

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



**CARTISOME**

*Elevating Life's Vitality*



**genesis**  
BİYOMEDİKAL A.Ş.

**DOKU**  
biotechnology



CARTISOME 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



# CARTISOME

Elevating Life's **Vitality**

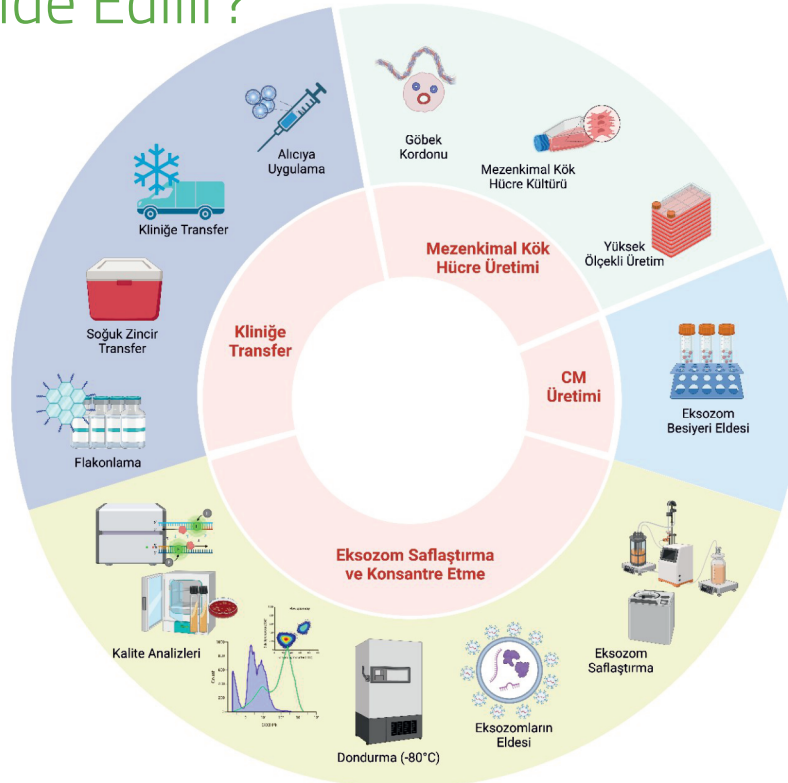
## CARTISOME Nedir?

Göbek kordon dokusundan (Wharton Jeli) elde edilen mezenkimal kök hücrelerin şartlandırılmış besiyerinden (conditioned media) biyomühendislik teknikleri ile saflaştırılarak konsantre edilen, herhangi bir hücre içermeyen, pleiotropik etkiler gösteren nano boyuttaki biyoaktif sinyal kesecikleridir

Eksozomlar; bilinen tüm hücreler tarafından ortama salınan, lipid zarlarla çevrili olan ve DNA, RNA gibi genetik materyalleri, miRNA ve mRNA gibi hücre aktivitesini değiştirebilecek anahtar yapıları, büyüme faktörlerini, sitokinleri ve peptitleri içeren, çapları 30-150 nanometre arasında değişen ekstraselüler veziküller olarak adlandırılır. Eksozomlar, salgılandığı hücreden bir diğerine farklı tipte mesajlar taşıyarak o hücrenin aktivitesinin artmasını ya da azalmasını (aşırı immün yanıtın azaltılması gibi) veya düzenlenmesini sağlarlar.

CARTISOME; GMP standartlarındaki Sağlık Bakanlığı onaylı kök hücre, biyobanka ve doku mühendisliği merkezinde steril bir şekilde üretilir.

## Nasıl Elde Edilir?





## Kemik, Kıkırdak, Kas ve Baę 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 arttırlar.
- Kollajen tip-1 ve tip-2 sentezi üzerine etki gösterirler.
- Yeterli oksijen ve besin alamayan hücrelerde anti-apoptatik etkiler göstererek hücre sağ kalımını arttırlar.
- Anjiyogenezisi arttırlar.

“

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 Ekstremitte Fonksiyonel Ölçeğinde (UEFS) ve Alt Ekstremitte Fonksiyonel Ölçeğinde (LEFS) sırasıyla %51 ve %76 oranında iyileşme bildirilmiştir.

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

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

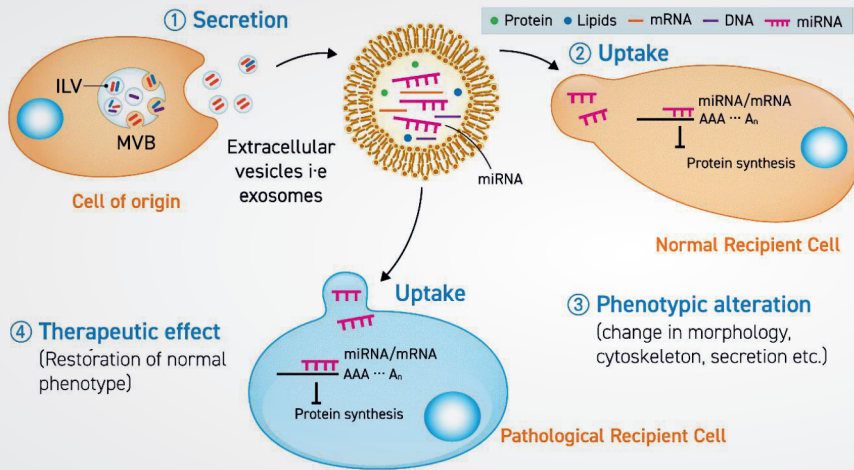
Mezenkimal Kök Hücre Kaynaklı Eksozomların doku rejenerasyonunda, reperasyonunda ve immün regülasyonunda öne çıkan etken içerikleri pek çok bilimsel çalışmada gösterilmiştir.

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 iltihabi 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	$\beta$ -Galactosidase, $\gamma$ H2AX foci IL-6, PGE2, TNF- $\alpha$ , 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

# Ekzozomal miRNA ile Gen Regülasyonu

## 1. Hücre Proliferasyonu

	Arttırıcı Regüasyon	Azaltıcı Regüasyon
miR-21, miR-155, miR-181a/b, miR-34a, miR200 ailesi		↓
miR-150, miR-124, miR-21, (Treg ve M2 makrofajlar)	↑	
<b>2. Hücre Farklılaşması</b>		
miR-140, miR-125, (MSC Kondrojenik Farklılaşma,	↑	
miR-34A (MMPs inhibisyonu)		↓
<b>3. Enerji Metabolizması</b>		
miR-210 (Mitokondriyal Biyogenez ve Oksidatif Fosforoliasyon)		↓
miR-125b (PDK1 inhibisyonu ile Glukoz metabolizmasını düzenleme)	↑	



Ekzozomlar 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 ürünleri kliniğe transfer edilmeden önce kalite spesifikasyonlarını sağladığı doğrulanır. Tüm testler dış laboratuvarlardan hizmet alınmaksızın kendi merkezi içerisinde kurmuş olduğu yüksek teknoloji analitik cihazlar ile gerçekleştirilir ve raporlanarak kayıt altında tutulur. Bu kayıtlar gerektiğinde Sağlık Bakanlığı ile paylaşılmak üzere arşivlenir.

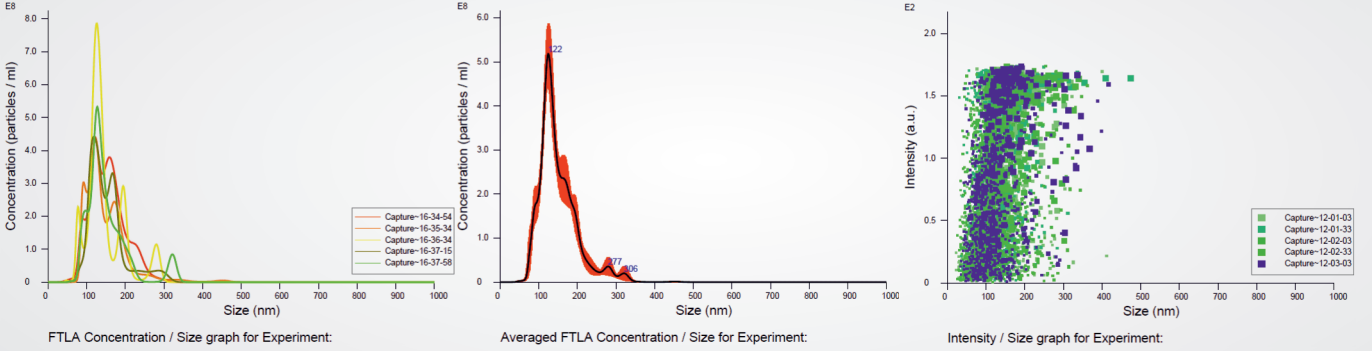
## EKSOZOM BİTMIŞ ÜRÜN

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 CARTISOME 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



## CARTISOME Saklama Koşulları

-80 °C, 2 yıl

-20 °C, 6 ay

2-8 °C, 7 gün

## CARTISOME İçeriği

Steril, apirojen, flakon içerisinde 5 mL hacimde transfer edilir. Eksozom ürünü izotonik solüsyon içerisinde sıvı süspansiyon veya donmuş haldedir.



## Saklama Uyarıları

Donmuş ürün çözüldükten sonra tekrar dondurulmamalıdır.

Donmuş ürün oda sıcaklığında çözdürüldükten veya 2-8°C dolaptan alındıktan yaklaşık 30 dakika sonrasında kullanılmalıdır, uzun süreli bekletilmemelidir.


Her tüp sadece bir kişinin uygulamasında kullanılmalıdır. Ürünün sterilitesinin devam edilmesi için bu husus kritiktir.

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

[Elaheh Mianehsaz](#), [Hamid Reza Mirzaei](#), [Maryam Mahjoubin-Tehran](#), [Alireza Rezaee](#), [Roxana Sahebnasagh](#), [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](#) <sup>1,†</sup>, [Di Liu](#) <sup>2,†</sup>, [Lin-Yuan Pan](#) <sup>2,†</sup>, [Wei-Yang Wang](#) <sup>1</sup>, [Yi-Lan Ding](#) <sup>1</sup>, [Yue-Yao Zhang](#) <sup>1</sup>, [Rui-Xi Ye](#) <sup>1</sup>, [Yang Zhou](#) <sup>3,\*</sup>, [Sen-Bo An](#) <sup>4,\*</sup>, [Wen-Feng Xiao](#) <sup>2,5,\*</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC9362859 PMID: [35959489](#)

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

[Anjing Chen](#) <sup>1,2</sup>, [Yangmengfan Chen](#) <sup>1</sup>, [Xiao Rong](#) <sup>3</sup>, [Xuanhe You](#) <sup>1</sup>, [Diwei Wu](#) <sup>1</sup>, [Xinran Zhou](#) <sup>4</sup>, [Weinan Zeng](#) <sup>1</sup>, [Zongke Zhou](#) <sup>1,5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 37188263 PMCID: [PMC10175594](#) 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](#) <sup>#1</sup>, [Siru Zhou](#) <sup>#2</sup>, [Song Li](#) <sup>#1,3</sup>, [Liang Kuang](#) <sup>1</sup>, [Hangang Chen](#) <sup>1</sup>, [Xiaoqing Luo](#) <sup>1</sup>, [Junjie Ouyang](#) <sup>1</sup>, [Mei He](#) <sup>1</sup>, [Xiaolan Du](#) <sup>1</sup>, [Lin Chen](#) <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 32596023 PMCID: [PMC7305215](#) DOI: [10.1038/s41413-020-0100-9](https://doi.org/10.1038/s41413-020-0100-9)

