

*Life begins with **nano***

SAĞLIK BAKANLIĞI ONAYLI cGMP LABORATUVARINDA ÜRETİLMİŞ
KORDON DOKUSU KAYNAKLI MEZENKİMAL KÖK HÜCRE EKSOZOMU



VIVOSOME

ORTHOPEDICS



NORABIO



VIVOSOME® ile nano düzeyde

Biyoaktif müdahale

30-150
NANOMETRE

mRNA

Hedef hücreye giderek protein sentezine katılır.

miRNA

Gen ekspresyonun regülasyonu, İmmün Regülasyon

Nükleik Asit

Doku onarımı ve rejenerasyon

Sitokin

Anti-inflamatuar etki, anjiyogenesis, hücre proliferasyonu

Büyüme Faktörü

Doku onarımı, hücre proliferasyonu

Protein

Reperasyon, rejenerasyon, hücre adhezyonu

Lipit

Hücreler arası iletişim, sinyal taşıma, hücre zarına katılım

Ekstraselüler

Doku onarımı, hücre adhezyonu

Matriks Bileşenleri



VIVOSOME
ORTHOPEDICS

VIVOSOME® Nedir?

VIVOSOME®, insan göbek kordonu dokusundan (Wharton Jeli) elde edilen mezenkimal kök hücrelerden biyoteknolojik yöntemler kullanılarak saflaştırılan eksozomları içeren yenilikçi bir üründür. VIVOSOME® herhangi bir hücre içermez ve içeriğindeki eksozomlar sayesinde pleiotropik etkiler gösterdiği bilinmektedir.

Eksozomlar;

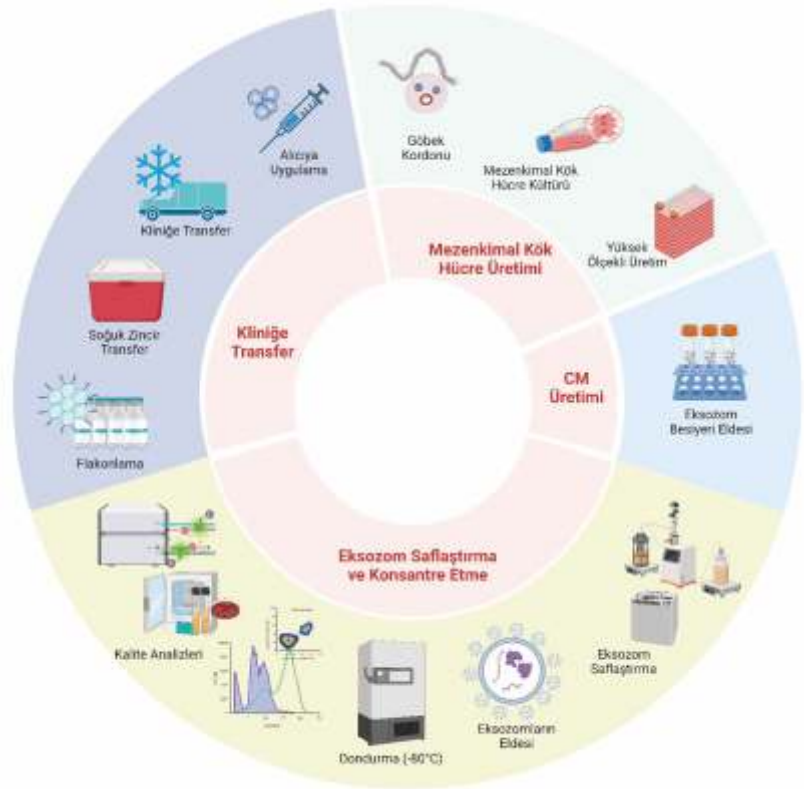
Bilinen tüm hücreler tarafından ortama salınan, lipid zarlarla çevrili ve içerisinde DNA, RNA, büyüme faktörleri, sitokinler ve peptitleri içeren, çapları 30-150 nanometre arasında değişen nanokeseceklerdir (nanovezikül).

Salındıkları hücre tipine bağlı olarak ihtiva ettikleri farklı miRNA ve mRNA gibi anahtar moleküller ile hücrelerin aktivitesini değiştirebilecek potansiyele sahiptirler.

Salgılandığı hücreden bir diğerine farklı tipte mesajlar taşıyarak o hücrenin aktivitesinin artmasını ya da azalmasını (aşırı immün yanıtın azaltılması gibi) veya düzenlenmesini sağlayan nano boyuttaki biyoaktif sinyal kesecikleridir.

VIVOSOME® Nasıl Elde Edilir?

- > İnsan göbek kordonu dokusu alınmadan önce anne kaynaklı bulaşıcı hastalıkların kontrolü için serolojik testler gerçekleştirilir. Testlerin uygun olması durumunda kordon dokusu alınarak merkezimize transferi sağlanır.
- > Kordon dokusu için mikrobiyolojik testler tamamlandıktan sonra mezenkimal kök hücre izolasyonu ve kültürü gerçekleştirilir. Yüksek ölçekli üretim sonrasında kondisyonlanmış besiyerleri toplanarak eksozomlar uygun yöntemlerle saflaştırılır.
- > Kalite kontrol testlerini başarı ile geçen eksozomlar miktar ölçümü sonrasında flakonlanarak soğuk zincir ile kliniklere transferi sağlanır.
- > VIVOSOME®, T.C Sağlık Bakanlığı onaylı GMP standartlarındaki kök hücre, biyobanka ve doku mühendisliği merkezimizde steril bir şekilde üretilmektedir.





Kemik, Kıkırdak, Kas ve Bağ Dokulardaki Temel Etkileri

- Taşıdığı biyoaktif moleküller ile doku yenilenmesini ve onarımını indüklerler.
- Aşırı immün yanıtı baskılayarak inflamasyonu azaltır ve bağışıklık sistemini regüle ederler.
- Kondroblast ve pek çok progenitör hücreleri uyarak proliferasyonunu ve hasarlanmış dokulara migrasyonlarını sağlarlar.
- Nişteki ekstraselüler Matris sentezini arttırırlar.
- Kollajen tip-1 ve tip-2 sentezi üzerine etki gösterirler.
- Yeterli oksijen ve besin alamayan hücrelerde anti-apoptatik etkiler göstererek hücre sağ kalımını arttırırlar.
- Anjiyogenezisi arttırırlar.

Dordevic ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlamış olduğu klinik çalışmada, savaş yarasına bağlı osteoartrit teşhisi konulmuş 33 hastaya mezenkimal kök hücre kaynaklı eksozom uygulaması gerçekleştirilmiştir. Eklemler; dizler (n = 58), omuzlar (n = 32), dirsekler (n = 16), kalçalar (n = 12), ayak bilekleri (n = 8) ve bilekler (n = 6) olarak ayrılmıştır. Her bir bölgeye 2 ml tek doz olarak eksozom enjekte edilmiştir.

Tedaviden 6 ay sonra BPI (Brief Pain Inventory) ve ODI (Oswestry Disability Index) skorlarında sırasıyla %77 ve %80 oranında anlamlı bir şekilde iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca, Üst Ekstremitate Fonksiyonel Ölçeğinde (UEFS) ve Alt Ekstremitate Fonksiyonel Ölçeğinde (LEFS) sırasıyla %51 ve %76 oranında iyileşme bildirilmiştir.

	BASELINE	6 WEEKS	3 MONTH	6 MONTH	1 YEAR
BPI	47.76	16.47	14.82	12.67	11.78
ODI	28.12	9.34	5.97	5.24	6.59
UEFS	49.36	68.63	72.94	73.61	74.03
LEFS	40.76	60.00	66.06	68.61	68.25
QD	42.27	16.53	11.94	10.48	9.68

Dordevic M. IRB approved pilot safety study of an extracellular vesicle isolate product evaluating the treatment of osteoarthritis in combatrelated injuries. 2020;1:11.

Eksozomal Biyoaktif Moleküller

Mezenkimal Kök Hücre Kaynaklı Eksozomların doku rejenerasyonunda, reperasyonunda ve immün regülasyonunda öne çıkan etken içerikleri pek çok bilimsel çalışmada gösterilmiştir.

Biyoaktif Molekül	Metabolik Yolak/Gen	In Vivo Fonksiyonu	Referanslar
miR-92a-3p	WNT5A	Osteoartritli primer kondrositlerde hücre proliferasyonunu teşvik eder ve matriks sentezini artırır.	Mao et al., 2018.
miR-26a-5p	PTGS2	OA modelinde sinoviyal fibroblastların hayatta kalmasını teşvik eder ve sinoviti azaltır.	Jin et al., 2020.
miR-135b	Sp1	İn vitro olarak kondrosit proliferasyonunu artırır ve in vivo olarak kırıkta reperasyonunu teşvik eder.	Wang et al., 2018.
miR-100-5p	mTOR	Otofajiyi başlatır ve kırıkta anabolizmasını geri kazandırır, kondrositlerde katabolizmayı inhibe eder. Deneysel OA modelinde kırıkta erozyonunu önler ve iltihabı baskılar.	Wu et al., 2018. Luo et al., 2019.
miR-140-5p	RalA	Kondrositlerin SOX9 ve Agrekan ekspresyonunu artırır ve ECM (ekstraselüler matriks) sekresyonunu sürdürür.	Tao et al., 2017.
Total Eksozom	P38, ETK, AKT,	Osteoartritli kırıkta hücrelerinin (kondrosit) apoptozunu önler. Kondrositlerde katabolizmayı düzenler ve anabolizmayı teşvik eder. Mitokondriyal membran potansiyelini korur ve mitokondriyal disfonksiyonu engeller.	Cosenza et al., 2017. Qi et al., 2019.
Total Eksozom	RANKL-RANK-TRAF6	Subkondral kemikteki osteoklast aktivitesini baskılar.	Li et al., 2019.
Total Eksozom	miR-26a-5p/PTGS2	Eklem iltihabında rol oynayan sinoviyal fibroblastların çoğalmasını inhibe eder ve apoptozu artırır.	Jin et al., 2020
Total Eksozom	β -Galactosidase, γ H2AX foci IL-6, PGE2, TNF- α , PGE, miR-100-5p, miR-15, miR-22	Mitokondriyal membran potansiyelini azaltır. Periosteal hücrelerde kondrojenizi destekler ve kondrojenik belirteçleri artırır. Potansiyel anti-inflamatuar ve kondrokoruyucu etkiler gösterir. Eklem kırığının patolojik şiddetini hafifletir.	Ni et al., 2020
Total Eksozom	Promote the proliferation and migration of chondrocytes via activation of YAP, prevent the ECM from damage through miR-140-5p/RalA-mediated increase of SOX9 and Aggrecan in vitro. >Reverse GC-induced proliferation inhibition and apoptosis of BMSCs.	Promote cartilage regeneration, Maintain the content of collagen II and attenuate OA progression. >Decrease the glucocorticoid (GC)-induced trabecular bones loss, bone marrow necrosis and fatty cells accumulation, improve the bone mineral density and the microstructures of the trabecular bone.	Deng et al., 2013

Eksozomal miRNA ile Gen Regülasyonu

1. Hücre Proliferasyonu

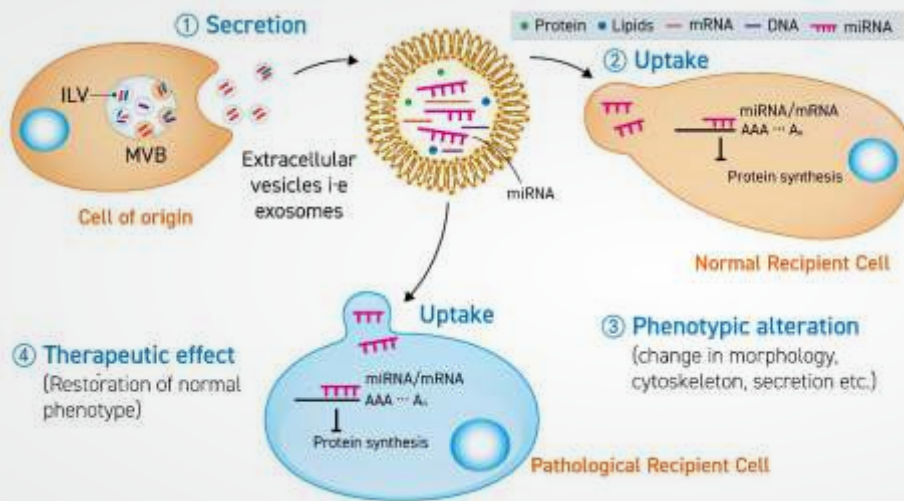
	Arttırıcı Regülasyon	Azaltıcı Regülasyon
miR-21, miR-155, miR-181a/b, miR-34a, miR200 ailesi		↓
miR-150, miR-124, miR-21, (Treg ve M2 makrofajlar)	↑	

2. Hücre Farklılaşması

miR-140, miR-125, (MSC Kondrojenik Farklılaşma,	↑	
miR-34A (MMPs inhibisyonu)		↓

3. Enerji Metabolizması

miR-210 (Mitokondriyal Biyogenez ve Oksidatif Fosforilasyon)		↓
miR-125b (PDK1 inhibisyonu ile Glukoz metabolizmasını düzenleme)	↑	



Eksozomlar tarafından taşınan mikro RNA'ların Alıcı Hücrede Protein Sentezini Başlatması (Munir et al.,2020)

Munir, J., Yoon, J. K., & Ryu, S. (2020). Therapeutic miRNA-enriched extracellular vesicles: current approaches and future prospects. Cells, 9(10), 2271.

Kalite Analizleri

Doku Biyoteknoloji Kök Hücre, Biyobanka ve Doku Mühendisliği Merkezi'nde tüm eksozom ürünlerinin kliniğe transfer edilmeden önce kalite spesifikasyonlarını sağladığı doğrulanır. Tüm testler dış laboratuvarlardan hizmet alınmaksızın kendi merkezi içerisinde kurmuş olduğu birimde yüksek teknolojik analitik cihazlar ile gerçekleştirilir ve raporlanarak kayıt altında tutulur. Bu kayıtlar gerektiğinde Sağlık Bakanlığı ile paylaşılmak üzere arşivlenir.

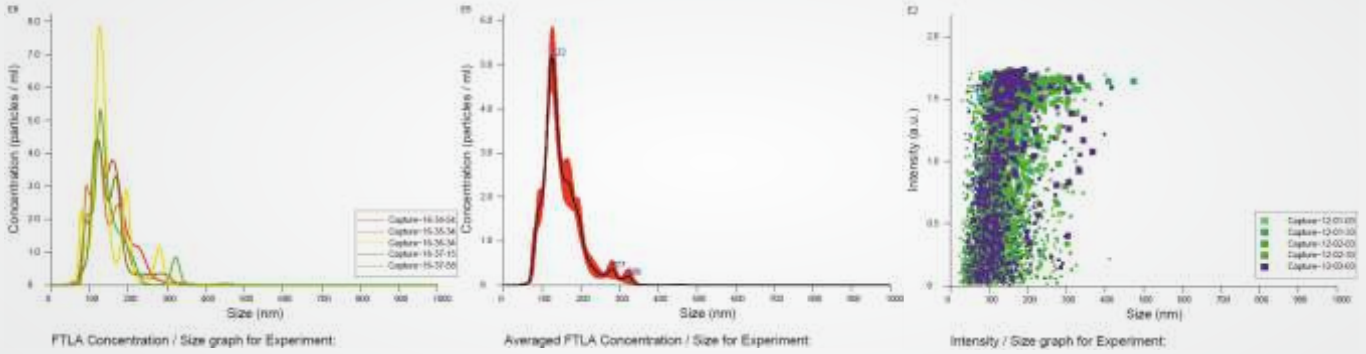
EKSOZOM BİTİMİŞ ÜRÜN

Testler	Test Sonucu
Karakterizasyon	%98.3 (+)
Boyut	110 nm
Protein Miktarı	304µg/mL
Potensi	>%95 pozitif eksp.
Sterilite	Negatif (Steril)
Mikoplazma	Negatif
Endotoksin	<0.25EU/mL

Kalite Analiz Sonuç Tablosundaki sonuç verileri temsili olarak doldurulmuştur.

Her bir VIVOSOME flakonu serbest bırakma için onay almış Kalite Analiz bilgilerini içeren Ürün Sertifikası ile birlikte hekime gönderilir. Ayrıca flakonun içeriğindeki eksozom nanopartiküllerinin miktar ve boyutunu içeren NTA (Nanoparticle Tracking Analyser, Nanosight NS300) cihazı ile elde edilmiş analiz verileri de dokümanite edilerek hekim ile paylaşılır.

NANOSIGHT



VIVOSOME® Saklama Koşulları

-80 °C, 2 yıl

-20 °C, 6 ay

2-8 °C, 7 gün

VIVOSOME® İçeriği

Steril, apirojen flakon içerisinde 5 mL hacimde transfer edilir.

İzotonik solüsyon içerisinde sıvı veya donmuş haldedir.

Uyarılar

Donmuş ürün çözöldükten sonra tekrar dondurulmamalıdır.

Ürün, 2-8 °C 'den alındıktan veya donmuş ürün oda sıcaklığında çözöldüröldükten yaklaşık 30 dakika sonrasında kullanılmalıdır, uzun süreli bekletilmemelidir.

Her flakon tek uygulama içindir ve tekrar kullanılmamalıdır. Ürünün sterilitésinin bozulmaması için açıldıktan sonra tamamı kullanılmalıdır.

Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new therapeutic approach to osteoarthritis?

Elahch Mianehsaz, Hamid Reza Mirzaei, Maryam Mahjoubi-Tehran, Alireza Rezace, Roxana Sahebnasab, Mohammad Hossein Pourhanifeh, Hamed Mirzaei  & Michael R. Hamblin 

Stem Cell Research & Therapy 10, Article number: 340 (2019) [Cite this article](#)

17k Accesses | 199 Citations | 4 Altmetric | Metrics

► Front Cell Dev Biol. 2022 Jul 26;10:949690. doi: [10.3389/fcell.2022.949690](https://doi.org/10.3389/fcell.2022.949690) 

Exosomes in osteoarthritis: Updated insights on pathogenesis, diagnosis, and treatment

Wen-Jin Fan ^{1,*}, Di Liu ^{2,*}, Lin-Yuan Pan ^{2,*}, Wei-Yang Wang ¹, Yi-Lan Ding ¹, Yue-Yao Zhang ¹, Rui-Xi Ye ¹, Yang Zhou ^{2,*}, Sen Bo An ^{4,*}, Wen-Feng Xiao ^{2,3,*}

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information

PMCID: PMC9362859 PMID: [35959435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35959435/)

The application of exosomes in the early diagnosis and treatment of osteoarthritis

Anjing Chen ^{1,2}, Yangmengfan Chen ¹, Xiao Rong ³, Xuanhe You ¹, Diwei Wu ¹, Xinran Zhou ⁴, Weinan Zeng ¹, Zongke Zhou ^{1,3}

Affiliations + expand

PMID: 37188263 PMID: [PMC10175594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37188263/) DOI: [10.3389/fphar.2023.1154135](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1154135)

► Bone Res. 2020 Jun 19;8:25. doi: [10.1038/s41413-020-0100-9](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0100-9). eCollection 2020.

Exosomes: roles and therapeutic potential in osteoarthritis

Zhenhong Ni ^{1,*}, Siru Zhou ^{2,*}, Song Li ^{1,3}, Liang Kuang ¹, Hangang Chen ¹, Xiaoqing Luo ¹, Junjie Ouyang ¹, Mei He ¹, Xiaolan Du ¹, Lin Chen ¹

Affiliations + expand

PMID: 32596023 PMID: [PMC7305215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32596023/) DOI: [10.1038/s41413-020-0100-9](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0100-9)



NORABIO



Nora Biyoteknoloji Ürünleri San ve Tic. Ltd. Şti.
Alacaatlı Mah. Türkönüt Bulvarı No:62/15
Çankaya-Ankara / TÜRKİYE



+90 312 239 40 41



info@nora-bio.com

www.nora-bio.com



"Doku Biyoteknoloji A.Ş. Kök Hücre, Biyobanka ve Doku Mühendisliği Merkezi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yetkilendirilmiş cGMP koşullarında üretim yapan bir kuruluştur."

