

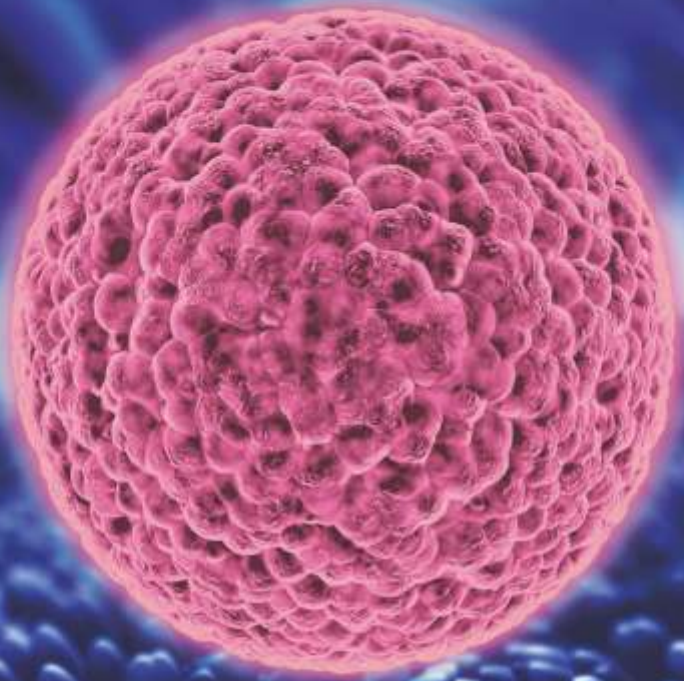
*Life begins with **nano***

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



VIVOSOME

I N F E R T I L I T Y



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

Ekstrasellüler

Doku onarımı, hücre adhezyonu

Matriks Bileşenleri



VIVOSOME

I N F E R T I L I T Y

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;

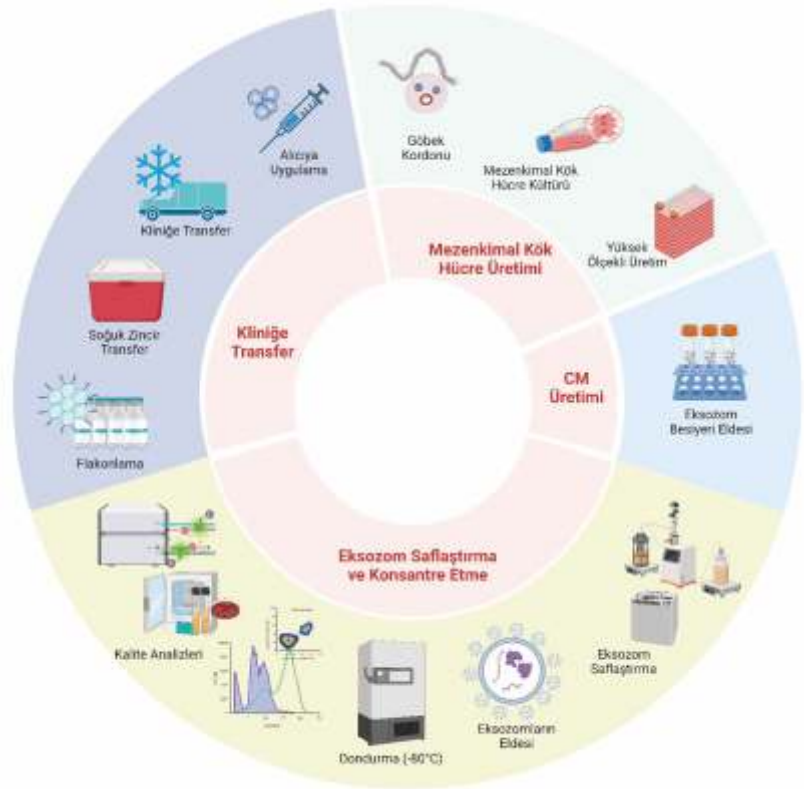
Bilinen tüm hücreler tarafından ortama salınan, lipid zarlarla çevrili ve içerisinde DNA, RNA, büyüme faktörleri, sitokinler ve peptitleri içeren, çapları 30-150 nanometre arasında değişen nanokeseceklerdir (nanovezikül).

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.





Eksozomların İnfertilitede Kullanım Alanları

- > Prematür Ovaryan Yetmezlik
- > İleri anne yaşı
- > Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı
- > Tekrarlayan düşükler
- > Endometriozis
- > Endometrial Atrezi ve Fibrozis
- > Polikistik Over Sendromu
- > Asherman Sendromu
- > Non-obstrüktif Azoospermi
- > Erektile Disfonksiyon

Eksozomların Temel Etki Mekanizmaları

- > Taşıdığı biyoaktif moleküller ile doku yenilenmesini ve onarımını indüklerler.
- > Aşırı immün yanıtı baskılayarak inflamasyonu azaltır ve bağışıklık sistemini regüle ederler.
- > Hasarlı dokularda hücreleri uyarak proliferasyonu ve migrasyonu sağlarlar.
- > Mikroçevredeki ekstraselüler matriks sentezini arttırırlar.
- > Yeterli oksijen ve besin alamayan hücrelerde anti-apoptotik etkiler göstererek hücre sağ kalımını arttırırlar.
- > İçeriğindeki birçok miRNA sayesinde ilgili yollardaki moleküllerin ifadelerini arttırmak veya azaltmak yoluyla fizyolojik fonksiyonları düzenler (düz kas kasılmasını ve gevşemesini vb.)
- > Anjiyogenezisi arttırırlar.
- > eNOS ve nNOS gibi anjiyogenetik ve nörojenik moleküllerin ifadesini arttırarak NO bağımlı süreçleri aktive ederler.
- > Geleneksel hücre tedavilerinin aksine hücresel bariyerleri geçerek hedef hücelere sistemik olarak kolayca ulaşır.



İnfertilitedeki Moleküler ve Fonksiyonel Etkileri

Eksozomların infertilite alanındaki iyileştirici etkileri üzerine yapılan araştırmalar devam etmekte olup, moleküler mekanizmaları giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Eksozomların elde edildikleri kaynaktan bağlı/bağımsız olarak içerdikleri miRNA ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif moleküller, bunların metabolik yolları ve etki mekanizmaları literatürde hızla tanımlanmaktadır. Kadın infertilitesinde eksozomlar ile yapılmış mevcut çalışmalar, eksozomların terapötik etkilerinin endometrium rejenerasyonu ve reseptivitesini artırması, yumurtalık

fonksiyonun geri kazanımı ve granüloza hücrelerinin sağkalımını arttırması yoluyla olduğunu vurgulamaktadır. Erkek infertilitesinde ise eksozomun fertilité üzerindeki etkisini araştıran klinik ve preklinik çalışmalar yeni gelişmekte olup, bu alandaki bilimsel ilgi giderek artmaktadır.

Mezenkimal kök hücrelerin ve bunlardan elde edilen eksozomların doku rejenerasyonunda, reperasyonunda ve immün regülasyonunda öne çıkan bazı etken içerikleri bilimsel, preklinik ve klinik çalışmada gösterilmiştir.

Biyoaktif Molekül	Metabolik Yolak/Gen	In Vivo Fonksiyonu	Referanslar
IGF, bFGF, PDGF ve BDNF	mTORC1 sinyal yolağı FOXO1	Granüloza hücreleri ve oositler arasındaki iletişim yollarını aktive ederek foliküler büyümeyi ve olgunlaşmayı kontrol eder.	Lijun Ding et al. (2018)
VEGF, VEGF-R2, IGF-1, G-CSF	PI3K-AKT	Foliküler anjiyogenezi sağlar, granüloza hücre çoğalmasını teşvik eder.	Hong L et al., (2020), Shareghi-oskoue O. Et al. (2021)
miRNA-126-3p	PI3K/AKT/mTOR	Anjiyogenezi teşvik eder ve granüloza hücre apoptozunu azaltır.	Qingxi Qu et al.(2022) Martirosyan et al.(2023)
miRNA-29a	Wnt/ β -Catenin	Ovaryum fonksiyonlarının iyileştirir, olgun folikül oluşumunun destekler.	Gao et al.(2022) Martirosyan et al.(2023)
miRNA-21	LATS1 aracılı LOXL2 ve YAP inhibisyonu PTEN ve PDCD4	Östrojen salgılanmasının ve granüloza hücre çoğalmasının düzenlenmesini destekler.	Cai et al.(2022)
miR-145-5p	ZEB2	in vitro endometrial fibrozisi azaltır.	Xiao Li et al., (2023)
Mezenkimal Kök hücreler total etki		Endometrial iyileşmeyi ve anjiogenezi destekler.	Rodríguez-Eguren et al.(2024)
PDGF-AA	Androjen reseptörü (AR)	Spermatogenez sürecini destekler.	Zhankina et al. (2022)
Total Eksozom	CD 81 FSHR	Spermatogenezin uyarımı ve düzenlenmesi	Zhankina et al. (2022)



Kadın infertilitesinde eksozom uygulaması

- Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda Eksozomların, immün regülasyonu sağlamaları ve proliferasyonu indükleme özellikleri sayesinde endometrium kalınlığını ve reseptivitesinin artırdığı, endometrial fibrozisi inhibe ettiği,
- İçeriğindeki sitokinler ve büyüme faktörleri ile anjiyogenezi arttırdığı, apoptozu inhibe ettiği,
- İçerdiği bazı spesifik miRNA'lar ile granüloza hücrelerini desteklediği, reseptörlerini uyararak ve granüloza hücre apoptozunu baskılayarak folikül gelişimini artırdığı,
- Oksidatif stresi engellediği ve mitokondriyal disfonksiyonu azalttığı bildirilmiştir.

Erkek infertilitesinde eksozom uygulaması

- Günümüze kadar yapılan in vitro ve prelinik çalışmalar kök hücrelerin ve bunlardan elde edilen eksozomların reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini ve bunların sperm üzerindeki etkisini azalttığını göstermektedir.
- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda spermatogenezde ve testis hasarının geri dönüşümünde eksozomların etkili olduğu vurgulanmaktadır.
- Non-obstrüktif azoospermi olgularında yapılan bir klinik çalışmada ise intratestiküler olarak uygulanan mezenkimal kök hücre enjeksiyonu sonrasında hastalarda testosteron, inhibin B ve sperm konsantrasyonunda artış görülürken; FSH, LH ve prolaktin seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir.

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.

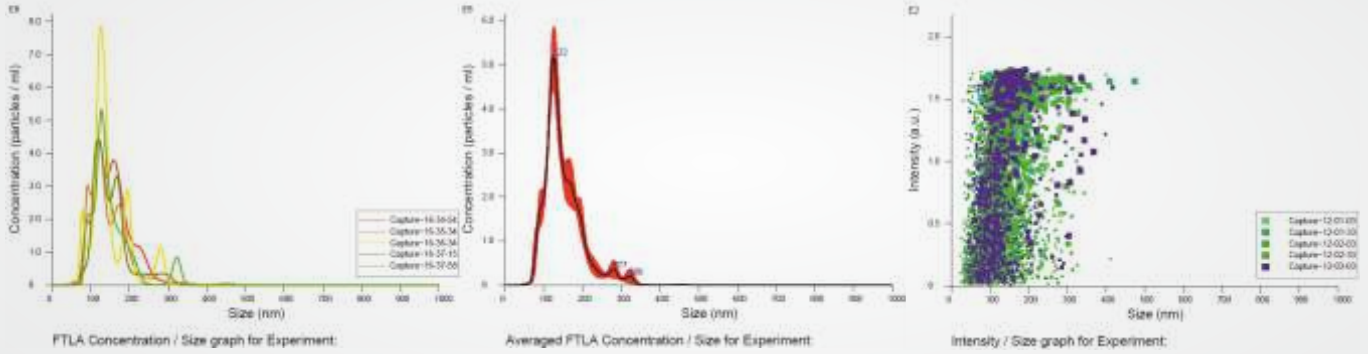
EKSOZOM BİTMIŞ ÜRÜN

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.

Review > Adv Biol (Weinh). 2024 Feb;8(2):e2300258. doi: 10.1002/adbi.202300258.

Epub 2023 Nov 13.

Exosomes as Theranostic Agents in Reproduction System

Melika Izadpanah¹, Banafsheh Yalameha^{2,3}, Maryam Zamani Sani², Parisa Khani Cheragh², Mahdi Mahdipour⁴, Aysa Rezabakhsh⁵, Reza Rahbarghazi^{6,7}

Affiliations + expand

PMID: 37955866 DOI: 10.1002/adbi.202300258

Review > Cells. 2021 Sep 17;10(9):2460. doi: 10.3390/cells10092460.

The Role of Stem Cells and Their Derived Extracellular Vesicles in Restoring Female and Male Fertility

Ahmad Yar Qamar^{1,2}, Tariq Hussain², Muhammad Kamran Rafique², Seonggyu Bang¹, Bereket Molla Tanga^{1,3}, Gyeonghwan Seong¹, Xun Fang¹, Islam M Saadeldin¹, Jongki Cho¹

Affiliations + expand

PMID: 34572109 PMCID: PMC8468931 DOI: 10.3390/cells10092460

Review > Life (Basel). 2023 Nov 23;13(12):2247. doi: 10.3390/life13122247.

Stem-Cell-Derived Extracellular Vesicles: Unlocking New Possibilities for Treating Diminished Ovarian Reserve and Premature Ovarian Insufficiency

Yana O Martirosyan¹, Denis N Silachev^{1,2}, Tatiana A Nazarenko¹, Almina M Birukova¹, Polina A Vishnyakova^{1,3}, Gennadiy T Sukhikh¹

Affiliations + expand

PMID: 38137848 PMCID: PMC10744991 DOI: 10.3390/life13122247

Review > J Ovarian Res. 2024 Oct 14;17(1):200. doi: 10.1186/s13048-024-01513-1.

Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles therapy for primary ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis of pre-clinical studies

Shahryar Rajai Firouzabadi^{*1}, Ida Mohammadi^{*2}, Kiara Ghafourian², Seyed Ali Mofidi², Shahrzad Rajaei Firouzabadi³, Seyed Mahmoud Hashemi⁴, Fahimeh Ramezani Tehrani⁵, Kyana Jafarabady⁶

Affiliations + expand

PMID: 39402602 PMCID: PMC11472498 DOI: 10.1186/s13048-024-01513-1



NORABIO



Nora Biyoteknoloji Ürünleri San ve Tic. Ltd. Şti.
Alacaatlı Mah. Türkkonut 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."

