

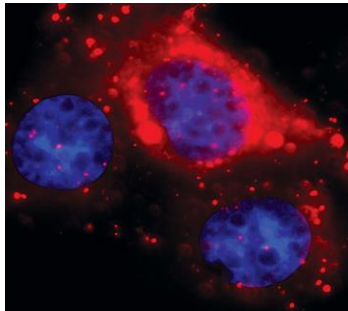
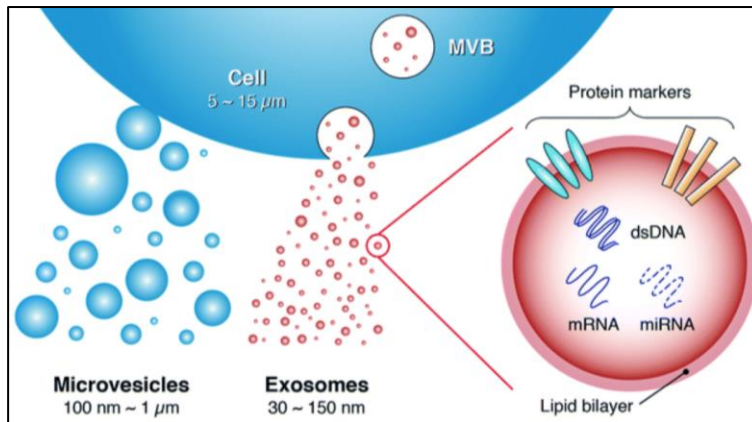
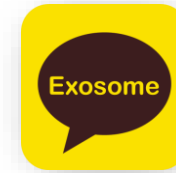


KLOSOME®

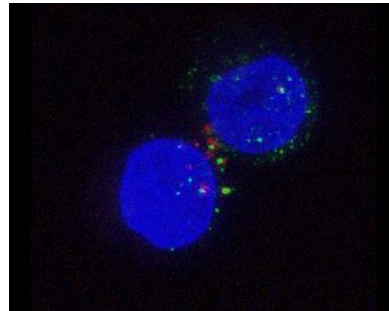
Yaşlanma karşıtı

EHLBio Co., Ltd.
Esthetic | Health | Longevity

Eksozomlar: Hücresel İletişim Elçileri



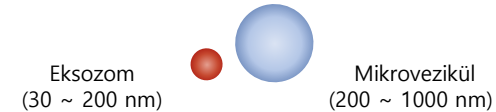
Hücre (Mavi), Eksozom
(Kırmızı)



Hücre (Mavi), Eksozom (Yeşil)

Hücreler tarafından 'bilgi alışverişi' için salgılanan
'Nano-endoplazmik retikulum'

Hücrelerin farklı boyutlarda ekstraselüler veziküller salgıladığı bilinmektedir.



Eksozomlarda hangi maddeler bulunur?

Örn., küçük proteinler

"Örn. MikroRNA'lar gibi küçük genetik parçalar"

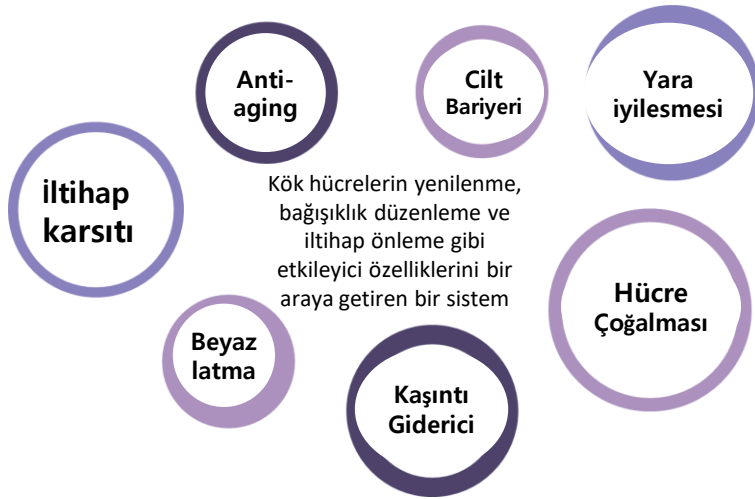


Eksozomlar, hücrelerin atık maddeleri dışarı atmak için kullandığı bir ekzositoz yöntemi olarak ifade edilebilir mi?

Yakın zamanda, hücrelerin proteinler, mRNA'lar, miRNA'lar gibi bileşenler içeren eksozomlar aracılığıyla birbirleriyle

'haberleştiği' keşfedilmiştir

Kök hücre eksozomlarının tedavi edici özellikleri



Eksozomlar, proteinler, DNA ve RNA gibi biyomolekülleri taşıma yeteneğine sahiptir, bu nedenle hücre tipine bağlı olarak tedavi edici özelliklere sahip eksozomlar elde edilebilir

Kök hücre eksozomları:

Kök hücrelerin iyileştirici etkisini içeren bir şifa mesajı!

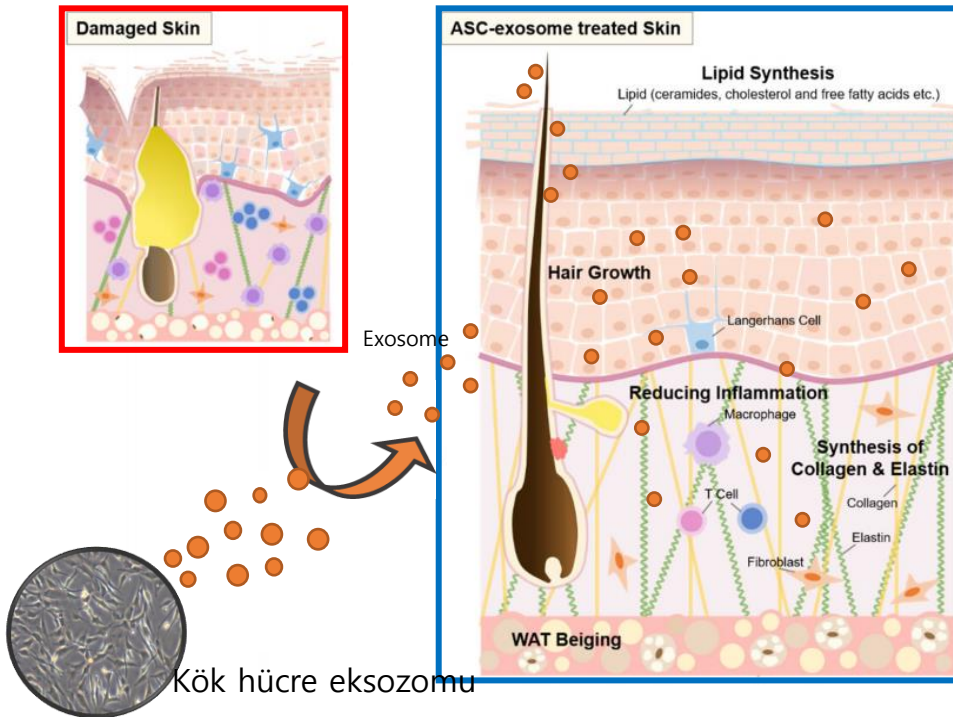
- Eksozomlar, kök hücrelerde bulunan çeşitli maddeleri hedef hücelere iletebilir.
- Hedef hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını, gelişimini ve yenilenmesini teşvik eder.

'Genç farelerin kalp hücrelerinden elde edilen ekzomların yaşlı farelere uygulanması sonucunda, yaşlı farelerin kalp fonksiyonları iyileşmiştir'

- European Heart Journal, 2017



Kök hücre eksozomlarının cilt için faydaları



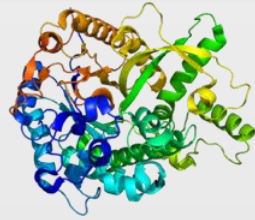
- 1 Ciltteki iltihabı azaltır**
Hassas cilt, atopik dermatit ve akne tedavisinde etkilidir.
- 2 Cilt elastikiyetinin iyileştirilmesi**
Cildin dermisinde kolajen üretimini artırır
- 3 Cilt bariyeri onarımı ve nemlendirme**
Cilt seramidlerini yenileyerek cilt nemini korumak
- 4 Saçları güçlendirmek**
Saç folikülü ortamının iyileştirilmesi

KLOSOME® = Klotho X Ekzosom



EHLBIO'nun kendi 'özel kök hücreleri'nden elde edilen 'cilt yaşlanmasını önleyici protein' içeren 'yaşlanma karşıtı eksozom'

Klotho: Vücudumuzun yaslanma karsıtı hormonu



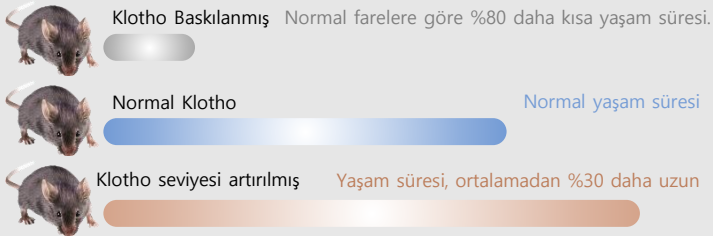
Klotho Keşifleri

Yaşlanma karsıtı protein
Uzun ömürlü protein
Gençlik proteini

Kur-o et al,Nature,1997/Kuro-o et al.,Science 2005



Klotho Miktarı



Klotho: Vücudumuzun yaşlanma karşıtı hormonu

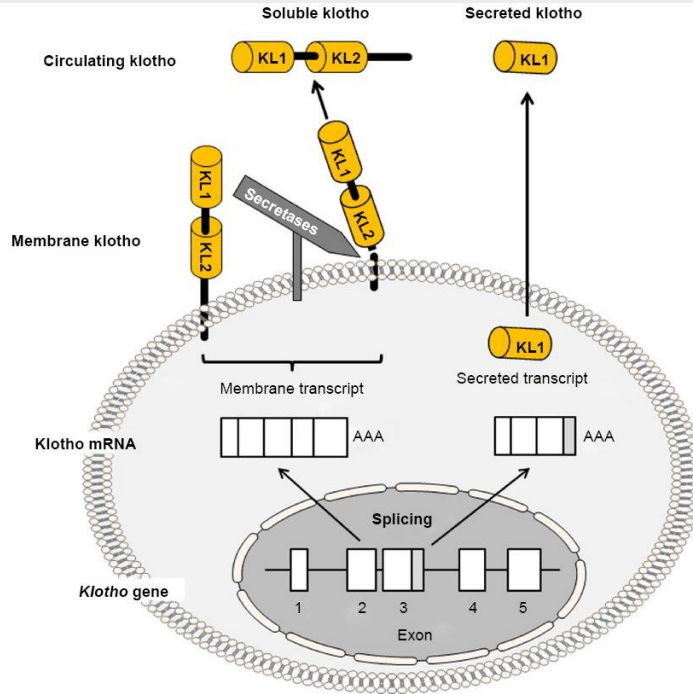


Figure 1 Schematic diagram of membrane klotho and secreted klotho.

Notes: Membrane form of klotho transcript arises from the *klotho* gene. Secreted klotho arises from an alternative RNA splicing. The internal splice donor site is in exon 3 of the *klotho* gene. The resultant alternatively spliced transcript contains insertion of 50 bp after exon 3 (gray), with an in-frame translation stop codon at the end. The product is released into the blood circulation. On the other hand, membrane klotho protein encoded by the membrane form of klotho transcript is a single-pass transmembrane protein. The extracellular domain of membrane klotho containing KL1 and KL2 repeats is shed and cleaved by α/β -secretases, and released into the circulating stream. Therefore, there are two forms of klotho protein in the circulation. One is derived from cleavage of the extracellular domain of membrane klotho called soluble klotho, a well-known active form. The other is the secreted membrane protein, which is directly derived from an alternatively spliced klotho transcript, but its function is largely unknown.

Abbreviation: mRNA, messenger RNA.

Bian A et al., Clin Interv Aging, 2015.

Klotho Biyoloji

1 Klotho genlerinin keşfi

- Klotho geni 1997 yılında keşfedildi; bu genin eksik olduğu fareler tesadüfen çoklu organ yetmezliği ve insanlarda erken yaşlanmaya benzer şekilde daha kısa bir yaşam süresi gösterdi.

2 Klotho'nun hücresel ifade özellikleri

- Klotho'nun esas olarak böbrek ve beyin bazı hücrelerinde görüldüğü, diğer organların hücrelerinde ise nadiren bulunduğu bilinmektedir

3 Klotho proteininin yapısı ve rolü

- Klotho proteini, hücre zarına bağlı membran klotho (membran klotho) formunda ve hücre dışına salgılanan çözünür klotho formunda bulunur
- Özellikle salgılanan Klotho, kanda bir hormon gibi davranır ve diğer organlarda temel biyolojik işlevlere sahip olduğu bilinmektedir



Article

Urine-Derived Stem Cell-Secreted Klotho Plays a Crucial Role in the HK-2 Fibrosis Model by Inhibiting the TGF- β Signaling Pathway

Sang-Heon Kim ^{1,2,†}, Jeong-Ah Jin ^{1,†}, Hyung Joon So ¹, Sung Hoon Lee ¹, Tae-Wook Kang ¹, Jae-Ung Lee ¹, Dae Eun Choi ³, Jin Young Jeong ³, Yoon-Kyung Chang ⁴, Hyunsu Choi ⁵, Youngjun Lee ¹, Young-Kwon Seo ^{2,*} and Hong-Ki Lee ^{1,*}

¹ Institute of Cell Biology and Regenerative Medicine, EHLBIO Co., Ltd., Uiwang-si 16006, Korea; ksh_8959@naver.com (S.-H.K.); qlr1937@gmail.com (J.-A.J.); shj048650@gmail.com (H.J.S.); shlee@ehlbio.com (S.H.L.); tppong86@gmail.com (T.-W.K.); lju4815@gmail.com (J.-U.L.); lyj6194@naver.com (Y.L.)

² Department of Medical Biotechnology, Dongguk University, Goyang-si 10326, Korea

³ Department of Nephrology, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon 35015, Korea; daenii123@gmail.com (D.E.C.); spwlsdud@naver.com (J.Y.J.)

⁴ Department of Nephrology, Daejeon St. Mary Hospital, Daejeon 34943, Korea; racer@catholic.ac.kr

⁵ Clinical Research Institute, Daejeon St. Mary Hospital, Daejeon 34942, Korea; 20110201@cmcnu.or.kr

* Correspondence: bioseo@dongguk.edu (Y.-K.S.); doctor@ehlbio.com (H.-K.L.)

† These authors contributed equally to this work.



check for
updates

Citation: Kim, S.-H.; Jin, J.-A.; So, H.J.; Lee, S.H.; Kang, T.-W.; Lee, J.-U.; Choi, D.E.; Jeong, J.Y.; Chang, Y.-K.; Choi, H.; et al. Urine-Derived Stem Cell-Secreted Klotho Plays a Crucial Role in the HK-2 Fibrosis Model by Inhibiting the TGF- β Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 5012. <https://doi.org/10.3390/ijms23095012>

Abstract: Renal fibrosis is an irreversible and progressive process that causes severe dysfunction in chronic kidney disease (CKD). The progression of CKD stages is highly associated with a gradual reduction in serum Klotho levels. We focused on Klotho protein as a key therapeutic factor against CKD. Urine-derived stem cells (UDSCs) have been identified as a novel stem cell source for kidney regeneration and CKD treatment because of their kidney tissue-specific origin. However, the relationship between UDSCs and Klotho in the kidneys is not yet known. In this study, we discovered that UDSCs were stem cells that expressed Klotho protein more strongly than other mesenchymal stem cells (MSCs). UDSCs also suppressed fibrosis by inhibiting transforming growth factor (TGF)- β in HK-2 human renal proximal tubule cells in an in vitro model. Klotho siRNA silencing reduced the TGF-inhibiting ability of UDSCs. Here, we suggest an alternative cell source that can overcome the limitations of MSCs through the synergetic effect of the origin specificity of UDSCs and the anti-fibrotic effect of Klotho.

KLOSOME® elde etme yöntemi

- 1 Klotho salgılayan özel kök hücreler + 2 EHLBIO'ya özgü geliştirilmiş Klotho salgı kültürü = 3 Yüksek saflıkta klosome ekstraksiyonu

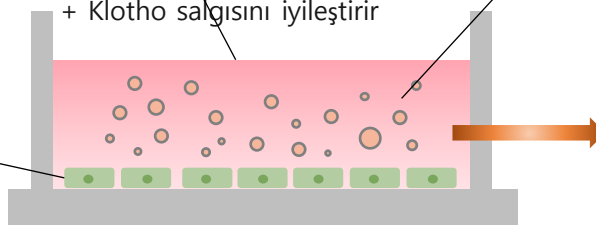
Doğal olarak klotho üreten insan kaynaklı kök hücreler



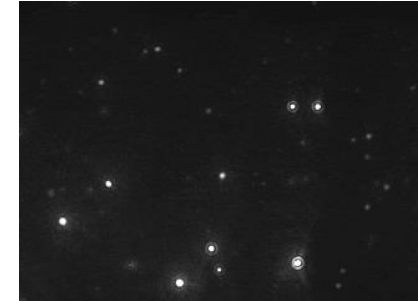
EHLBIO Patent

- +Hücre çoğalmasını teşvik eder
- + Klotho salgısını iyileştirir

Klotho içeren eksozomlar



Kültür ortamı izolasyonu ve saflaştırılması



KLOSOME® (30~200nm)



Kök Hücre Patenti

<Gelişmiş klotho salgısına sahip kök hücreler>

- 29 Eylül 2021 patent başvurusu (No. 10-2021-0129299)
- 6 Nisan 2022'de patent tescili (No. 1023854400000)

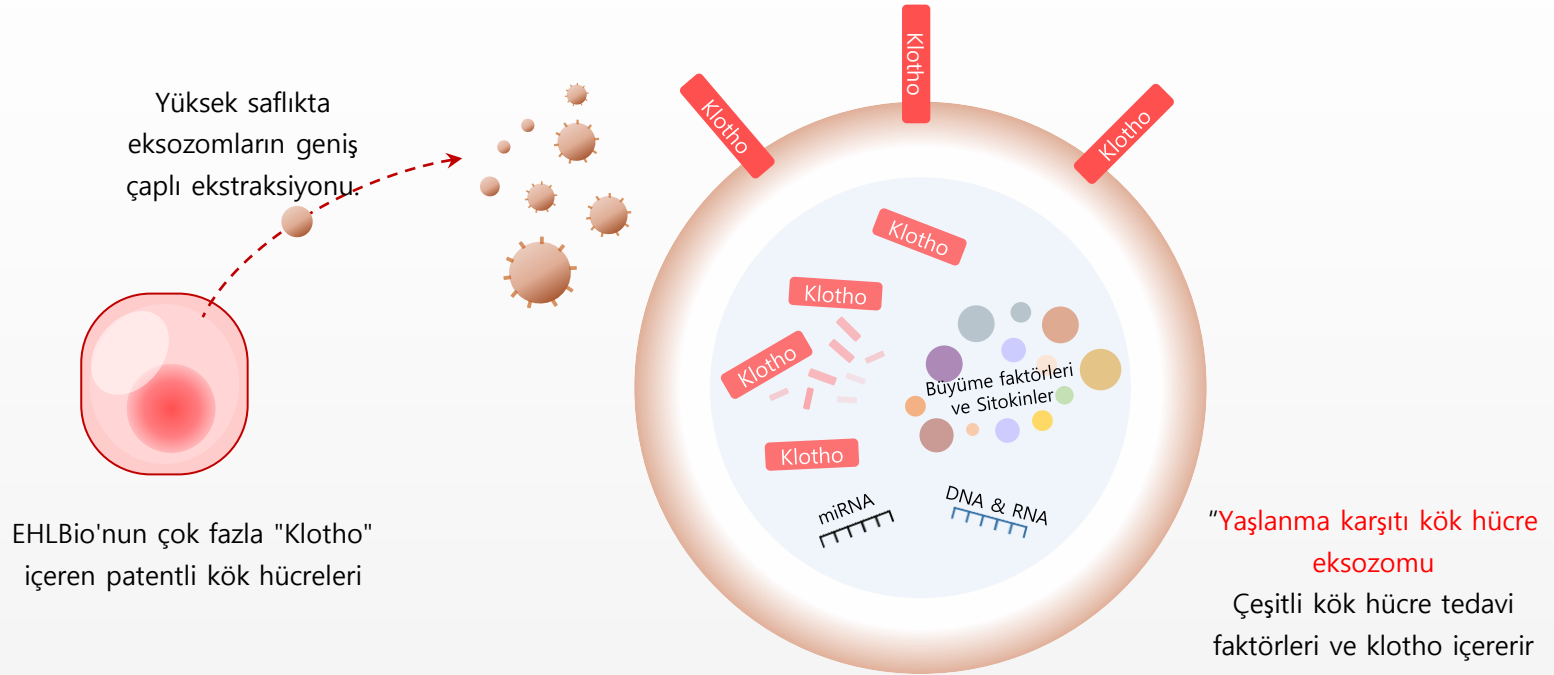


Eksozom patenti

< Cilt yenilenmesi, yara iyileşmesi, beyazlatıcı kozmetik bileşim >

- 17 Şubat 2021 patent başvurusu (No. 10-2021-0021026)
- 15 Aralık 2021'de patent tescili (No. 1020210128902)

KLOSOME'un farkı®



Normal kök hücre eksozomlarından farkı nedir?

	Genel kök hücre eksozomları	EHL Bio KLOSOME®
Kök hücre ile ilişkili yenilenme faktörü	O	O
klotho yaşlanma karşıtı protein	Yok	büyük miktarda içerir

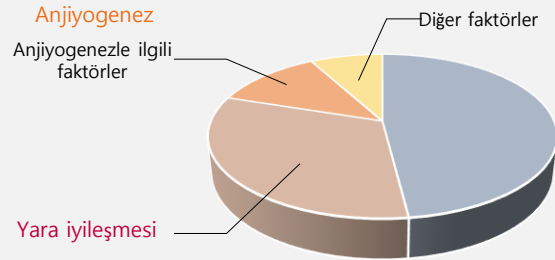
EHL'nin Klosome'u ile diğerleri arasındaki fark nedir?

- BIO ve klotho proteininden yapılmış kozmetikler?

	Klotho içerikli Kozmetik materyaller	EHL Bio KLOSOME®
fark	Klotho Proteinini Tek Bileşen	Çeşitli kök hücre rejenerasyon faktörleri + klotho kompleks bileşenleri

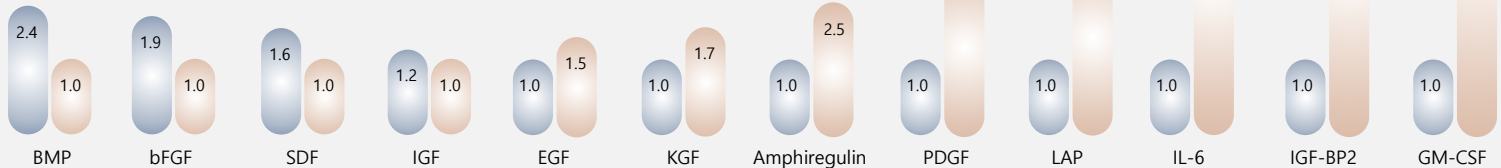
ADSC eksozomu ve KLOSOME® karşılaştırması: Cilt üzerinde etkili faktörlerin analizi.

1 Eksozomlardaki temel sitokinlerin bileşimi.

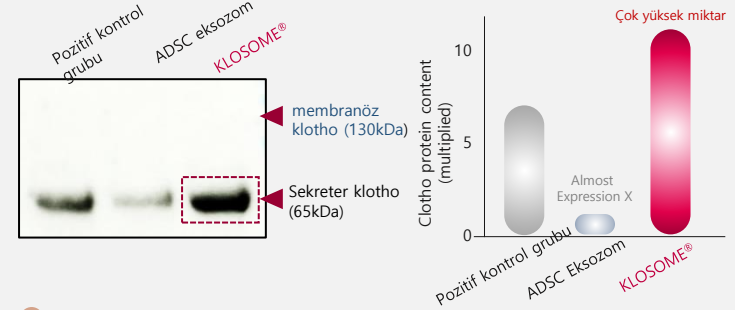


2 Başlıca etkili faktör içeriğinin karşılaştırılması.

- KLOSOME®, ADSC gibi, ciltteki Keratinositlerin ve Fibroblastların büyümesini ve farklılaşmasını tetikleyen çeşitli büyüme faktörleri içerir.
- Özellikle KLOSOME®, ADSC eksozomlarına kıyasla hasarlı dokunun yenilenmesini destekleyen ve yara izi oluşumunu önleyen GM-CSF, IL-6, PDGF ve LAP gibi daha fazla cilt yenilenme faktörü içerdiği analiz edilmiştir.



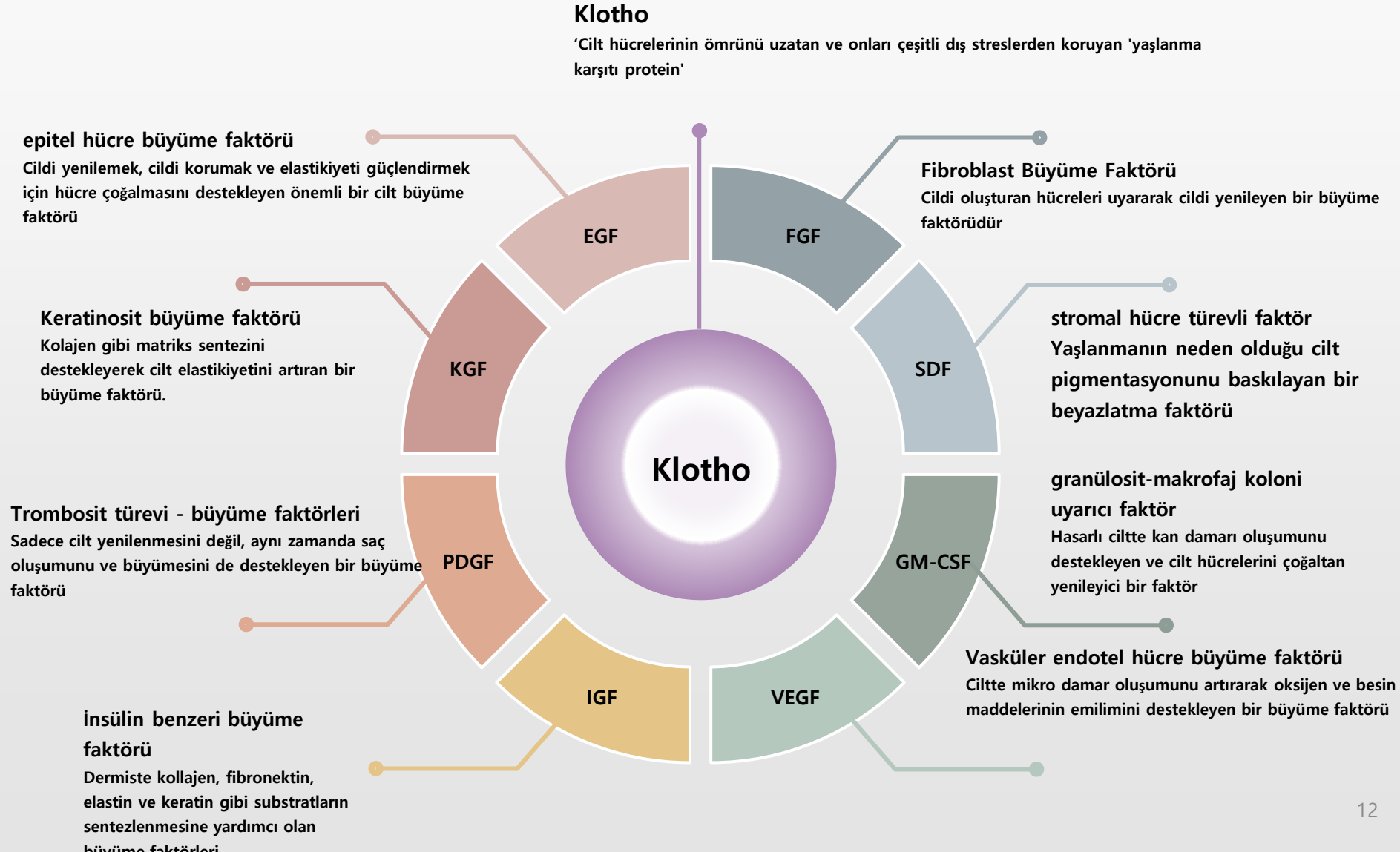
3 'Klotho' protein içeriğinin karşılaştırılması



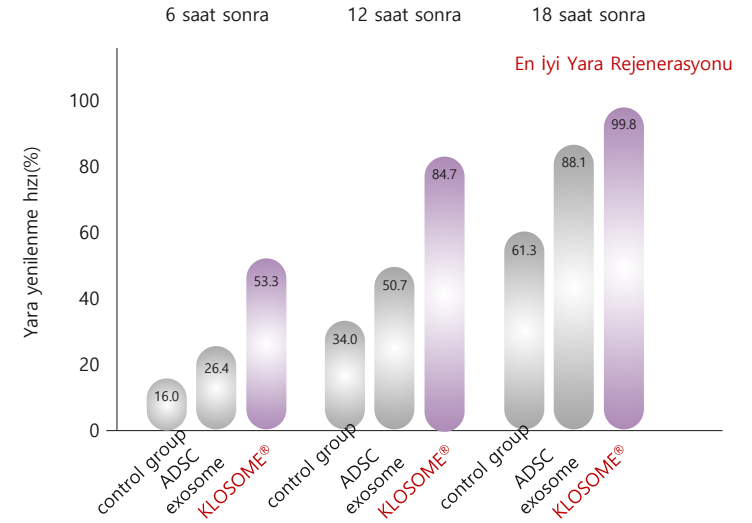
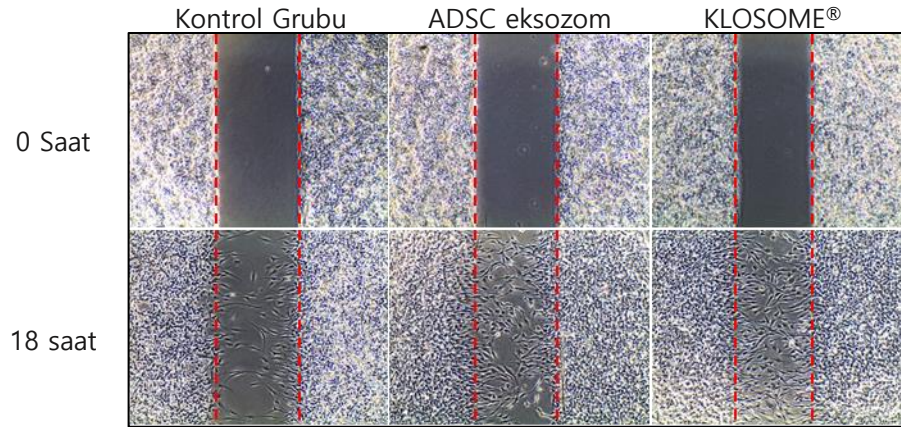
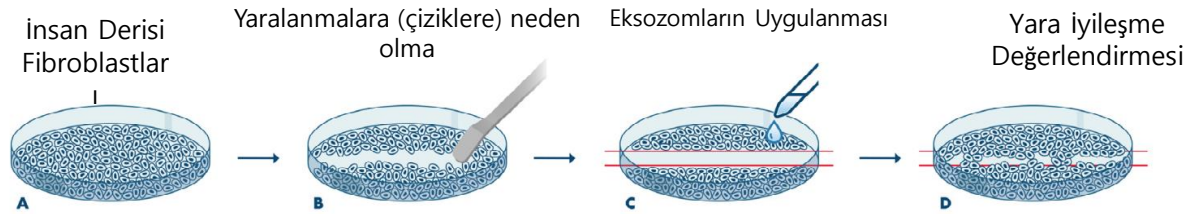
- Eksozomlardaki klotho içeriğinin analiz edilmesinin bir sonucu olarak, ADSC eksozomlarında klotho neredeyse hiç tespit edilmedi. Buna karşılık, anti-aging işlevi olan 65 kDa boyutunda salgılanan klotho, KLOSOME'da™ büyük miktarlarda görülmüştür.

Analiz

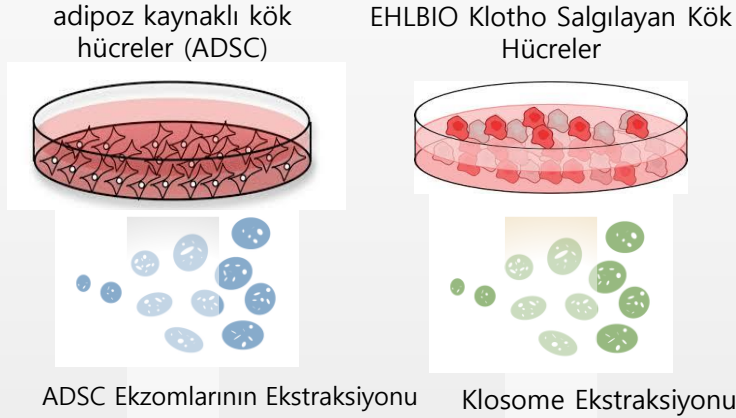
KLOSOME'un® anahtar etkileri



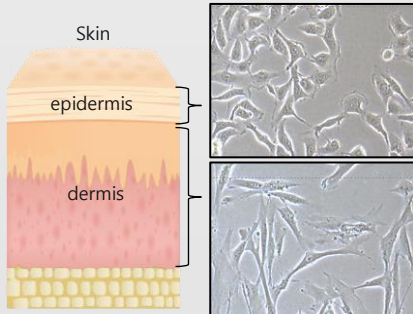
KLOSOME® Yara iyileşme Süreci İncelemesi



KLOSOME® İnsan Cilt Hücrelerinin Çoğalma Değerlendirmesi

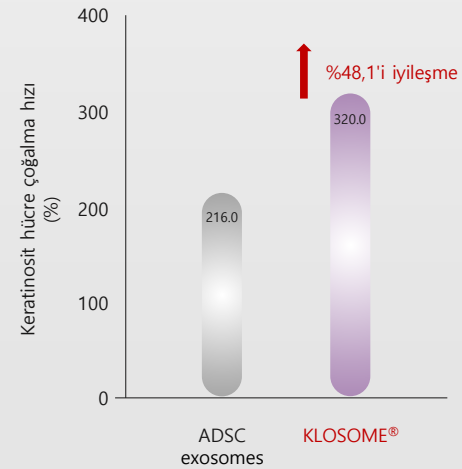
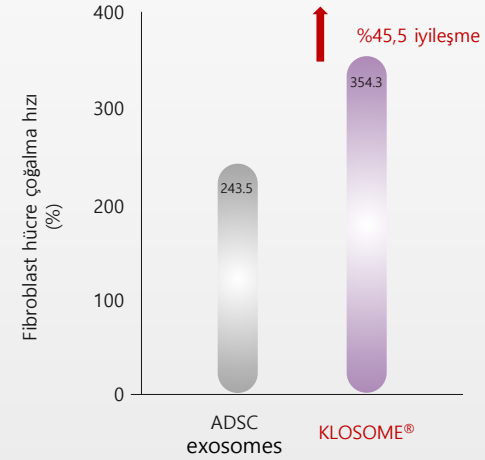


İnsan cilt hücrelerine uygulandıktan sonra hücre çoğalma hızının gözlemlenmesi (72 saat)



Keratinosit
Epidermal tabakada bulunur ve bir cilt bariyeri oluşturur

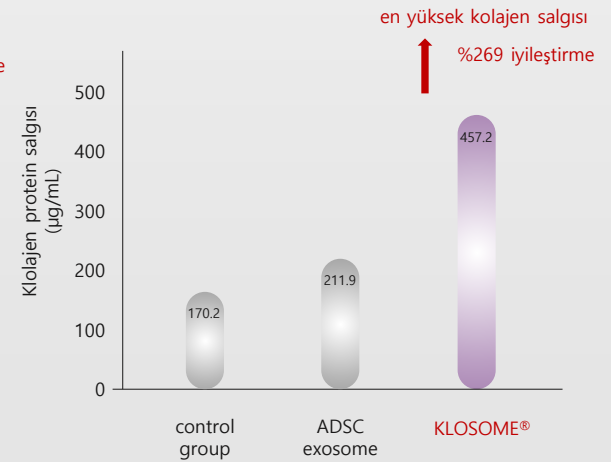
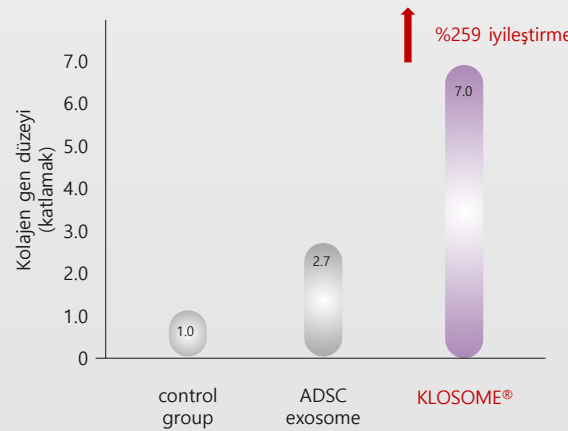
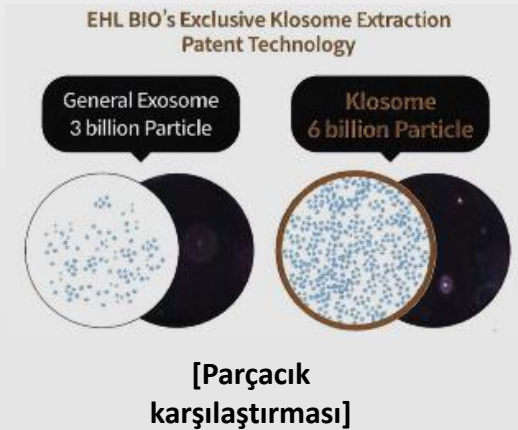
Fibroblast
Dermal tabakada bulunur ve cilt elastikiyetini korur



KLOSOME®'un Kolajen Salgısını Artırıcı Etkisi Üzerine İnceleme



- Sağlıklı ciltte, dermisteki fibroblastlar elastikiyeti korumak için kolajen salgılar.
- Cilt yaşlandıkça fibroblast sayısı azalır ve kolajen salgısı azalır, bu da kırışıklıklara neden olur.



Good Manufacturing Practice (GMP)



Best Manufacturing Facilities Ensuring GMP

Developed the biggest culture, banking, and quality control system for various types of stem cells and immune cells

Biological Safety Cabinets 41
Built-in CO₂ Incubators 65

Maintaining aseptic facilities of class 100

The stable cell banking program with automatic cryopreservation system



Annual Production Capacity: 10,000 Lot. / 18,000 ft²

1st GMP (Established in Nov, 2015)
2nd GMP (Established in Mar, 2019)

3. GMP: Mart 2024'ten itibaren Yapım Aşamasında

7 KLOSOME Procedure



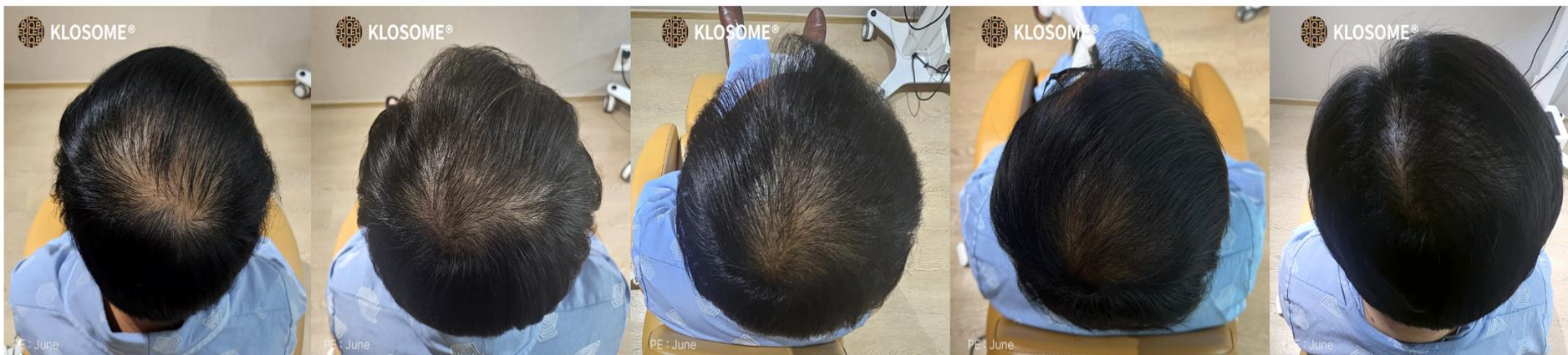
Before

After the procedure

Day 3

Day 6

Day 9



Before

2 weeks

4 weeks

6 weeks

8 weeks



Before



Day 1

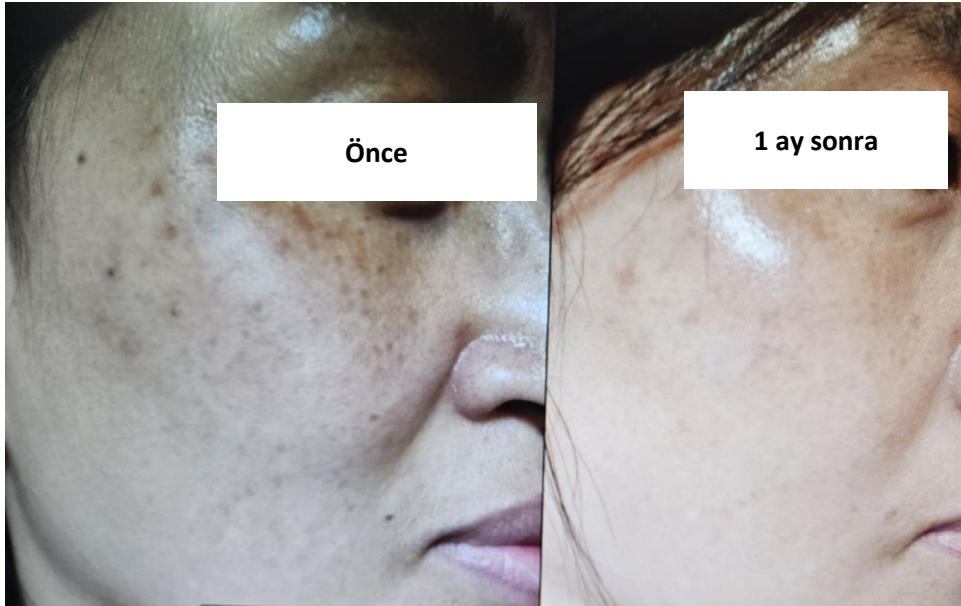


Day 10



Day 21

❖ Only MTS procedure





Thank You



www.ehlbio.co.kr

This document is strictly private, confidential, and personal to its recipients and should not be copied, distributed, or reproduced in whole or in part, nor passed to any third party.