



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion



HA + COLLAGEN TRIPEPTİTLİ (CTP) EKLEM İÇİ
ENJEKSİYONU

NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Osteoartrit (OA) olarak da bilinen dejeneratif eklem hastalığı (DJD), travmatik lezyonlar, eklem kıkırdağında çatlama ve soyulma dahil olmak üzere eklem dokusunda ilerleyici hasar ile karakterizedir [1].

Sağlıklı kıkırdağın ekstraselüler matriksi (ECM), düşük kolajen devri ile karakterize edilirken, agrekanın devir hızı nispeten yüksektir [2].

1. Dieppe, P.A.; Lohmander, L.S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005, 365, 965–973.
2. Tchetina, E.V. Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. *Arthritis* 2011, 683970.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Hastalıklı kıkırdakta, kıkırdak oluşumu ve yıkımı arasında bir dengesizliğe yol açan homeostaz bozulur ve bu da net kıkırdak kaybına neden olur [3].

Kıkırdak bozulmasını inhibe ederek veya oluşumu indükleyerek ECM dengesini korumayı amaçlayarak gelişmekte olan hastalığı modifiye eden OA ilaçlarının (DMOAD'ler) birkaç örneği bulunmaktadır [4].

3. Tchetina, E.V.; Squires, G.; Poole, A.R. Increased type II collagen degradation and very early focal cartilage degeneration is associated with upregulation of chondrocyte differentiation related genes in early human articular cartilage lesions. J. Rheumatol. 2005, 32, 876–886.

4. Davies, P.S.; Graham, S.M.; MacFarlane, R.J.; Leonidou, A.; Mantalaris, A.; Tsiridis, E. Disease-modifying osteoarthritis drugs: In vitro and in vivo data on the development of DMOADs under investigation. Expert Opin. Investig. Drugs 2013, 22, 423–441.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Tip II kolajen, eklem kıkırdağının ana organik bileşenidir [5]. Diğer bileşenler arasında proteoglikanlar, agrekanlar, kolajen IX ve XI yer alır [6].

Tip II kolajen sentezi sırasında prokollajen oluşur ve üç α zincirinin üçlü sarmal yapıları olarak salınır. Her α -zinciri, propeptidlerin terminilere bağlanması ile karakterize edilir. N-terminalinde ve C-terminalinde bulunan propeptitler, sırasıyla PIINP ve PIICP olarak adlandırılır.

5. Gao, Y.; Liu, S.; Huang, J.; Guo, W.; Chen, J.; Zhang, L.; Zhao, B.; Peng, J.; Wang, A.; Wang, Y.;et al. The ECM-Cell interaction of cartilage extracellular matrix on chondrocytes. Biomed. Res. Int.2014, 2014, 648459.

6. Martel-Pelletier, J.; Boileau, C.; Pelletier, J.P.; Roughley, P.J. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2008, 22, 351-384.



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion

Prokollajen, bu propeptidler spesifik proteinazlar (N-proteinaz ve C-proteinaz) tarafından parçalandığında olgun tip II kolajene dönüştürülür. Tip II kollajen daha sonra ECM'nin fibrillerinde biriktirilir. [7]

PIINP, PIIANP ve PIIBNP olarak adlandırılan iki splay varyantında bulunur. PIIANP'nin ekspresyonu genellikle embriyogenez ile sınırlıdır, ancak OA'da yeniden eksprese edilebilir [8].

7. Van der, R.M.; Garrone, R. Collagen family of proteins. FASEB J. 1991, 5, 2814-2823.

8. Aigner, T.; Zhu, Y.; Chansky, H.H.; Matsen, F.A., III; Maloney, W.J.; Sandell, L.J. Reexpression of type IIA procollagen by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheumatol. 1999, 42, 1443-1450.



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion



NEOCHONDRO Nedir?

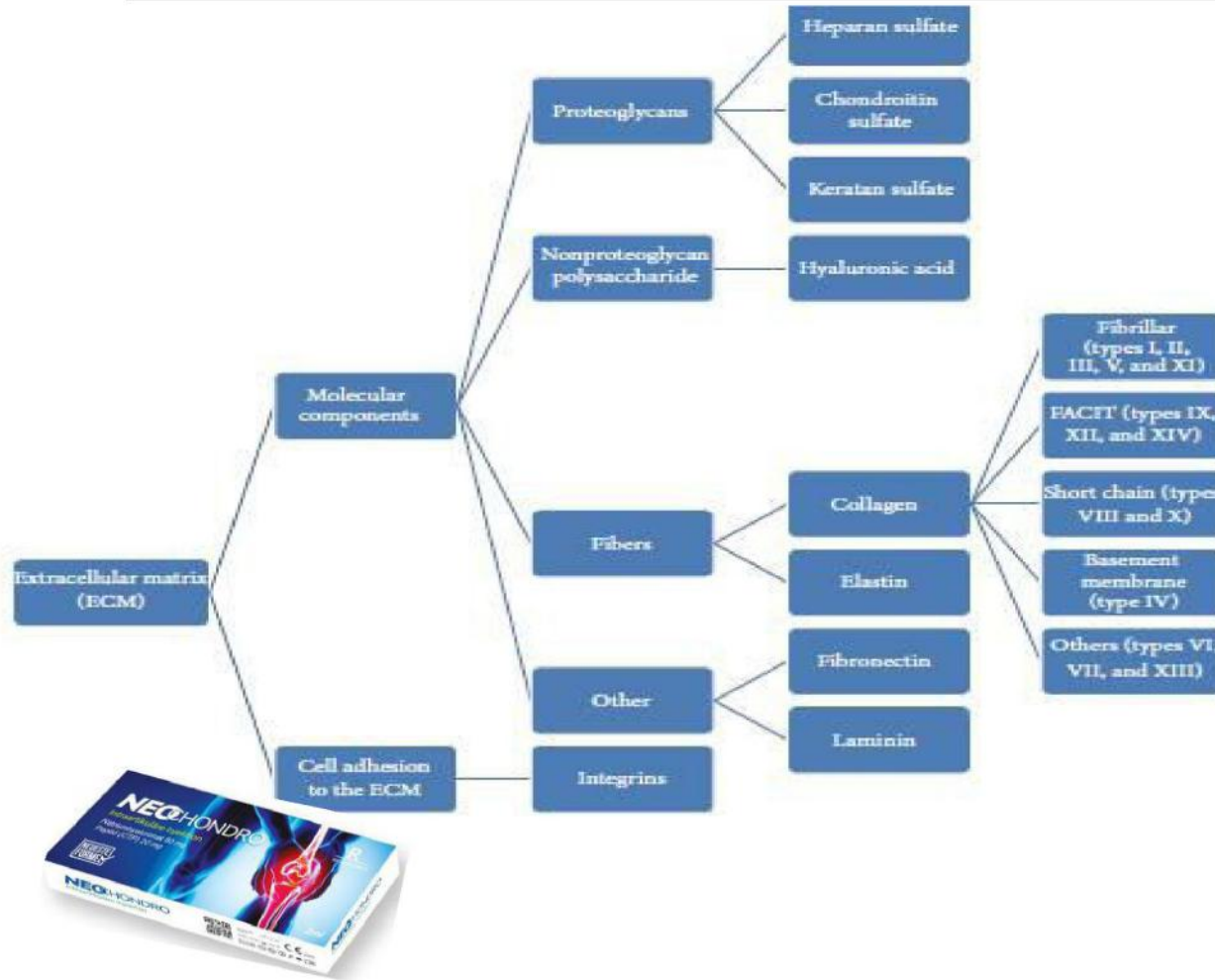
Neochondro, hastaların, doktorların ve sağlık çalışanlarının visco takviyesinden beklentilerini tamamen değiştirecek yeni nesil eklem-içi enjeksiyondur.

Kolajen tripeptit ve yüksek moleküler ağırlıklı hayvansal olmayan hyaluronik asit içerir.



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion



Neden Tip II Kolajen?

Tip II kolajen, eklem kıkırdağının temel organik bileşenidir. [9]

9. Gao, Y.; Liu, S.; Huang, J.; Guo, W.; Chen, J.; Zhang, L.; Zhao, B.; Peng, J.; Wang, A.; Wang, Y.; et al. The ECM-Cell interaction of cartilage extracellular matrix on chondrocytes. Biomed. Res. Int. 2014, 2014, 648459.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Neden Kolajen Tripeptid (CTP)?

Eklem kıkırdağı yüzeysel bölgede son derece küçük gözeneklere (tahmini 50 A) sahiptir, bu nedenle sinovyal sıvıdaki sadece düşük molekül ağırlıklı bileşikler (<20 kda) dokuya difüze olabilir [10].

Neocondro'da kullanılan CTP, Gly-Xaa-Yaa dizilerini içeren ve daha düşük moleküler ağırlığa sahip yüksek oranda saflaştırılmış bir tri peptid fraksiyonudur.

10-Articular cartilage repair and transplantationJ. A. Buckwalter1,* and H. J. Mankin2 28 MAY 2004



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Neden Kolajen Tripeptid (CTP)? (Devam)

CTP, ağır moleküler bileşik olmadığı için dokuda serbestçe hareket etmek zorundadır.

Kıkırdak kondrositlerindeki aminoasitlerin taşıyıcı sistemleri henüz tanımlanmamıştır, ancak kondrositlerdeki glisin, prolin, glutamin ve glutamat taşıyıcılarına yönelik araştırmalar gerçekleştirilmiştir. [11-12].

11. Neutral amino acid transport in bovine articular chondrocytes GA Barker, RJ Wilkins, S GoldinG

12. Functional expression of particular isoforms of excitatory amino acid transporters by rodent cartilage E Hinoi, L Wang, A Takemori, Y Yoneda - Biochemical pharmacology, 2005



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion

CTP'nin kıkırdak üzerindeki etkisi nedir?

CTP, kondrsit ve fibroblast benzeri hücreler içeren hücrelerin proliferasyonunu uyararak ve kıkırdak matrisini onararak rejeneratif bir etki yaratmaktadır.

Aminoasitler sadece kondrsit gen ekspresyonunu kontrol etmez, aynı zamanda kondrositlerin kollajen sentezini de kontrol eder ve aminoasitler fibroblast proliferasyonunu uyarır. [13-14].

13. Amino acid regulation of gene expression P Fafournoux, A Bruhat, C Jousse - Biochemical Journal, 2000

14. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts H Ohara, S Ichikawa, H Matsumoto... - The Journal of ..., 2010



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

CTP'nin kıkırdak üzerindeki etkisi nedir? (Devam)

CTP'deki amino asit, kollajenin üçlü sarmal yapısındaki prevalansına ve spesifik biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine bağlı olarak fibril oluşturan kollajen ve proteoglikan için substratlar sağlamak üzere seçilebilir. [15-16]

15. Collagen structure: the Madras triple helix and the current scenario A Bhattacharjee, M Bansal - IUBMB life, 2005

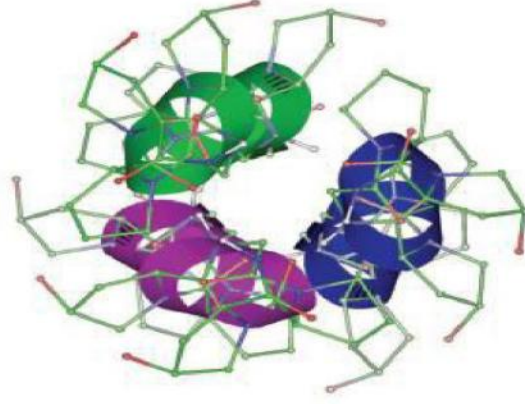
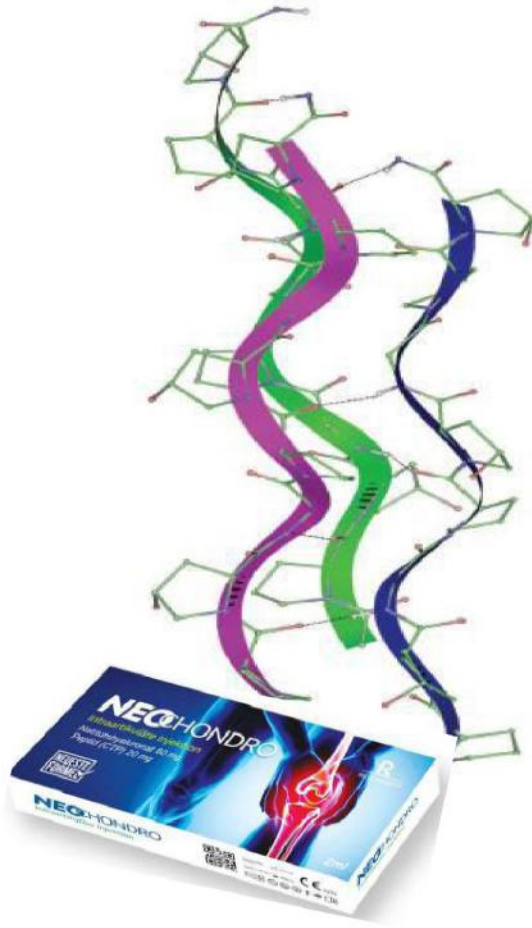
16. Amino acid propensities for the collagen triple-helix AV Persikov, JAM Ramshaw, A Kirkpatrick... - Biochemistry, 2000



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

CTP (1)



Top ve çubuk diyagramları, tripeptid başına zincirler arası bir hidrojen bağlı kolajen için şu anda kabul edilen üçlü sarmal yapının iki projeksiyonunu göstermektedir.

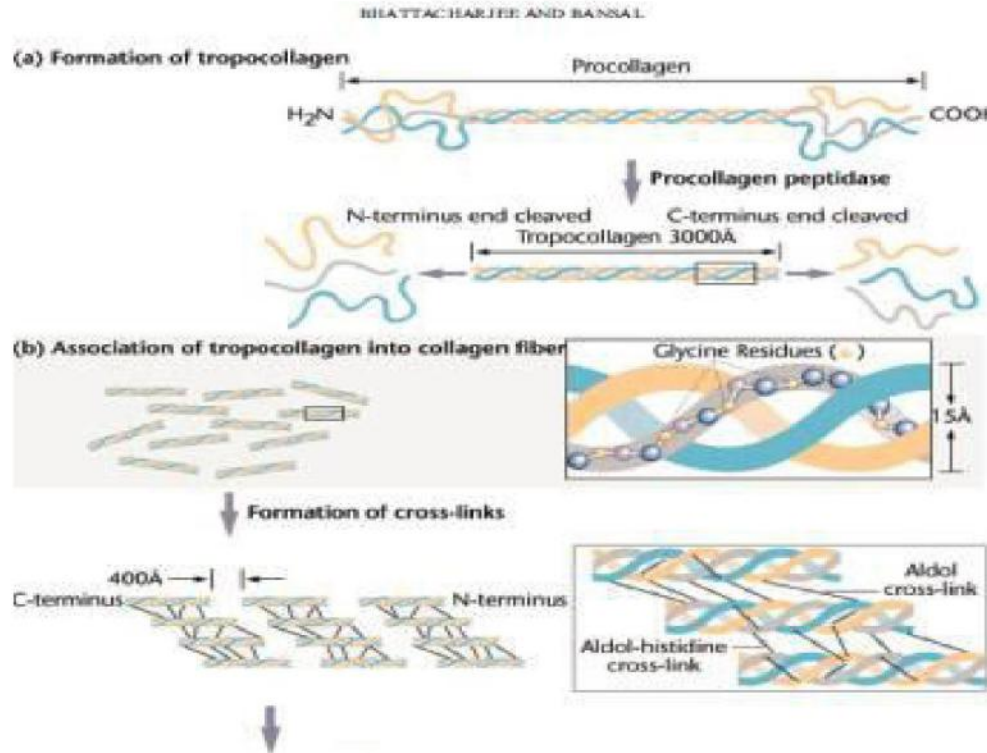
Sıradaki dizi (Gly-Pro-Hyp)₃'tür ve üçlü sarmaldaki her zincir, omurga boyunca çekilmiş farklı bir renk şeridine sahiptir.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

CTP (2)



Bireysel üçlü sarmallar veya tropokollajen molekülleri, yüksek gerilme mukavemeti ve esnekliği olan, daha fazla birleştirilebilen ve çapraz bağlanabilen fibriller oluşturacak şekilde düzenlenir. [17]

17. Klug, W. S. and Cummins, M. R., *Biomaterials* Volume 20, Issue 8, April 1999, Pages 701-709



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion

CTP'nin menisküs tedavisine olumlu etkisi nedir?

Tip I ve tip II kollajen matrislerinde in vitro tohumlanmış menisküs hücreleri bulunmaktadır. Tip I matriks için DNA testinin sonuçları, ilk hafta boyunca %40'luk bir düşüş ile başlangıç değerinden önemli ölçüde farklılaşmamış DNA miktarı seyrederken, aynı zaman periyodunda tip II matriks DNA içeriğini ikiye katlamaktadır.

Aynı zaman periyodunda, tip I başlangıç değerinin yaklaşık %50'sine kadar önemli bir çekilme sergilerken, tip II ve tohumlanmamış kontroller önemli bir çekilme göstermemiştir.

Tip II'de hücre sayısı ve GAG sentezinin yüksek olması ve hücre aracılı kontraktüre karşı direnci, in vivo menisküs rejenerasyonunun gelecekteki araştırmaları için kayda değer önemde görünmektedir.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

CTP'nin Ön Çapraz Bağ (ACL) iyileşmesine olumlu etkisi var mıdır?

Bilimsel araştırma sonuçları CTP'nin olumlu etkilerini ortaya koymaktadır. Kolajen uygulamasının ACL onarımından sonra üstün klinik sonuç ile iyileştirici yararlar sağladığı kanıtlanmıştır. [18]

18. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2015 Nov 12. Collagen application reduces complication rates of mid-substance ACL tears treated with dynamic intraligamentary stabilization. Evangelopoulos DS1, Kohl S2, Schwienbacher S1, Gantenbein B3, Exadaktylos A4, Ahmad SS1,3

Bu sonuçlar, ACL yaralanmalarının tedavisinde bir kolajen iskelesinde tohumlanan MSC kullanımının, bağ rejenerasyonunun arttırılması ile ilişkili olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. Bu MSC tabanlı teknik, CTP'nin ACL rüptürlerinin tedavisini iyileştirmek için yüksek potansiyele sahip bir araç olduğunu göstermektedir. [19]

19. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 May;22(5):1196-202. doi: 10.1007/s00167-013-2471-6. Epub 2013 Mar 9. Anterior cruciate ligament regeneration using mesenchymal stem cells and collagen type I scaffold in a rabbit model. Figueroa D1, Espinosa M, Calvo R, Scheu M, Vaisman A, Gallegos M, Conget P.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Neden Tip II Kolajen?

14 günlük kültürden sonra Kondrositler çoğalmış ve biyokimyasal analizler, ultrastrüktürel gözlemler ve Kolajen Tip I, II ve X için ters transkriptaz PCR ile gösterildiği gibi farklılaşmıştır.

Matriste Tip II KOLAJEN'in varlığına veya yokluğuna göre büyük farklılıklar gözlenmiştir. [20]

20. **Biomaterials.** 2002 Aug;23(15):3183-92. Crosslinked type II collagen matrices: preparation, characterization, and potential for cartilage engineering. Pieper JS1, van der Kraan PM, Hafmans T, Kamp J, Buma P, van Susante JL, van den Berg WB, Veerkamp JH, van Kuppevelt TH



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion

Neden sentetik kökenli kolajen?

Sentetik kolajenin, sığır ve domuz kolajenleri gibi geleneksel memeli kolajenlerine alternatif olarak hücre ve doku kültürü için yeni bir biyomateryal olduğu yakın zamanda rapor edilmiştir.

Sentetik kolajen, sığır süngerimsi ensefalopatisi (BSE) gibi zoonoz riskinin üstesinden gelebilir. [21] Bahsi geçen çalışmada, sentetik kollajen fibrilleri üzerinde kültürlenen insan mezenkimal kök hücrelerinin (hMSC'ler) kondrojenik farklılaşması, domuz kollajeni ve kaplanmamış tabaklara kıyasla araştırılmıştır.

21. J Biosci Bioeng. 2016 Ocak 29. pii: S1389-1723(16)00003-7. doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.01.001.
[Baskı öncesi Epub] **Balık pulu kolajeninde insan mezenkimal kök hücrelerinin kondrojenik farklılaşması.** Hsu HH1, Uemura T2, Yamaguchi I3, Ikoma T4, Tanaka J4.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Neden sentetik kökenli kolajen? (Devamı)

Kollajen fibrilleri, taramalı elektronik bir mikroskop kullanılarak gözlenmiştir. Safranin O boyaması, Glikozaminoglikanlar (GAG) ekspresyonu ve gerçek zamanlı PCR, her bir kolajen fibril tipinde hMSC'lerin kondrojenezini değerlendirmek için incelenmiştir.

Sonuçlar, sentetik kolajen üzerinde kültürlen hMSC'lerin 6. günde **daha güçlü Safranin O boyaması ve daha yüksek GAG ekspresyonu** gösterdiğini ortaya koymaktadır.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

Neden yüksek moleküler ağırlıklı Hyaluronik Asit (HA)? (Devamı)

IL-1 ile uyarılan FLS'de; HMW-HA aşağı regüleli IL-8 ve uyarılmamış FLS'de iNOS gen ekspresyonu, aşağı regüleli agrekanaz-2 ve TNF- α gen ekspresyonu.

CD44 blokajı, HMW-HA'nın gen ekspresyonu üzerindeki aşağı düzenleyici etkilerini inhibe etmiştir. [22]

Yüksek moleküler ağırlıklı hyaluronik asit, erken osteoartritli hastalardan alınan fibroblast benzeri sinoviyositlerde osteoartrit ile ilişkili sitokinlerin ve enzimlerin gen ekspresyonunu aşağı regüle etmektedir.

Kelly et al. artan MW'nin viskoelastik özellikleri iyileştirdiğini açıklamıştır. Bu nedenle, HMW IA-HA semptomları daha hızlı iyileştirebilmektedir. [23]

22. Osteoarthritis and Cartilage, Volume 14, Issue 12, December 2006, Pages 1237-1246

23. Kelly MA, Kurzweil PR, Moskowitz RW. 2004. Intra-articular Hyaluronans in Knee Osteoarthritis: Rationale and Practical Considerations. Am J Orthop 33(2S): 15-22.



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

NEOCHONDRO'nun BENZERSİZ ÖZELLİKLERİ

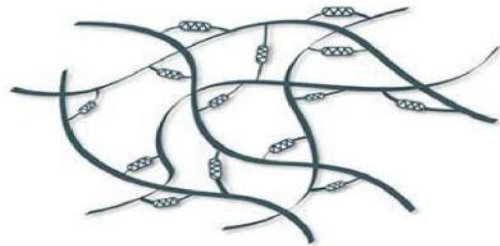
- (1) Aşınmaya karşı geliştirdiği direnç
- (2) Eklem kıkırdığının onarımı
- (3) OA ilerlemesini engellemesi



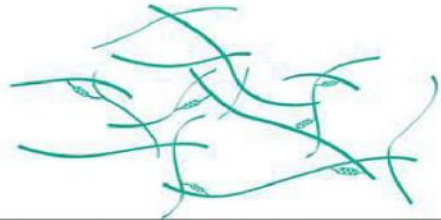
NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion

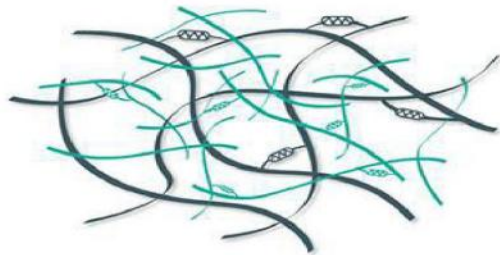
BENZERSİZ ÖZELLİKLER



Single-phase cross-linked network A



Single-phase cross-linked network B



Interpenetrated cross-linked networks:
Single-phase IPN-Like network

(1) Aşınmaya karşı direnç

NEOCHONDRO, serbest radikallere maruz kaldığında viskoelastik özelliklerini korumak için çok daha büyük bir yeteneğe sahiptir.

NEOCHONDRO'nun yüksek teknoloji ile elde edilen kesintisiz ve güçlü kolajen tripeptid (CTP) ağı sayesinde aşınma esnasında güçlendirilmiş viskoelastik özellikleri bulunmaktadır.

Veriler, NEOCHONDRO kullanımının, **tatmin edici bir eklem içi etki ve kalma süresi elde edilmesini desteklediğini** ortaya koymaktadır. [24]

24. Sinan K et al. The ability of collagen based Hyauronic acid to withstand degradation by free radicals and proteinase enzymes. Poster presented at the OSTEOP2013 Annual Meeting of the Osteoporosis ,Ostoarthritis and joint surgery , 2013 Antalya Türkiye



NEOCHONDRO

Intraartiküläre Injektion

BENZERSİZ ÖZELLİKLER

(2)Kıkırdığın Onarımı ve Yenilenmesi

NEOCHONDRO, kolajen tripeptid içermesi nedeniyle kıkırdak rejenerasyonunu desteklemekte ve iltihaplanma oranını azaltmaktadır.

NEOCHONDRO'nun, kolajen tripeptitli formülü sayesinde periyodik diz enjeksiyonlarının kıkırdak dejenerasyonunu geciktirdiği deneysel osteoartritte kanıtlanmıştır. [25]

25. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Arthritis Res Ther. 2013 Feb 22;15(1):R32. doi: 10.1186/ar418 (in rabbit experimental osteoarthritis)



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion

BENZERSİZ ÖZELLİKLER

(3) OA ilerlemesini engellemesi

NEOCHONDRO, kolajen tripeptitli formülü sayesinde diz OA'sının ilerlemesini engellemekte ve CTP'nin rejeneratif fonksiyonları morfolojik olarak görülmektedir. [26]

26. Comparison between the Effect of Collagen Tripeptide and Sodium Hyaluronan to Prevent Knee Osteoarthritis: A Preliminary in vivo Study; Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Hiroasaki Med. J. 62 : 107–116, 2011



NEOCHONDRO

Intraartikuläre Injektion



İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.

