usein puuttuu kroonistuneesta haavasta. Lisäksi toimenpiteestä yleensä aiheutuu huomattava arpi luovutusalueelle, sillä siirteissä suositetaan potilaalta itseltään otettuja siirteitä. Toiselta henkilöltä tai eläinlajilta otettu siirre voi puolestaan altistaa hyljintäreaktiolle ja patogeenien siirtymiselle, mikä johtaa kivuliaaseen paranemiseen ja arpien muodostumiseen. (20)

4.3 Infektion hallinta

Kroonisten haavojen infektion hoitoon käytetään erilaisia antiseptisiä aineita ja antibiootteja. Antiseptiset aineet ovat usein pesuliuoksia tai esimerkiksi osana haavakääreitä. Infektion hallintaan tarkoitettut hoitotuotteet sisältävät yleensä antibiootteja tai muita antimikrobisia aineita kuten esimerkiksi hopeaa, polyheksametyleenä tai biguanidinia. Kroonisissa haavoissa esiintyvien biofilmien on kuitenkin havaittu heikentävän antibioottien tehoa ja suojaavan bakteereita antimikrobisilta aineilta, jonka takia nykyisten antimikrobisten tuotteiden hyödyt ovat melko rajalliset. (6)

4.4 Haavakääreet

Kääreitä käytetään infektiohallinnan lisäksi kosteustasapainon ylläpitoon sekä haavan mekaanisena tukena ja suojana. Kääretyypit voidaan luokitella viiteen eri ryhmään; kalvoihin, vaahtoihin, hydrokolloideihin, alginaatteihin ja hydrogeeleihin. Kääreiden vahvuudet ja heikkoudet vaihtelevat ryhmien välillä ja oikea kääre valitaan haavan märkimisen, kosteuden ja sijainnin mukaan, niin että saavutetaan sopiva ihon kosteustasapaino. Esimerkiksi kalvokääreet suojaavat haavaa hyvin bakteereilta ja mahdollistavat kaasujen vaihdon materiaalin läpi. Ne eivät kuitenkaan päästä liiallista kosteutta haihtumaan ja saattavat siksi jopa joissain tapauksissa vaurioittaa muodostuvaa epiteeliä. Vaahtokääre taas suojaa haavan pintaa ja myös poistaa liiallista nestettä hyvin, mutta voi jäädä haavaan kiinni, jos se pääsee kuivumaan. (6)

Vaikka käytössä olevat haavakääreet ovat helppokäyttöisiä ja edullisia, ne kuitenkin vaativat useita vaihtoja ja tarttuvat haavan pintaan aiheuttaen epämukavuutta. Tämän lisäksi useimpien haavakääreiden kyky hallita haavan kosteustasapainoa on yhä puutteellista. (6)

4.5 Painehoidot

Kroonisten haavojen hoidossa pyritään vaikuttamaan myös verenkiertoon ja kudokseen kohdistuvaan paineeseen. Erityisesti laskimoperäisten haavojen hoidossa käytetään kompressio- eli painehoitoa. Painehoidolla pyritään turvotuksen, laskimorefluksin eli laskimoveren takaisinvirtauksen ja tulehduksen vähentämiseen (21). Diabeettisissa haavoissa ja painehaavoissa sen sijaan alipainehoidolla on osoitettu olevan positiivinen vaikutus paranemiseen. Alipaineavusteisen hoidon on havaittu laskevan haavan turvotusta, stimuloivan

angiogeneesiä, pienentävän haavan kokoa, ylläpitävän kosteutta haavassa ja edistävän väliaikaisen kudoksen muodostumista. (6)

4.6 Hoitomenetelmien rajoitteet

Vaikka nykyiset hoitomenetelmät voivat tukea haavan paranemista, niiden teho on usein rajallinen kroonisen haavan monitekijäisessä patofysiologiassa. Käytössä olevat menetelmät eivät merkittävästi tue kudoksen uudelleenmuodostumista tai kohdistu kroonisen haavan taustalla oleviin syihin kuten solujen toimintahäiriöihin, angiogeneesin puuttumiseen tai krooniseen tulehdustilaan. Sen sijaan nykyiset hoidot keskittyvät lähinnä haavan ympäristön hallintaan (6). Kehitteillä olevat menetelmät pyrkivät nykyisiä menetelmiä parempaan hoitovasteeseen kohdistamalla vaikutuksiaan enemmän haavan kroonistumisen juurisyihin. Tehokkaampaan hoitovasteeseen pyritään hyödyntämällä esimerkiksi bioaktiivisia molekyylejä kuten kasvutekijöitä tai soluja, ihon korvikkeita ja biologisia matriiseja. (19,22)

5 Biomateriaalit kroonisen haavan hoidossa

Uusien haavahoito tekniikoiden suunnittelussa tavoitellaan aiempaa kohdennetumpia ja bioaktiivisempia ratkaisuja, joita pyritään kehittämään muun muassa erilaisten biomateriaalien avulla. Biomateriaali on synteettisestä tai luonnollisesta aineesta valmistettu tuote, joka korvaa tai hoitaa elävää kudosta siten, ettei se haittaa elävän kudoksen toimintaa (23). Ne voivat toimia sekä haavan mekaanisina suoja- ja tukirakenteina että biologisesti aktiivisina alustoina kudoksen paranemiselle.

Biomateriaalien valmistuksessa käytettyjä synteettisiä materiaaleja ovat esimerkiksi lasit, geelit, metallit, keraamiset aineet, polymeerit ja komposiitit (22,23). Synteettisiä materiaaleja, erityisesti polymeerejä, hyödynnetään jo haavan hoidon eri osa-alueilla. Synteettisiä materiaaleja käytetään esimerkiksi ompeleissa, lääkkeiden kuljetuksessa kohdekudokseen sekä kudoksien tukirakenteissa. Niiden vahvuuksia ovat niiden muokattavuus ja kestävyys. (22)

Luonnollisia materiaaleja valmistetaan esimerkiksi ihmisen tai eläimen luusta, rustosta tai ihosta. Myös muita eläinperäisiä materiaaleja, kuten kitiiniä ja kollageenia, käytetään biomateriaaleina, mutta haavan hoidossa kollageeni on käytetyin (22,23). Luonnollisten materiaalien vahvuus on niiden hyvä bioyhteensopivuus (23).

5.1 Biomateriaalien toivotut ominaisuudet

Haavan hoidossa käytettäviltä biomateriaaleilta vaaditaan tietynlaisia ominaisuuksia. Esimerkiksi materiaalin mekaanisen lujuuden tulee muistuttaa mahdollisimman paljon korvattavaa kudosta. Tämän lisäksi materiaalin tulee olla bioyhteensopiva, jolloin se voi olla vuorovaikutuksessa ympäröivän kudoksen kanssa aiheuttamatta haitallista immuunivastetta. (22)

Materiaaliin pyritään saamaan usein huokoinen rakenne, sillä se edistää solujen siirtymistä materiaalin sisään tai pinnalle, mahdollistaa ravinteiden ja hapen diffuusion sekä mahdollisten kuona-aineiden poiston materiaalin sisältä. Materiaalin tulisi olla myös biohajoava ja hajoamisen tulisi edetä regeneraation kanssa samaa vauhtia, sillä materiaalin tehtävä haavassa on väliaikainen. Tämän lisäksi muodostuvien hajoamistuotteiden tulisi olla vaarattomia. (22)

Biomateriaaleilta voidaan toivoa myös joissain tilanteissa bioaktiivisuutta. Bioaktiivisuus tarkoittaa sitä, että materiaali on suunniteltu vuorovaikuttamaan biologisen ympäristönsä eli ihon kanssa niin, että se indusoi elimistössä jotain tiettyä biologista vastetta (22). Vaikutukset

voivat olla haavanhoitoon liittyvissä sovelluksissa esimerkiksi antibakteerisia, anti-inflammatorisia tai hemostaattisia eli verenvuotoa vähentäviä (24). Bioaktiivisuus voi perustua myös materiaalin kykyyn toimia biologisesti aktiivisten yhdisteiden, kuten lääkeaineiden tai kasvutekijöiden, kuljetuksessa (22).

5.2 Kroonisten haavojen hoidossa käytetyt biomateriaalien tuotemuodot

Edellä mainittuihin ominaisuuksiin voidaan osittain vaikuttaa sillä, missä tuotemuodossa biomateriaalia käytetään. Haavanhoidossa käytettyjä tuotemuotoja ovat muun muassa kääreet, kalvot, vaahdot ja hydrogeelit. Muita tuotemuotoja ovat rakeet, huokoiset rakenteet, kuten sienet, sekä nanorakenteet (22). Haavakääreet ovat yksi yleisimmistä biomateriaalin tuotemuodoista haavanhoidossa, sillä ne toimivat nykyään sekä mekaanisena suojana että bioaktiivisia molekyyliä sisältävinä haavan paranemista edistävinä komponentteina (25). Kroonisten haavojen hoidossa käytetään myös paljon hydrogeelejä, koska niistä voidaan valmistaa sekä kiinteitä rakenteita että injektoitavia muotoja (26). Korkean vesipitoisuutensa ansiosta hydrogeeleillä on kyky säädellä haavan kosteustasapainoa ja jäljitellä pehmytkudosta. Lisäksi hydrogeelien polymeeriverkostot ovat funktionalisoitavissa esimerkiksi lääkeaineilla tai kasvutekijöillä, jolloin niiden terapeuttisia ominaisuuksia voidaan kohdistaa tiettyihin hoitotarkoituksiin (26,27). Vaahdot ja kalvoja käytetään lähinnä haavan mekaanisena suojana tai haavaeritteen hallinnassa erityisesti silloin, kun kaasujen läpäisevyys on tärkeää (6,28). Nanorakenteita, kuten nanopartikkeleita ja -vesikkeleitä, hyödynnetään edellä mainittujen biomateriaalien muokkaamisessa ja lääkeaineiden tai muiden komponenttien kuljetuksessa (22,25,27).

5.3 Biomateriaalien kliiniset haasteet kroonisen haavan hoidossa

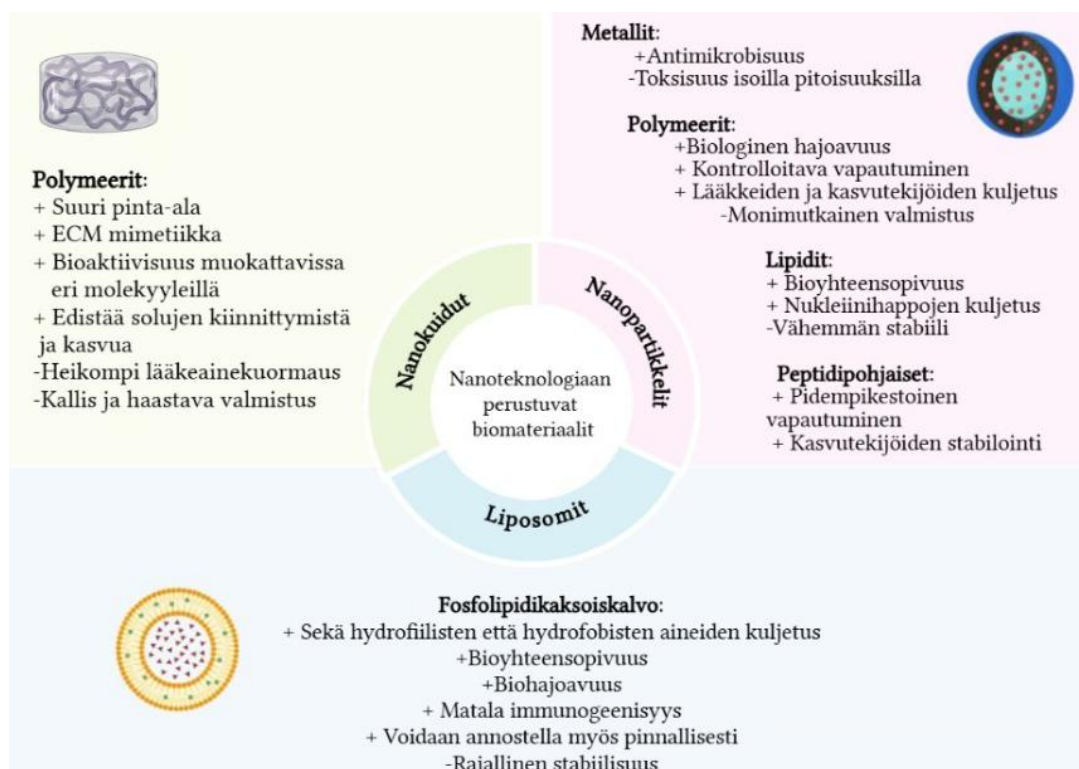
Vaikka biomateriaalit ovat jo edistäneet haavanhoitoa merkittävästi, niihin liittyy yhä paljon rajoituksia, jotka estävät niiden täyden potentiaalin hyödyntämisen kliinisessä käytössä. Suurimmat haasteet liittyvät muun muassa materiaalien heikkoon bioaktiivisuuteen ja haavan kunnollisen verisuonituksen puuttumiseen. Sen lisäksi, että heikosta verisuonituksesta johtuva hypoksia ja ravintoaineiden puute hidastaa kroonisen haavan paranemista, heikko verisuonitus myös hidastaa materiaalin integroitumista kudokseen ja heikentää materiaalin toimintaa. Perinteisillä biomateriaaleilla ei olla myöskään onnistuttu kuljettamaan haava-alueelle tehokkaasti kasvutekijöitä tai antimikrobisia partikkeleita, joilla näitä ongelmia voitaisiin mahdollisesti ratkaista. Biomolekyylien käytössä keskeisiä haasteita ovat olleet niiden

epästabiilisuus ja hallitsematon vapautuminen materiaalista. Lisäksi erilaisilla komponenteilla muokattujen biomateriaalien käyttöön liittyvästä turvallisuudesta ei ole vielä varmuutta. Myös immuunijärjestelmä voi aiheuttaa haasteita biomateriaalien kliinisessä käytössä, sillä materiaalien kanssa joskus esiintyvä vierasesinereaktio voi aiheuttaa voimakkaan tulehdusreaktion ja estää materiaalin integroitumisen kudokseen. (22)

Perinteiset biomateriaalit toimivat siis pääasiassa passiivisina rakenteina, jotka tukevat haavan paranemista, mutta ne eivät aktiivisesti ohjaa haavan patofysiologisia tekijöitä. Tämän vuoksi tutkimus on siirtynyt tarkastelemaan muun muassa nanorakenteita eli nanoteknologiaan perustuvia biomateriaaleja, jotka voivat mahdollistaa terapeuttisten molekyylien hallitumman ja kohdennetumman vapautumisen.

6 Nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit kroonisen haavan hoidossa

Perinteisten biomateriaalien tarjotessa rakenteellisen ja biologisen perustan muodostuvalle kudokselle, nanoteknologiat tähtäävät näiden materiaalien toiminnalliseen hienosäätöön. Nanoteknologisilla menetelmillä tarkoitetaan tekniikoita, jotka perustuvat nanoluokan eli halkaisijaltaan alle 100 nanometrin kokosiin rakenteisiin (29). Näitä rakenteita ovat muun muassa erilaiset partikkelit, kuidut ja liposomit, jotka sisällytetään johonkin kantajavalmisteeseen, kuten haavakääreeseen, voiteeseen tai implanttiiin. Nanoteknologiaan pohjautuvat biomateriaalit mahdollistavat fysikaalisten ja kemiallisten ominaisuuksiensa ansiosta erilaisten biomolekyylien kuten RNA:n, kasvutekijöiden ja antimikrobisten peptidien aiempaa tehokkaamman kuljetuksen, paremman kudospemebilitetin ja hallitun vapautumisen. Näiden ominaisuuksien ansiosta ne voivat vaikuttaa mahdollisesti jopa useisiin haavan paranemista estäviin tekijöihin sekä vähentää hoitokertoja ja kustannuksia (7). Haavan hoidossa hyödynnetyillä nanoluokan sovelluksilla on saavutettu tutkimuksissa esimerkiksi tehokkaampi biofilmejä hajottava vaikutus ja muita paikallisempia terapiavaikutuksia kuten tehostettua angiogeneesiä ja madallettua inflammaatiota. Nanoteknologiaan perustuvien biomateriaalien keskeisimpiä vahvuuksia ja rajoitteita on koottu kuvaan 2.



Kuva 2. Eri nanorakenteisiin perustuvien biomateriaalien vahvuudet ja rajoitteet. Kuva luotu sivustolla BioRender.com.

6.1 Tyypilliset nanorakenteet kroonisiin haavoihin suunnitelluissa biomateriaaleissa

6.1.1 Nanopartikkelit

Nanopartikkelit voidaan jakaa kahteen luokkaan: partikkeleihin, joilla on luontaisesti positiivinen vaikutus haavan paranemiseen ja partikkeleihin, jotka toimivat lääkeaineiden kuljettajina. Luontaisesti aktiivisilla partikkeleilla tarkoitetaan materiaaleja, joilla on niiden biologisten tai kemiallisten ominaisuuksiensa ansiosta kyky edistää luontaisesti haavan paranemista. Näiden partikkeleiden vahvuus on niiden suhteellisen vaivaton ja edullinen valmistus. Tällaisia partikkeleita ovat muun muassa hopea, kupari-, rauta- ja sinkkioksidit, joiden antibakteerinen vaikutus perustuu muun muassa happiradikaalien tuottoon. Lisäksi ne voivat tuhota bakteerisoluja vaurioittamalla bakteerien RNA:ta ja DNA:ta ja inaktivoimalla bakteereille välttämättömiä entsyymejä. Metallipohjaisten nanopartikkelien käyttö on kuitenkin rajallista, sillä korkeiden metallipitoisuuksien ja raskasmetallien on havaittu vaurioittavan myös ihmisen omia soluja. (7)

Hopeananopartikkeleita on hyödynnetty kroonisten haavojen hoidossa eniten niiden antimikrobisten, anti-inflammatoristen ominaisuuksien ja vähäisen toksisuuden vuoksi. Vaikka hopeametalli itsessään on varsin vaaratonta, siitä vapautuvat hopeaionit voivat kuitenkin lisätä oksidatiivista stressiä ja olla sen takia toksisia. Ionien vapautumista voidaan kuitenkin säädellä muokkaamalla hopeapartikkeleiden kokoa, muotoa, pitoisuuksia ja saostuneisuutta (7,30). Ionien vapautumista voidaan hallita myös liittämällä hopeapartikkelit osaksi jotain muuta materiaalia, kuten hydrogeeliä, kitosaania tai vaahtoa. Verrattuna perinteisiin hopeasidoksiin nanorakenteinen tuotemuoto mahdollistaa reaktiokykyisen hopean pienemmät kerta-annokset ja hallitun ionivapautumisen. (7)

Muita nanokokoisena hyödynnettyjä luontaisesti aktiivisia materiaaleja ovat esimerkiksi bioaktiiviset lasit ja hiilipohjaiset typpioksidit. Bioaktiiviset lasit edistävät kroonisen haavan paranemista lisäämällä angiogeenistä vastaavien kasvutekijöiden, kuten VEGF:n ja FGF-2:n (*engl. Fibroblast growth factor 2*), pitoisuuksia haavassa, kun taas typpioksidipitoiset partikkelit nostavat kroonisen haavan madaltunutta typpioksidipitoisuutta lähemmäs normaaleja olosuhteita ja siten vähentävät kroonisuutta ylläpitäviä tekijöitä. (7)

Yleisimmin käytetyt materiaalit lääkeaineiden nanopartikkelikuljetuksessa ovat polymeerit, polysakkaridit, peptidit ja lipidit. Polymeereistä, kuten polymaitohappo-ko-glykolihaposta (PLGA, *engl. Polylactic-co-glycolic acid*) valmistettuja nanopartikkeleita on jo käytetty

onnistuneesti jyräjämalleissa muun muassa insuliinin ja kasvutekijöiden kuten VEGF:n kuljetuksessa. Kasvutekijöitä sisältävien polymeeripartikkelien on havaittu muun muassa edistävän VEGF-kasvutekijän stabiilisuutta ja mahdollistavan hallitumman vapautumisen haava-alueella kun vapaasti annosteltu kasvutekijä (31).

Lipidinanopartikkelit ovat fysiologisista lipideistä, kuten fosfolipideistä tai lipidimolekyyleistä valmistettuja rakenteita, joten niiden tuotanto on turvallisempaa kuin esimerkiksi polymeeripartikkelien, sillä ne eivät vaadi samanlaisia toksisia liuottimia. Lipidirakenteen hajoamista ja siten myös lääkeaineen vapautumista partikkelista voidaan säädellä muokkaamalla lipidikuoren ionisoitumisastetta (7). Lipidinanopartikkeleita on hyödynnetty kroonisen haavan hoidossa esimerkiksi siRNA:n (*engl. Small interfering RNA*) kuljetuksessa (32). Myös joitain pienmolekyylejä, kuten oksidatiivista stressiä vähentävää deferokсамиinia, on onnistuttu kuljettamaan lipidinanopartikkeiden avulla (33).

Peptidipohjaisten nanopartikkeleiden keskeisiä etuja on niiden kyky suojata kuljetettavia molekyylejä proteolyysiltä sekä mahdollistaa terapeuttisten aineiden pitkävaikutteinen vapautuminen. Nämä ominaisuudet perustuvat peptidien hydrofiilisyyteen, biohajoavuuteen ja elektrostaattisiin vuorovaikutuksiin. Kasvutekijöiden kuljetuksessa peptidipohjaisten nanopartikkelien on osoitettu muun muassa pidentävän kuljetettavan molekyylin biologista aktiivisuutta ja lisäävän diabeettisten haavojen verisuonitusta enemmän kuin vapaasti annosteltu kasvutekijä (34).

6.1.2 Nanokuidut

Nanokuiduilla tarkoitetaan nanokokoluokan filamentteja, joita tuotetaan pääasiassa elektrokehruumenetelmällä (*engl. electrospinning*). Kuituja voidaan valmistaa sekä luonnollisista että synteettisistä materiaaleista. Elektrokehruulla tuotetun nanokuituverkon on osoitettu auttavan erityisesti haavan soluväliaineen tuotossa. Nanokuituverkon suuri pinta-ala-tilavuus suhde auttaa soluväliaineen tuotossa tarjoamalla soluille hyvän tarttumis- ja kasvualustan. Verkkomainen rakenne mahdollistaa samalla hyvän kaasujen vaihdon ja ravinteiden liikkeen materiaalin läpi, minkä vuoksi nanokuituja onkin hyödynnetty paljon haavakääreissä (35). Nanokuituja voidaan käyttää muun muassa metalli-ionien hallittuun vapauttamiseen, lääkeaineiden kuljetukseen ja mahdollisesti myös ihon korvikkeena. Toistaiseksi nanokuidut ovat toimineet tehokkaasti erityisesti biofilmien ja mikrobisten infektioiden torjunnassa (36).

Nanokuidut voivat koostua luonnonpolymeereistä, keinopolymeereistä tai polymeerisekoituksista. Nanokuitujen valmistuksessa yleisimmin käytettyjä luonnonpolymeerejä ovat polysakkaridit, kuten kitosaani ja hyaluronihappo sekä eri proteiinit kuten silkkifibroini ja kollageeni. Vaikka luonnon polymeerit ovat biohyteensopivia, niiden käyttöä kuitujen valmistuksessa rajoittaa kuitenkin niiden liian nopea biohajoavuus sekä materiaalien välillä esiintyvä laadun vaihtelu ja hauraus. Myös polymeeriketjujen viskositeetistä kertovan kriittisen lomittumiskonsentraation (*engl. Critical chain entanglement concentration*) korkea arvo luonnon polymeereillä vaikeuttaa niiden elektrokehruuta. Näistä syistä luonnon polymeerit yhdistetään usein osaksi jotain synteettistä polymeeriä. Toisaalta esimerkiksi gelatiinin biologisia ominaisuuksia on voitu parannella synteettisten polymeerien lisäämisen sijaan myös ristsidonnalla, antimikrobisilla aineilla ja kasvutekijöillä. Eräiden *in vivo* -tutkimusten mukaan tällaiset gelatiinin hybridinanokuidut ovat muun muassa tehostaneet angiogeneesiä, epitelisoitumista ja kollageenin muodostusta enemmän kuin pelkkää gelatiinia sisältävät tukirakenteet. (35,37,38)

Synteettiset polymeerit ovat luonnon polymeerejä helpommin muokattavissa eri käyttökohteisiin. Synteettiset polymeerit antavat nanokuiduille mekaanista lujuutta, minkä lisäksi niiden hajoamista kudoksessa on helpompi säädellä. Synteettisiä polymeerikuituja valmistetaan usein polyestereistä kuten polykaprolaktonista (PCL, *engl. polycaprolactone*) ja PLGA:sta tai hydrofiilistä polymeereistä kuten polyetyleeniglykolista. Polyesterit ovat käytetyin materiaali synteettisten nanokuitujen valmistuksessa, koska ne ovat biohajoavia ja biohyteensopivia. Esimerkiksi PCL-kuitujen bioaktiivisuutta voidaan lisätä haavan paranemista edistävillä kasvutekijöillä tai pienmolekyyleillä (39). Hydrofiiliset polymeerit puolestaan muistuttavat paljon luontaista soluväliainetta ja ylläpitävät hyvin kosteutta haavassa. Niiden toimintaa on yritetty parantaa muun muassa hopeanitraatilla, jonka on todettu sekä *in vivo* että *in vitro* -tutkimuksissa estävän bakteerien toimintaa ja näin edistävän haavan paranemista. (40)

6.1.3 Nanoluokan liposomit

Liposomit ovat lipidikaksoiskalvosta koostuvia pieniä keinotekoisia vesikkeleitä, jotka valmistetaan yleensä fosfolipideistä tai kolesterolista (7). Ne ovat biohyteensopivia ja biohajoavia, minkä lisäksi ne voivat toimia sekä hydrofobisten että hydrofiilisten aineiden kantajina. Liposomit ovat yksi yleisemmin käytetyistä nanokantajista, koska niiden liukenemisnopeutta voidaan säädellä. Tämä ominaisuus mahdollistaa lääkeaineen vapautumisnopeuden säätelyn ja siten ennustettavamman vapautumisen (41). Liposomien

avulla haava-alueelle voidaan kuljettaa kasvutekijöitä, tulehdusta ylläpitäviä tekijöitä hiljentyviä nukleiinihappoja sekä bakteereja tappavia viruksia eli bakteriofageja (42).

Liposomien keskeinen etu perustuu niiden kykyyn läpäistä ihoa. Luonnollinen kyky tunkeutua ihoon mahdollistaa tietyissä tapauksissa annostelun ihon pinnalle injektion sijaan. Liposomien imeytymistä kudokseen säädellään muokkaamalla lipidikalvon ionisoitumisastetta. Positiivisesti varautuneet liposomit vuorovaikuttavat varauksensa avulla solukalvon kanssa. Vuorovaikutus solukalvon kanssa tehostaa liposomien endosytoosia soluun ja mahdollistaa vaikuttavan aineen vapautumisen vasta kohdesolun sisällä. (7,41)

6.2 Nanoteknologiat bioaktiivisten komponenttien kuljetuksessa

Nanorakenteista koostuvien biomateriaalien merkittävä etu liittyy niiden kykyyn suojata ja kuljettaa herkästi hajoavia bioaktiivisia molekyyliä haava-alueelle. Kroonisten haavojen hoitoon keskittyvissä tutkimuksissa bioaktiivisia molekyyliä on kuljetettu paikallisesti annosteltavissa nanorakenteissa. Haava-alueelle on onnistuttu viemään muun muassa kasvutekijöitä, nukleiinihappoja, antimikrobisia molekyyliä sekä muita pienmolekyyliä.

6.2.1 Kasvutekijöiden kuljetus

Kroonisen haavan matalaa kasvutekijäpitoisuutta on pyritty kompensoimaan lisäämällä kasvutekijöiden määrää paikallisesti haava-alueella. Haava-alueen kasvutekijäpitoisuutta on pyritty kasvattamaan muun muassa kasvutekijää sisältävien nanopartikkeleiden avulla. Kasvutekijöiden lisäämisellä on tavoiteltu tehokkaampaa angiogeneesiä, fibroblastien normaalin toiminnan palautumista ja nopeampaa epitelisoitumista. Vaikka kasvutekijöillä on jo aiemmin saatu lupaavia tuloksia solu- ja eläinkokeissa, niiden kliinistä käyttöä rajoittavat niiden nopea hajoaminen elimistössä ja huono läpäisevyys kudokseen. Näiden rajoitteiden vuoksi perinteisissä annostelumuodoissa kuten voiteissa ja geeleissä tulee käyttää suuria pitoisuuksia ja niitä tulee lisätä toistuvasti, mikä kasvattaa kustannuksia ja mahdollisia haittavaikutuksia. (7)

Nanoteknologisia ratkaisuja, kuten nanopartikkeleita ja nanokuituja, on hyödynnetty erityisesti kasvutekijöiden suojaamisessa, hallitussa vapautumisessa ja paikallisemmassa annostelussa. Esimerkiksi VEGF:ää kuljettavien nanorakenteiden on osoitettu eläinmalleissa lisäävän tehokkaammin angiogeneesiä, kollageenin muodostusta ja epitelisoitumista kuin vapaana annostellun VEGF:n (31,43). Samankaltaisia tuloksia on raportoitu myös FGF:ää ja verihitaleiden kasvutekijää (*engl. Platelet-derived growth factor*) vapauttavilla

nanomateriaaleilla. Näiden materiaalien on osoitettu lisäävän tehokkaammin fibroblastien jakautumista, soluväliaineen muodostusta ja haavan sulkeutumista vapaisiin kasvutekijöihin verrattuna. Edellä mainituissa tutkimuksissa nanomateriaaliin yhdistetyn kasvutekijän pitoisuus säilyi haava-alueella pidempään ja noudatti tasaisempaa vapautumiskinetiikkaa kuin verrokeissa (43,44). Tämän menetelmän kliininen näyttö on kuitenkin toistaiseksi rajallista ja haasteita liittyy muun muassa korkeisiin valmistuskustannuksiin sekä mahdollisiin ei-toivottuihin vaikutuksiin, kuten kudoksen liialliseen arpeutumiseen tai sen epätarkoituksenmukaiseen kasvuun (7,45,46).

6.2.2 Antimikrobisten aineiden kuljetus

Biofilmit ja pitkittynyt bakteeritulehdus ovat keskeisiä kroonisen haavan paranemista estäviä tekijöitä, minkä takia antimikrobisille vaikutuksille ja tulehduksen sekä bakteeri-infektioiden hallinnalle on suuri tarve (47). Nanorakenteet voivat tehostaa antimikrobisten aineiden paikallista vaikutusta muun muassa parantamalla niiden tunkeutumista biofilmiin ja kontrolloimalla aineiden vapautumista biofilmin sisällä.

Metalli-ioneihin perustuvia nanomateriaaleja on tutkittu paljon kroonisten haavojen hoidossa ja osalla metalli-ioneista on havaittu antimikrobisten ominaisuuksien lisäksi myös muita haavan paranemista edistäviä vaikutuksia. Esimerkiksi hopeaa sisältävien nanorakenteiden on todettu vähentävän bakteerikuormaa sekä edistävän fibroblastien erilaistumista ja keratinosyyttien jakautumista (48). Kulta- ja muiden metallin nanopartikkelien yhdistäminen materiaaleihin, kuten kitosaaniin, on puolestaan liitetty tehokkaampaan haavan sulkeutumiseen, lisääntyneeseen verisuonitukseen ja vähentyneeseen tulehdusvasteeseen eläinmalleissa (49,50).

Muita tutkittuja antimikrobisia komponentteja metalli-ionien ohella ovat esimerkiksi antimikrobiset peptidit ja bakteriofagit (42,51,52). Antimikrobisilla peptideillä, kuten LL37:llä, on bakteereja tuhoavan vaikutuksen lisäksi immunomodulatorisia ominaisuuksia, joiden avulla ne voivat myös säädellä kroonisen haavan inflammaatiota. Peptideihin yhdistetyt nanopartikkelit ovat eläin- ja solumalleissa osoittaneet sekä tehokkaampaa antimikrobista vaikutusta että angiogeneesiä ja epitelisoitumista kuin vapaasti annostellut peptidit (51,52). Antimikrobisissa sovelluksissa nanoteknologioiden keskeinen etu onkin mahdollisuus yhdistää samaan rakenteeseen sekä infektion hallinta että kudoksen uudelleenmuodostusta tukevat ominaisuudet.

6.2.3 Nukleiinihappojen kuljetus

Kroonisen haavan patofysiologisiin mekanismeihin voidaan mahdollisesti vaikuttaa myös geenien ilmentymisen säätelyllä. Geenien ilmentymisen tasoja säädellään muun muassa mikro-RNA-molekyylien eli miRNA:n tai siRNA:n avulla. MiRNAt ovat pieniä endogeenisiä ei-koodaavia RNA-molekyylejä, jotka osallistuvat haavan paranemiseen säätelemällä paranemiseen tai paranemisen estoon liittyvien geenien aktiivisuutta. Niiden toiminta perustuu näiden geenien lähetti-RNA:n toiminnan säätelyyn ja sitä kautta esimerkiksi angiogeneesin säätelyyn (53). SiRNAt mahdollistavat kohdegeenien spesifisen hiljentämisen. Esimerkiksi TNF- α :aa (*engl. Tumor necrosis factor alpha*) hiljentävien siRNA-molekyylien kuljettaminen haava-alueelle lipidinanopartikkeleiden avulla on osoitettu vähentävän tulehdusta ja edistävän epiteelisolujen vaellusta eläinmalleissa (32). Myös muihin paranemista estäviin molekyyleihin on pyritty vaikuttamaan käyttämällä siRNA-molekyylejä. Tutkimuksissa käytettyjen siRNA-molekyylien on raportoitu nopeuttavan haavan sulkeutumista diabeettisissa eläinmalleissa, mutta niiden käyttöä rajoittaa kuitenkin niiden epävakaus ja mahdollinen immunogeenisyys (50).

6.2.4 Pienmolekyylisten yhdisteiden kuljetus

Nanoteknologioita on sovellettu myös pienmolekyylisten yhdisteiden, kuten antioksidanttien ja hypoksiaa säätelevien aineiden annosteluun haava-alueelle. Tällaisten molekyylien haasteena on usein huono liukoisuus, nopea poistuminen elimistöstä tai riittämätön paikallisesti saavutettava pitoisuus haava-alueella.

Esimerkiksi kurkumiinia sisältävien nanokuiturakenteiden on eläinmalleissa raportoitu nopeuttavan haavan sulkeutumista, lisäävän fibroblastien jakautumista, kollageenin muodostusta ja angiogeneesiä sekä vähentävän bakteerikuormaa (39). Samoin deferoksamiinia sisältävien lipidinanopartikkelien on osoitettu edistävän verisuonten muodostumista ja kollageenin järjestäytymistä tehokkaammin kuin vapaasti annostellun yhdisteen (33). Näissä sovelluksissa nanorakenteet parantavat erityisesti pienmolekyyliyhdisteiden liukoisuutta ja mahdollistavat yhdisteiden hallitun vapautumisen, mikä lisää kyseisten yhdisteiden biologista hyötyosuutta haava-alueella.

6.3 Nanokokoluokan biologiset kuljettimet

Kantasoluista eristettyjä nanovesikkeleitä (CDNV, *engl. Cell-derived nanovesicles*) ja solunulkoisia vesikkeleitä voidaan käyttää paikallisesti annosteltavina nanokokoluokan biologisina kuljettimina. Vesikkelit ovat solujen erittämiä kalvorakenteita, jotka sisältävät biologisesti aktiivisia tekijöitä, joiden avulla voidaan säädellä haavan paranemiseen liittyvien solujen toimintaa. Biologisesti aktiivinen tekijä voi olla esimerkiksi nukleiinihappo tai haavan paranemiseen osallistuva proteiini. (54)

Kantasoluista eristettyjen nanovesikkeliä on havaittu vaikuttavan myönteisesti useisiin haavan paranemisen vaiheisiin. Niiden on todettu säätelevän eri signalointireittien välityksellä tulehdusta, edistävän angiogeneesiä, parantavan fibroblastien ja keratinosyyttien toimintaa sekä tehostavan soluväliaineen uudelleenmuodostumista. Tällaisia reittejä ovat esimerkiksi Tollin kaltaisen reseptorin välittämä tumatekijä kappa B:n, signaalivälittäjien, transkriptioaktivaattoreiden ja proteiinikinaasi B:n muodostama reitti, joka esimerkiksi ohjaa haavan makrofageja tulehdusta hillitseviksi. (55–57)

CDNV:t ovat osoittautuneet lupaavaksi kroonisten haavojen hoitomuodoksi, koska niiden on havaittu saavan aikaan samanlaisia kudoksen uusiutumista edistäviä terapeutisia vaikutuksia haavassa kuin aiemmin tutkitut kantasoluterapiat, mutta ilman varsinaisia solusiirtoja. CDNV:t voivat siis vähentää varsinaisiin kantasoluterapioihin liittyviä riskejä, kuten kohonnutta syöpäriskiä. Kliininen näyttö soluista peräisin olevien nanovesikkeliä tehokkuudesta on kuitenkin yhä rajallista ja vaatii laajempia tutkimuksia. (54)

6.4 Älykkäät nanomateriaalit

Älykkäät nanomateriaalit tarkoittavat nanoteknologiaan pohjautuvia biomateriaaleja, jotka aktivoituvat jonkin ympäristön olosuhteen, kuten lämpötilan tai pH:n muutoksen, vaikutuksesta. Niiden avulla voidaan kohdentaa edellä kuvattujen kuljetusjärjestelmien toimintaa mukauttamalla terapeutin aineen vapautumista haavan mikroympäristön mukaan. Kroonisten haavojen hoidossa älykkäät nanomateriaalit voidaan suunnitella siten, että terapeutin aine vapautuu nanorakenteesta vasta materiaalin altistuessa tietylle krooniseen haavaan liittyvälle patologiselle tekijälle. Tällaisia toiminnan aktivoivia tekijöitä voivat olla esimerkiksi matala pH, kohonnut happiradikaalipitoisuus tai bakteerien aineenvaihdunnan tuotteet ja toksiinit. Säädellyn aktivoitumisen ansiosta terapeutin aineen paikallinen teho mahdollisesti parane ja tarpeeton systeeminen altistus vähenee. (36)

Prekliinisissä malleissa älykkäät nanomateriaalit ovat vähentäneet bakteerikuormaa, hillinneet liiallista tulehdusvastetta ja edistäneet angiogeneesiä tehokkaammin kuin vastaavat ei-reaktiiviset järjestelmät (51,58,59). Älykkäät nanomateriaalit tarjoavatkin entistä kohdennetumman ratkaisun kroonisten haavojen hoitoon, sillä ne yhdistävät infektioiden hallinnan ja kudosten regeneraation tukemisen samaan itseohjautuvaan rakenteeseen.

6.5 Nanoteknologioiden haasteet kliinisessä käytössä

6.5.1 Mahdolliset haittavaikutukset ja kliinisten kokeiden puute

Menetelmien kehittyessä huimaa vauhtia ei nanomateriaalien terveydellisten haittavaikutusten tutkiminen ole pysynyt niiden materiaali- ja tuotekehityksen tahdissa. Vaikka kehittyneet nanoteknologiapohjaiset biomateriaalit tarjoavat merkittäviä etuja muun muassa vaikuttavien aineiden annosteluun ja imeytymiseen, niiden haitallisten vaikutusten kuten sytotoksisuuden ja immunologisten reaktioiden tuntemus vaatii vielä perusteellista tutkimusta. Nanomateriaaleista on olemassa paljon tutkimuksia solu- ja koe-eläinmalleilla, mutta kriittistä olisi ymmärtää paremmin nanopartikkeleiden vuorovaikutusta elävän kudoksen kanssa myös ihmisessä. Toistaiseksi kliinisiä kokeita on tehty hyvin vähän, mutta se kuitenkin jo tiedetään, että näin pienen kokoluokan partikkelit voivat tunkeutua keuhkojen alveoleihin sekä läpäistä veri-aivoesteen. Tästä syystä ne voivat päätyä sekä keuhkojen alveolaariseen tilaan että aivoihin, joissa niillä voi esiintyä haitallisia vaikutuksia. Merkittävä huolenaihe on myös nanopartikkeleiden monimutkainen biologinen käyttäytyminen, sillä ne voivat sitoutua verenkierron plasman proteiineihin ja aiheuttaa immunologisia reaktioita ja toisaalta edistää myös genotoksisten eli perimää vaurioittavien vapaiden radikaalien muodostumista. (45,60)

6.5.2 Teollistaminen ja sääntely

Kriittisiä haasteita nanoteknologiaan perustuvien biomateriaalien kehityksessä ovat myös kliinisen käytettävyyden kannalta oleelliset tekijät, kuten tuotteiden säilyvyys, sterilointi ja tuotannon laajentaminen teolliseen mittakaavaan. Nämä asiat ovat keskeisiä ratkaisun kohtia, jotta nanoteknologiaan pohjautuvat menetelmät voivat yleistyä laajemmin. Nanorakenteet voivat olla epästabiileja varastoinnin aikana, jolloin ne voivat saostua tai hajota. Lisäksi sterilointi voi muuttaa nanorakenteiden rakenteita tai heikentää niihin lisättyjen bioaktiivisten molekyylien toimintaa. Nanorakenteiden herkäät fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet tekevät myös tasalaatuisesta tuotannosta teknisesti haastavaa. Bioaktiivisia nanopartikkeleita koskevat

tiukat lupavaatimukset, jotka edellyttävät kattavia turvallisuusarviointeja ja standardoituja tuotantomenetelmiä turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi. Nanomateriaalien standardointi ja arviointi perinteisillä menetelmillä on kuitenkin haastavaa, koska nanokokoisten komponenttien fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet eroavat perinteisten materiaalien ominaisuuksista. Nanoteknologiaan perustuvien materiaalien kliinistä hyväksyntää ja käyttöönottoa rajoittavat siis myös arviointimenetelmien ja vakiintuneen sääntelyn puute. (45,46,61)

6.5.3 Tuotannon korkea hinta

Edellä kuvattujen haasteiden lisäksi nanomateriaalien laajamittaista kliinistä käyttöä rajoittavat niiden tuotannossa käytettävien laitteiden korkeat kustannukset. Vaikka nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit voivat tarjota perinteisiä hoitoja paremman turvallisuusprofiilin, niiden kliiniset hyödyt, kuten parempi tehokkuus ja tarkkuus, eivät kaikissa tapauksissa välttämättä riitä kompensoimaan laajamittaiseen käyttöönottoon liittyviä kustannuksia. (45, 46)

6.5.4 Mahdolliset ratkaisut haasteisiin

Nanomateriaalien rakenteen ja valmistusprosessin yksinkertaistamista on pidetty mahdollisena ratkaisuna laadunhallintaan ja sääntelyyn liittyviin haasteisiin. Ei-toivottuihin systeemiin vaikutuksiin liittyviä riskejä on puolestaan pyritty vähentämään hyödyntämällä esimerkiksi älykkäitä nanomateriaaleja, joiden ärsykkeen seurauksena aktivoituva toiminta mahdollistaa terapeuttisen aineen kontrolloidun vapautumisen ja tarkemman vaikutuksen. Tämän avulla voidaan esimerkiksi vähentää vaikutuksia terveisiin kudoksiin, lisätä materiaaliin suurempi määrä terapeuttista ainetta ja lieventää immuunivasteen aktivoitumista. Kliinisen käyttöönoton kannalta keskeistä on myös nanomateriaalien biologisen käyttäytymisen perusteellinen tutkiminen sekä pitkäaikaiset turvallisuusarvioinnit. Nanomateriaalien turvallisen kliinisen käytön edistäminen ja siihen liittyvien haasteiden ratkaiseminen edellyttävät siis tiivistä yhteistyötä eri ammattilaisten, kuten materiaalikehittäjien, kliinisten tutkijoiden, terveydenhuollon ammattilaisten ja säätelyviranomaisten, välillä. (61)

7 Johtopäätökset

Krooniset haavat ovat monitekijäisiä kliinisiä tiloja ja niiden patofysiologiset piirteet vaihtelevat taustalla olevan etiologian mukaan (3,11). Tämän vuoksi ei ole olemassa yhtä hoitoa, joka sopisi kaikille. Nykyiset hoitomuodot eivät myöskään aina kykene vaikuttamaan kroonisten haavojen keskeisiin ongelmiin, kuten pitkittyneeseen inflammaatioon, heikentyneeseen angiogeneesiin, solujen toimintahäiriöihin ja kasvutekijöiden epätasapainoon (6,22). Nanoteknologioihin perustuvat biomateriaalit tarjoavat uuden potentiaalisen lähestymistavan tähän haasteeseen mahdollistamalla sekä haava-alueen haitallisten olosuhteiden lieventämisen että biologisesti aktiivisten molekyylien hallitun ja kohdennetun vapautumisen.

Nanoteknologiaan perustuvista rakenteista erityisesti nanokuidut pystyvät jäljittelemään soluväliaineen rakennetta ja tarjoamaan suotuisan ympäristön solujen tarttumiselle, jakautumiselle ja vaellukselle. Lisäksi kasvutekijöiden, nukleiinihappojen ja antimikrobisten yhdisteiden yhdistäminen nanokantajiin, kuten nanopartikkeleihin ja nanoluokan liposomeihin, mahdollistaa useisiin paranemisen eri vaiheisiin samanaikaisesti vaikuttavan hoitostrategian. Tämä on merkittävä etu verrattuna sellaisiin perinteisiin hoitomuotoihin, joissa vaikuttavat biomolekyylit hajoavat nopeasti ja vaativat toistuvaa annostelua. (7)

Nanoteknologiaan pohjautuvien biomateriaalien keskeisiä kliinisiä vahvuuksia vaikuttaisivat olevan hallittu lääkeaineen vapautuminen, parempi bioaktiivisuus, kohdennettavuus sekä systeemisten haittavaikutusten väheneminen. Erityisesti diabetes-hiirimallien avulla nanopohjaisten biomateriaalien on osoitettu muun muassa parantavan haava-alueen angiogeneesiä, nopeuttavan ihon epitelisoitumista ja tehostavan kollageenin muodostumista (31,43,51,53). Toisaalta merkittävä osa tutkimustyöstä perustuu eläinmalleihin ja kliininen näyttö on vielä hyvin rajallista.

Nanoteknologioiden kliinistä käyttöä rajoittavat pääasiassa biologisten komponenttien epästabiilisuus, mahdolliset immuunivasteet sekä korkeat tuotantokustannukset. Kliinistä tutkimusta ja menetelmien käyttöönottoa hidastavat myös puutteellinen sääntely ja turvallisuusarviointiin liittyvät epävarmuustekijät. (45,46,61)

Lopuksi voidaan todeta, että nanoteknologiaan perustuvat biomateriaalit ovat askel passiivisesta haavan peittämisestä kohti aktiivista kudosten regeneraatiota. Vaikka kliininen hyödyntäminen vaatii vielä lisätutkimuksia, nykyinen *in vivo* -malleilla saatu tutkimusnäyttö

tukee nanoteknologioihin perustuvien biomateriaalien käyttöä tulevaisuudessa kroonisten haavojen hoidossa.

Lähteet

1. Krooninen (pitkittynyt) alaraajahaava [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/khp00068>
2. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. *afp*. 1. helmikuuta 2020;101(3):159–66.
3. Kroonisten haavojen ehkäisy on tehokkainta haavanhoitoa [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo15703>
4. Sharma A, Shankar R, Yadav AK, Pratap A, Ansari MA, Srivastava V. Burden of Chronic Nonhealing Wounds: An Overview of the Worldwide Humanistic and Economic Burden to the Healthcare System. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 24. huhtikuuta 2024;15347346241246339. doi:10.1177/15347346241246339
5. Human Wound and Its Burden: Updated 2025 Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care* [Internet]. lokakuuta 2023 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1177/21621918251359554>
6. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1. huhtikuuta 2016;74(4):607–25. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.070
7. Blanco-Fernandez B, Castaño O, Mateos-Timoneda MÁ, Engel E, Pérez-Amodio S. Nanotechnology Approaches in Chronic Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 1. toukokuuta 2021;10(5):234–56. doi:10.1089/wound.2019.1094 PubMed PMID: 32320364; PubMed Central PMCID: PMC8035922.
8. Kierszenbaum AL, Tres LL. INTEGUMENTARY SYSTEM. Teoksessa: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology* [Internet]. 6. Elsevier; 2026 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. s. 389–420. Saatavissa: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780443284885500169>
9. Kierszenbaum AL, Tres LL. BLOOD AND HEMATOPOIESIS. Teoksessa: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology* [Internet]. 6. Elsevier; 2026 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. s. 199–236. Saatavissa: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978044328488550011X>
10. Haavan paraneminen ja arpeutumisen häiriöt [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo14477>
11. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 30. syyskuuta 2020;10(9):200223. doi:10.1098/rsob.200223
12. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic Activity Is Impaired in Type 2 Diabetes Mellitus and Increases after Metabolic Improvement. *PLoS One*. 18. elokuuta 2011;6(8):e23366. doi:10.1371/journal.pone.0023366 PubMed PMID: 21876749; PubMed Central PMCID: PMC3158070.
13. Nelson G, Kucheryavenko O, Wordsworth J, von Zglinicki T. The senescent bystander effect is caused by ROS-activated NF-κB signalling. *Mech Ageing Dev*. maaliskuuta 2018;170:30–6.

- doi:10.1016/j.mad.2017.08.005 PubMed PMID: 28837845; PubMed Central PMCID: PMC5861994.
14. Stojadinovic O, Brem H, Vouthounis C, Lee B, Fallon J, Stallcup M, ym. Molecular Pathogenesis of Chronic Wounds. *Am J Pathol.* heinäkuuta 2005;167(1):59–69. doi:10.1016/s0002-9440(10)62953-7 PubMed PMID: 15972952; PubMed Central PMCID: PMC1603435.
 15. Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med.* joulukuuta 2015;21(12):1424–35. doi:10.1038/nm.4000 PubMed PMID: 26646499; PubMed Central PMCID: PMC4748967.
 16. Stojadinovic O, Pastar I, Vukelic S, Mahoney MG, Brennan D, Krzyzanowska A, ym. Deregulation of keratinocyte differentiation and activation: a hallmark of venous ulcers. *J Cell Mol Med.* joulukuuta 2008;12(6b):2675–90. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00321.x PubMed PMID: 18373736; PubMed Central PMCID: PMC3828883.
 17. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, ym. Neutrophil Extracellular Traps Directly Induce Epithelial and Endothelial Cell Death: A Predominant Role of Histones. *PLoS One.* 28. helmikuuta 2012;7(2):e32366. doi:10.1371/journal.pone.0032366 PubMed PMID: 22389696; PubMed Central PMCID: PMC3289648.
 18. Haney EF, Pletzer D, Hancock REW. Impact of Host Defense Peptides on Chronic Wounds and Infections. Teoksessa: Shiffman MA, Low M, toimittajat. *Chronic Wounds, Wound Dressings and Wound Healing [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2021 [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. s. 3–19. Saatavissa: https://doi.org/10.1007/15695_2017_88 doi:10.1007/15695_2017_88
 19. Bogadi S, Uddin ME, Rahman MdH, Satyanarayana Reddy Karri VV, Begum R, Udeabor SE. Wound healing in the modern era: Emerging research, biomedical advances, and transformative clinical approaches. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 1. elokuuta 2025;110:107058. doi:10.1016/j.jddst.2025.107058
 20. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Front Immunol.* 21. toukokuuta 2024;15:1395479. doi:10.3389/fimmu.2024.1395479 PubMed PMID: 38835782; PubMed Central PMCID: PMC11148235.
 21. Kompresiohoito [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: https://www.kaypahoito.fi/nix02889?utm_source=chatgpt.com
 22. Downer M, Berry CE, Parker JB, Kameni L, Griffin M. Current Biomaterials for Wound Healing. *Bioengineering (Basel).* 30. marraskuuta 2023;10(12):1378. doi:10.3390/bioengineering10121378 PubMed PMID: 38135969; PubMed Central PMCID: PMC10741152.
 23. Fimea [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Biomateriaalit. Saatavissa: https://fimea.fi/laakinnalliset_laitteet/mita-ovat-laakinnalliset-laitteet-/erikoislaiteryhmat/biomateriaalit
 24. Konop M. Biomaterials in Skin Wound Healing and Tissue Regenerations—An Overview. *Pharmaceutics.* 17. kesäkuuta 2022;14(6). doi:10.3390/pharmaceutics14061291
 25. Xie Z, Paras CB, Weng H, Punnakitikashem P, Su LC, Vu K, ym. Dual Growth Factor Releasing Multi-functional Nanofibers for Wound Healing. *Acta Biomater.* joulukuuta 2013;9(12):10.1016/j.actbio.2013.07.030. doi:10.1016/j.actbio.2013.07.030 PubMed PMID: 23917148; PubMed Central PMCID: PMC3818500.

26. Shang S, Zhuang K, Chen J, Zhang M, Jiang S, Li W. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds. *Bioactive Materials*. 1. huhtikuuta 2024;34:298–310. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.12.026
27. Firlar I, Altunbek M, McCarthy C, Ramalingam M, Camci-Unal G. Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds. *Gels*. 17. helmikuuta 2022;8(2):127. doi:10.3390/gels8020127 PubMed PMID: 35200508; PubMed Central PMCID: PMC8871490.
28. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*. 5. elokuuta 2020;12(8):735. doi:10.3390/pharmaceutics12080735 PubMed PMID: 32764269; PubMed Central PMCID: PMC7463929.
29. Nanoteknologia [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://www.ruokavirasto.fi/elintarvikkeet/elintarvikeala/ainesosat-ja-sisalto/uuselintarvikkeet-ja-uudet-prosessit/nanoteknologia/>
30. Akter M, Sikder MdT, Rahman MdM, Ullah AKMA, Hossain KFB, Banik S, ym. A systematic review on silver nanoparticles-induced cytotoxicity: Physicochemical properties and perspectives. *J Adv Res*. 2. marraskuuta 2017;9:1–16. doi:10.1016/j.jare.2017.10.008 PubMed PMID: 30046482; PubMed Central PMCID: PMC6057238.
31. Chereddy KK, Lopes A, Koussoroplis S, Payen V, Moia C, Zhu H, ym. Combined effects of PLGA and vascular endothelial growth factor promote the healing of non-diabetic and diabetic wounds. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 1. marraskuuta 2015;11(8):1975–84. doi:10.1016/j.nano.2015.07.006
32. Kasiewicz LN, Whitehead KA. Lipid nanoparticles silence tumor necrosis factor α to improve wound healing in diabetic mice. *Bioeng Transl Med*. 20. joulukuuta 2018;4(1):75–82. doi:10.1002/btm2.10123 PubMed PMID: 30680320; PubMed Central PMCID: PMC6336737.
33. Qayoom A, Aneesha VA, Anagha S, Dar JA, Kumar P, Kumar D. Lecithin-based deferoxamine nanoparticles accelerated cutaneous wound healing in diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*. 5. syyskuuta 2019;858:172478. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172478
34. Yeboah A, Maguire T, Schloss R, Berthiaume F, Yarmush ML. Stromal Cell-Derived Growth Factor-1 Alpha-Elastin Like Peptide Fusion Protein Promotes Cell Migration and Revascularization of Experimental Wounds in Diabetic Mice. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 1. tammikuuta 2017;6(1):10–22. doi:10.1089/wound.2016.0694 PubMed PMID: 28116224; PubMed Central PMCID: PMC5220551.
35. Abrigo M, McArthur SL, Kingshott P. Electrospun Nanofibers as Dressings for Chronic Wound Care: Advances, Challenges, and Future Prospects. *Macromolecular Bioscience*. 2014;14(6):772–92. doi:10.1002/mabi.201300561
36. Mallick S, Nag M, Lahiri D, Pandit S, Sarkar T, Pati S, ym. Engineered Nanotechnology: An Effective Therapeutic Platform for the Chronic Cutaneous Wound. *Nanomaterials (Basel)*. 25. helmikuuta 2022;12(5):778. doi:10.3390/nano12050778 PubMed PMID: 35269266; PubMed Central PMCID: PMC8911807.
37. Wan W, Cai F, Huang J, Chen S, Liao Q. A skin-inspired 3D bilayer scaffold enhances granulation tissue formation and anti-infection for diabetic wound healing. *J Mater Chem B*. 8. toukokuuta 2019;7(18):2954–61. doi:10.1039/C8TB03341B

38. Lv F, Wang J, Xu P, Han Y, Ma H, Xu H, ym. A conducive bioceramic/polymer composite biomaterial for diabetic wound healing. *Acta Biomaterialia*. 15. syyskuuta 2017;60:128–43. doi:10.1016/j.actbio.2017.07.020
39. Ranjbar-Mohammadi M, Rabbani S, Bahrami SH, Joghataei MT, Moayer F. Antibacterial performance and in vivo diabetic wound healing of curcumin loaded gum tragacanth/poly(ϵ -caprolactone) electrospun nanofibers. *Materials Science and Engineering: C*. 1. joulukuuta 2016;69:1183–91. doi:10.1016/j.msec.2016.08.032
40. Basha RY, Kumar TSS, Selvaraj R, Doble M. Silver Loaded Nanofibrous Curdlan Mat for Diabetic Wound Healing: An In Vitro and In Vivo Study. *Macromolecular Materials and Engineering*. 1. syyskuuta 2018;303(9):1800234. doi:10.1002/mame.201800234
41. Nsairat H, Khater D, Sayed U, Odeh F, Al Bawab A, Alshaer W. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*. 13. toukokuuta 2022;8(5):e09394. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09394 PubMed PMID: 35600452; PubMed Central PMCID: PMC9118483.
42. Chhibber S, Kaur J, Kaur S. Liposome Entrapment of Bacteriophages Improves Wound Healing in a Diabetic Mouse MRSA Infection. *Front Microbiol*. 29. maaliskuuta 2018;9:561. doi:10.3389/fmicb.2018.00561 PubMed PMID: 29651276; PubMed Central PMCID: PMC5884882.
43. Nanofibrous rhPDGF-eluting PLGA–collagen hybrid scaffolds enhance healing of diabetic wounds - RSC Advances (RSC Publishing) DOI:10.1039/C5RA21693A [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/ra/c5ra21693a>
44. Yang Y, Xia T, Zhi W, Wei L, Weng J, Zhang C, ym. Promotion of skin regeneration in diabetic rats by electrospun core-sheath fibers loaded with basic fibroblast growth factor. *Biomaterials*. 1. kesäkuuta 2011;32(18):4243–54. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.02.042
45. Nanomaterials in biomedical applications: opportunities and challenges—a review | *Chemical Papers | Springer Nature Link* [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11696-025-03937-5#ref-CR146>
46. Hua S, de Matos MBC, Metselaar JM, Storm G. Current Trends and Challenges in the Clinical Translation of Nanoparticulate Nanomedicines: Pathways for Translational Development and Commercialization. *Front Pharmacol*. 17. heinäkuuta 2018;9. doi:10.3389/fphar.2018.00790
47. Mangoni ML, McDermott AM, Zasloff M. Antimicrobial peptides and wound healing: biological and therapeutic considerations. *Experimental Dermatology*. 1. maaliskuuta 2016;25(3):167–73. doi:10.1111/exd.12929
48. Liu X, Lee P yan, Ho C ming, Lui VCH, Chen Y, Che C ming, ym. Silver Nanoparticles Mediate Differential Responses in Keratinocytes and Fibroblasts during Skin Wound Healing. *ChemMedChem*. 2010;5(3):468–75. doi:10.1002/cmdc.200900502
49. Hernández Martínez SP, Rivera González TI, Franco Molina MA, Bollain y Goytia JJ, Martínez Sanmiguel JJ, Zárata Triviño DG, ym. A Novel Gold Calreticulin Nanocomposite Based on Chitosan for Wound Healing in a Diabetic Mice Model. *Nanomaterials (Basel)*. 8. tammikuuta 2019;9(1):75. doi:10.3390/nano9010075 PubMed PMID: 30625974; PubMed Central PMCID: PMC6359502.

50. Randeria PS, Seeger MA, Wang XQ, Wilson H, Shipp D, Mirkin CA, ym. siRNA-based spherical nucleic acids reverse impaired wound healing in diabetic mice by ganglioside GM3 synthase knockdown. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 5. toukokuuta 2015;112(18):5573–8. doi:10.1073/pnas.1505951112
51. pH-responsive calcium alginate hydrogel laden with protamine nanoparticles and hyaluronan oligosaccharide promotes diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and antibacterial activity | *Drug Delivery and Translational Research* | Springer Nature Link [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Saatavissa: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-018-00609-8>
52. Keshri AK, Rawat SS, Chaudhary A, Sharma S, Kapoor A, Mehra P, ym. LL-37, the master antimicrobial peptide, its multifaceted role from combating infections to cancer immunity. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1. tammikuuta 2025;65(1):107398. doi:10.1016/j.ijantimicag.2024.107398
53. Sun L, Li W, Lei F, Li X. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases. *J Cell Mol Med*. lokakuuta 2018;22(10):4568–87. doi:10.1111/jcmm.13700 PubMed PMID: 29956461; PubMed Central PMCID: PMC6156236.
54. Azaryan E, Karbasi S, Zarban A, Naseri M. Cell-free therapy based on stem cell-derived exosomes: A promising approach for wound healing. *Wound Repair Regen*. syyskuuta 2022;30(5):585–94. doi:10.1111/wrr.13043 PubMed PMID: 35927607.
55. Wang C, Wang M, Xu T, Zhang X, Lin C, Gao W, ym. Engineering Bioactive Self-Healing Antibacterial Exosomes Hydrogel for Promoting Chronic Diabetic Wound Healing and Complete Skin Regeneration. *Theranostics*. 1. tammikuuta 2019;9(1):65–76. doi:10.7150/thno.29766 PubMed PMID: 30662554; PubMed Central PMCID: PMC6332800.
56. Ti D, Hao H, Tong C, Liu J, Dong L, Zheng J, ym. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med*. 19. syyskuuta 2015;13:308. doi:10.1186/s12967-015-0642-6 PubMed PMID: 26386558; PubMed Central PMCID: PMC4575470.
57. Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, Ghanbari H, Taghdiri Nooshabadi V, Farzamfar S, ym. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2020;108(3):545–56. doi:10.1002/jbm.a.36835
58. Wu Y, Song Z, Wang H, Han H. Endogenous stimulus-powered antibiotic release from nanoreactors for a combination therapy of bacterial infections. *Nat Commun*. 2. lokakuuta 2019;10:4464. doi:10.1038/s41467-019-12233-2 PubMed PMID: 31578336; PubMed Central PMCID: PMC6775118.
59. Tang T, Jiang H, Yu Y, He F, Ji S zhao, Liu Y ying, ym. A new method of wound treatment: targeted therapy of skin wounds with reactive oxygen species-responsive nanoparticles containing SDF-1 α . *Int J Nanomedicine*. 19. lokakuuta 2015;10:6571–85. doi:10.2147/IJN.S88384 PubMed PMID: 26527874; PubMed Central PMCID: PMC4621221.
60. Oppiportti D. Duodecim Oppiportti [Internet]. [viitattu 17. maaliskuuta 2026]. Nanomateriaalien vaikutukset elimistöön. Saatavissa: <https://www.oppoportti.fi/pat00025>
61. Zhao Y, Zhang Z, Pan Z, Liu Y. Advanced bioactive nanomaterials for biomedical applications. *Exploration (Beijing)*. 28. joulukuuta 2021;1(3):20210089. doi:10.1002/EXP.20210089 PubMed PMID: 37323697; PubMed Central PMCID: PMC10191050.