

MEMORIA ANUAL 2023

SERVICIOS CIENTÍFICOS NEUROINNOVATION LTDA.

Avda. Vitacura 3568, Vitacura, Santiago, Chile

info@neuroinnovation.cl

PALABRAS DE BIENVENIDA

Neuroinnovation se creó en el año 2007 como una empresa de base tecnológica para comercializar las tecnologías desarrolladas a través de I+D+i por el Centro Internacional de Biomedicina ICC. Se estableció con el objetivo de generar negocios de gran escala y alcance global a partir de productos innovadores de alto valor biomédico para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en el campo de las neurociencias.

17 años desde su creación, Neuroinnovation ha alcanzado un importante grado de madurez científica, logrando hitos de gran relevancia que han significado un aporte al desarrollo tecnológico nacional, permitido posicionar a Chile en la esfera mundial en el complejo dominio de la innovación. En el contexto comercial, destacamos el lograr introducir al mercado y hacer accesible a las personas tecnologías de muy alto nivel de desarrollo y validación científica y clínica, que ayuden beneficiar la calidad de vida de sus usuarios. Lo más notable es que las tecnologías de Neuroinnovation son basadas en conceptos y descubrimientos propios que han surgido en el laboratorio de ICC que, luego de años de estudios de validación y protección, se encuentran disponibles comercialmente.

Al establecimiento y puesta en marcha de nuestro biomarcador Alz-tau[®], tecnología pionera en el mundo en la detección temprana y apoyo al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer disponible desde el año 2021 en laboratorios clínicos del país, se suma el haber logrado la expansión de la fórmula patentada BrainUp-10[®] hacia el mercado norteamericano de muy alta exigencia, preparando su lanzamiento en dicho país mediante una campaña en medios masivos y especializados en diciembre de 2023. El producto Durabrain[™] de la fórmula patentada BrainUp-10[®] fue programado para ser lanzado comercialmente en dicho país a partir de enero de 2024, a través de una alianza comercial. Estos avances nos motivan día a día a seguir perfeccionando tecnologías de alto valor, posicionando a Neuroinnovation como una empresa líder en el desarrollo de la moderna medicina traslacional; desde la ciencia básica a la clínica y el mercado.

CONSTANZA A. MACCIONI
Gerente General
Neuroinnovation Ltda.

1.RESUMEN EJECUTIVO

Neuroinnovation Ltda. es un spin-off del Centro Internacional de Biomedicina “ICC”, centro que ha sido uno de los focos de excelencia en Ciencia y Tecnología, pilares para el desarrollo tecnológico de Chile, y uno de los que más han aportado al desarrollo de las ciencias médicas. Está posicionada a nivel mundial, en los más prestigiados centros científicos y universidades, lo que significa un aporte significativo a la imagen país de Chile en el mundo. Entre los múltiples logros en ciencia y tecnología se destaca el haber contribuido a dilucidar las causas de la enfermedad de Alzheimer en el planteamiento de la **Teoría de la neuroinmunomodulación**, la que produjo un cambio radical en el paradigma sobre lo que es **la enfermedad de Alzheimer (EA)**.

Neuroinnovation Ltda. cuenta con el respaldo de un Laboratorio principal que es el Laboratorio de Neurociencias y Medicina Funcional dirigido por el connotado neurocientífico Dr. Ricardo Benjamín Maccioni quien lidera un grupo multidisciplinario de jóvenes científicos activos. Neuroinnovation está apoyada por un **Convenio vigente de cooperación mutua con el ICC**. Su tarea deriva del principio de la medicina *translational* en la cual la investigación básica avanzada lleva hacia nuevas e innovadoras tecnologías y de desde allí a la generación de productos en beneficio de las personas.

Neuroinnovation ha sido un motor importante de la investigación médica, y sus hallazgos junto a ICC, tienen los altos índices de citaciones y prestigio internacional. Es también un foco reconocido mundialmente por su trabajo en la formación de Redes Internacionales, con miras a la solución por la vía de la investigación, de grandes problemas de la medicina actual.

La empresa tiene amplia experiencia en el desarrollo y gestión de proyectos, ya que tiene a su haber una importante cartera de proyectos de I+D para promover el envejecimiento saludable a través de métodos de diagnóstico, estimulación cognitiva, tratamiento y prevención de **la EA**. Entre ellas destacan: Activamente® software para prevenir o intervenir el deterioro cognitivo; el nutracéutico BrainUp-10® validado clínicamente; una tecnología de neuroimagen PET para detectar depósitos proteicos de tau in vivo para el diagnóstico de EA y tauopatías; Alz-tau® biomarcador para detección temprana y diagnóstico certero de EA basado en la detección de variantes de tau en sangre; y suplementos alimentarios en base a compuestos bioactivos naturales con propiedades nutricionales y neuroprotectores como la pomasa de manzana (rico en quercetina) y el alperujo derivado de olivas.

Neuroinnovation cuenta con experiencia técnica y de gestión comercial en productos biotecnológicos, gracias a sus recursos humanos de alto nivel en las áreas científica, clínica, administrativa y comercial. Goza de la asesoría de expertos en transferencia tecnológica, propiedad intelectual y difusión. Posee como infraestructura 2 oficinas de I+D completamente equipadas y habilitadas para las actividades del proyecto. Asimismo,

dispone de capacidades financieras para solventar los aportes comprometidos al proyecto, que provendrán de los ingresos de la empresa a través de servicios y venta de productos.

Además, cuenta con acuerdos comerciales con proveedores y socios tecnológicos para incrementar la producción y asegurar la calidad de sus productos BrainUp-10® y Alz-tau® que actualmente se encuentran disponibles comercialmente.

Neuroinnovation es una PYME chilena que invierte más del 70% de sus ingresos en I+D, lo que se refleja en el éxito del proceso innovativo; 8 patentes internacionales y 3 marcas registradas de productos tecnológicos.

Durante el período que se informa, 2023, Neuroinnovation de la mano con el Centro de Biomedicina ICC ha obtenido logros de gran relevancia:

- 1) Un continuo aporte de nuestros productos de alta tecnología BrainUp-10® y Alz-tau® en beneficio de la salud de las personas, disponibles comercialmente.
- 2) A finales de abril, 2023 Se realizó el cierre del proyecto de la línea de financiamiento “Consolida y expande” de CORFO Código 21CYEM-199974 “Escalamiento Nacional del biomarcador Alz-tau® para la detección temprana y apoyo al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer”, proyecto adjudicado el 21/03/2022, y que permitió la expansión del biomarcador hacia regiones, generando convenios con laboratorios clínicos prestadores que se encargaban de la toma de muestra de sangre y procesamiento de ésta con el Kit Alz-tau® para la obtención de proteínas plaquetarias. Laboratorios en Iquique, Antofagasta y Región de Coquimbo; además de sumar otro laboratorio prestador en Santiago, que es Laboratorio Blanco, además del laboratorio central de procesamiento y análisis de muestras en IMALAB, ubicado en el Hospital de la Fuerza aérea de Chile. Cabe destacar que este proyecto se contextualizó en un proyecto “liderado por mujeres” y aprobado bajo esa modalidad por CORFO, siendo liderado por Constanza Maccioni y Camila Calfío, considerando la prioridad de mujeres en este concurso, en que ellas obtuvieron el más alto puntaje, número 1 de 53 proyectos presentados.
Se presentó el informe técnico final y rendición de gastos del proyecto con fecha 30/05/2023, siendo aprobado el 26/10/2023 en Carta CORFO N°19099, siendo aprobada la totalidad de los gastos rendidos del subsidio y de los aportes de la beneficiaria y de IMALAB como empresa asociada al proyecto.
- 3) Durante el 2023 se continuó ofreciendo el servicio del examen clínico Alz-tau® en el laboratorio de IMALAB, en dependencias del Hospital FACH y a través de los laboratorios clínicos prestadores en otras regiones y comunas de Chile como es Laboratorio Blanco en Santiago y Antofagasta, CáncerLab en la región de Coquimbo. Se concluyó el año 2023 con un total de 687 prestaciones del examen Alz-tau (informes de resultados entregados efectivamente), desde su implementación inicial en 2021.

En relación con el examen Alz-tau®, se ejecutó además el beneficio del convenio con la Fuerza Aérea de Chile (FACH) comandancia en jefe, Comando de Personal, bajo resolución Exenta N°7447 del 26-10-2023 denominada “Dispone bonificación de examen biomarcador Alz-tau® para beneficiarios pensionados y sus cargas familiares SISAF”. Este convenio estableció un descuento de un 20% en el valor del examen Alz-tau® para beneficiarios FACH, además de una cobertura de un 75% para pensionados y de un 50% sobre el valor para sus cargas familiares, con cargo a los Fondos Ley N° 19.465 de la FACH, contando esta bonificación con código propio para el biomarcador Alz-tau. Este importante hito permitió a muchos beneficiarios pensionados de FACH y sus cargas acceder al examen considerando que es un examen costoso que se ofrece al público de forma particular, sin reembolso de Isapre ni FONASA.

- 4) Con fecha 22-08-2023 fue aprobada por INAPI la patente de invención N° 2021 – 001380, registro N°67.794, denominada “Generación de un nuevo anticuerpo monoclonal sitio específico para la proteína tau y su uso como herramienta en biomarcadores específicos para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas y patologías involucradas con la proteína tau como Alzheimer y otras demencias”, que protege el anticuerpo monoclonal propio tau-51, desarrollado por ICC y validado en conjunto con Neuroinnovation, para su uso en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, y que corresponde al anticuerpo monoclonal que se utiliza en el Examen Alz-tau®, que fue validado en el proyecto FONDEF ID19110301 entre los años 2020 y 2022 mediante un estudio clínico realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile J.J. Aguirre.

- 5) El 9 de mayo de 2023 se realizó una conferencia dictada por el Dr. Ricardo Maccioni en la Universidad de Antofagasta (UA), titulada “La teoría neuroinflamatoria de la enfermedad de Alzheimer y el desarrollo de Biomarcadores”. Este evento fue transmitido vía *streaming*, organizado por la UA y contó con la asistencia de académicos, estudiantes, médicos y personal del área de salud de la Región de Antofagasta.

El Prof. Dr. Ricardo Maccioni además dio entrevistas en las radios y prensa locales, destacando la importancia de la prevención y detección temprana de la enfermedad de Alzheimer, promoviendo la modificación de los factores de riesgo asociados al Alzheimer.



Cabe mencionar que a finales de 2022 el Dr. Ricardo Maccioni realizó una presentación del desarrollo del biomarcador Alz-tau® como caso de éxito al tratarse de una tecnología descubierta y generada en el laboratorio gracias a un descubrimiento científico, y que luego fue desarrollado, validado científica y clínicamente, hasta ser lanzado al mercado. Esta presentación fue realizada en en el **V Congreso Internacional de Investigación, Investigación Traslacional, de lo básico a lo clínico**, organizado por la Unidad de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional (DIDeP) de la Universidad de Los Andes.

- 6) Neuroinnovation e ICC han contribuido también a mejorar la calidad de la educación en el país y a la proyección de la ciencia hacia el medio social, mediante charlas realizadas en Colegios públicos y privados, en municipalidades, CESFAM municipales y en Centros de adulto mayor, entrevistas radiales, en prensa y TV, en las que participan nuestro equipo de científicos y el Dr. Ricardo Maccioni, esclareciendo temas de interés para el público general.
- 7) En mayo de 2023 se lanzó la página web www.brainup-10.cl para iniciar el e-commerce de BrainUp-10®. El producto se vende en formato de unidad, pack de 3 unidades y pack de 6 unidades. Se tomó de referencia los valores que publica Salvador Pedrero en su página web ventasbrainup-10.cl como referencia. La página permite al cliente la opción de despacho a domicilio, el valor del despacho se calcula automáticamente al ingresar la dirección de envío, gracias al plugin incorporado en el carrito de compras de la página, que está conectado a la página de Correos de Chile, empresa con la que se firmó un contrato para el despacho de los productos. Esta modalidad de venta complementa la venta al por mayor realizada a las farmacias y tiendas de productos naturales y otros distribuidores que venden BrainUp-10 al detalle.
- 8) En octubre de 2023 Kathy Phipps, socia de Arandi Health, empresa establecida en Estados Unidos a cargo de la comercialización de la tecnología BrainUp-10® en dicho país junto con CUNSA LLC, realizó una entrevista al Dr. Ricardo Maccioni con relación a BrainUp-10, sus propiedades, mecanismo de acción y los estudios *in vitro* y clínicos que lo respaldan. Así también se preparó material de difusión de apoyo en el laboratorio del Dr. Maccioni para el lanzamiento de DuraBrain™, marca con la que se comercializará la tecnología BrainUp-10® en Estados Unidos, a partir de enero de 2024 a través de Amazon, gracias a un acuerdo comercial con las empresas establecidas en dicho país, CUNSA Internacional y Arandi Health Corp.

La campaña de marketing para el lanzamiento en EE.UU. se ha centrado en posicionar el producto en la categoría de “*Brain health*” en la misma plataforma Amazon. Cabe destacar la presencia del producto en un reportaje en *Nutraingredients*, revista especializada de nutracéuticos donde se destaca la innovación del producto DuraBrain™ como un nutraceútico basado en la fórmula patentada chilena BrainUp-10®, que posee validación clínica y científica. Prueba de campaña de marketing DuraBrain™ también ha sido recomendado por la

reconocida presentadora de TV y empresaria norteamericana Forbes Riley, figura representativa del grupo objetivo del producto en EE.UU por su edad y preocupación por el “*wellness*”. Estas aparecen en la página web del producto y otras acciones en medios masivos como Vía Pública, incluyendo una gigantografía en Times Square, NY, con la imagen de Forbes sosteniendo el producto.

- 9) En relación con la entrega de datos solicitados por entidades del estado, se respondieron las siguientes encuestas del INE: “Encuesta sobre gasto y personal en investigación y desarrollo (I+D) empresas, año de referencia 2022” y la “Encuesta anual de Servicios empresariales. Además, se respondieron en línea la Encuestas anuales de Monitoreo 2023 de CORFO con relación a los proyectos previamente adjudicados y ejecutados por la empresa, incluyendo el proyecto 21CYEM-199974, que concluyó sus actividades en abril de 2023.

Nuestro accionar está determinado por un equilibrado balance entre los programas de investigación, redes científicas internacionales, la educación, extensión y la venta de nuestras tecnologías que se encuentran disponibles comercialmente en beneficio de las personas. Nuestra actividad se concentra en cuatro áreas: (i) Neurociencias y Neurobiomedicina, (ii) Calidad de vida y control del envejecimiento, (iii) Neurofarmacología y (iv) la Unidad de estudios Clínicos avanzados.

2.- APORTES GLOBALES A LA CIENCIA. El eje central de la tarea y objetivos de Neuroinnovation. Aportes en los siguientes campos:

En el seno del Centro Internacional de Biomedicina ICC y de su **spin-off Neuroinnovation** se han desarrollado descubrimientos biomédicos de gran relevancia en el dominio de las neurociencias, entre ellos los desarrollos de nuevas tecnologías de diagnóstico temprano para la enfermedad de Alzheimer, avenidas terapéuticas para su tratamiento, y nuestros hallazgos que llevaron a la **Teoría de la Neuroinmunomodulación**, que explica las causas de una serie de desórdenes neurodegenerativos. Esta es considerada como un “*major breakthrough*” en ciencia.

Hemos logrado consolidar durante 2023 sólidas Redes Internacionales y establecidos convenios con varios centros científicos en el mundo, y actualizado la acreditación para ICC en CORFO como centro de excelencia. El periodo 2023 **ha sido una etapa muy fructífera, lográndose los grandes objetivos planteados por Neuroinnovation.**

Algunos de estos logros como la formulación BrainUp-10® basada en nutraceuticos es consumida por los chilenos para la prevención y tratamiento de trastornos neurodegenerativos y problemas cognitivos, siendo evaluado como un excelente nutraceutico, seguro y apoyado por la sólida evidencia científica y estudios clínicos rigurosos que muestran su efectividad.

Otro producto importante es la tecnología Alz-tau® que permite detectar tempranamente el Alzheimer y apoyar los criterios de detección temprana de problemas cognitivos y el diagnóstico diferencial para varias enfermedades neurodegenerativas. Apoya también los planes de ICC en el Programa de detección temprana de las demencias en todo el país. En el ámbito de políticas públicas hemos estado haciendo proposiciones a MINSAL y al Ministerio de Ciencias.

Nuestro modelo para hacer llegar nuestros inventos y las tecnologías a todo Chile y luego al mundo, es a largo plazo el de la transferencia de tecnologías, ya sea licenciado nuestras patentes a grandes compañías internacionales más que dedicarnos a producir estos paquetes tecnológicos. En ese contexto hemos logrado dos productos patentados y cuyas marcas han sido registradas en Chile como en U.S.A. Estos son BrainUp-10® indicado más arriba, producto basado en una formulación que contiene el **Compuesto Andino** un complejo Orgánico Mineral con exclusividad y propiedad de Neuroinnovation, orientado al tratamiento y prevención de trastornos neurodegenerativos y el notable biomarcador en plaquetas Alz-tau® para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer ya validado internacionalmente y cuyo kit se ha desarrollado, con **importantes avances durante 2023**. Ambos tienen ensayos clínicos de apoyo a su validez científica. Se suma a ello el software de estimulación cognitiva **ACTIVAMENTE**® que ayuda al tratamiento de enfermos de Alzheimer, y que ha además ha demostrado su eficacia a nivel educacional en el proceso de aprendizaje y estimulación cognitiva. Activamente fue discontinuado en su comercialización en 2023 debido a que quedó el programa que lo ejecuta (Flash) quedó obsoleto, por lo que esperamos la posibilidad de adjudicarnos un nuevo proyecto que permita desarrollarlo mediante la habilitación de una plataforma en línea que incluya todos los ejercicios para que cualquier persona pueda acceder a ellos como usuario autónomo o terapeuta.

3.- LOGROS DE NEUROINNOVATION EN EL MARCO DE ACCIONES INTEGRADAS CON LA “FUNDACION MACCIONI” Y CON EL CENTRO ICC.

- Neuroinnovation ha apoyado investigaciones en la frontera del conocimiento contribuyendo de manera sostenible a la investigación de la Enfermedad de Alzheimer, con aportes de clase mundial como son el paradigma de la “**teoría de la neuroinmunomodulación**”, que explica las causas de esta dolencia y de otras enfermedades neurodegenerativas
- Avances en el desarrollo y puesta en marcha del biomarcador Alz-tau®, el cual se instaló en dependencias del Hospital de la Fuerza Aérea de Chile, e implementación de nuestro marcador “LCR-Biomarker (líquido Céfaló Raquídeo)”. Cabe enfatizar que Neuroinnovation ha tenido éxito en instalar laboratorios de toma de muestra en el territorio nacional para el test Alz-tau® (alztau.cl) de detección temprana.
- Liderazgo mundial con la Teoría *Multitarget* que es la base para la producción del nutraceutico BrainUp-10® y de su equivalente **Durabrain™** en Estados Unidos. Además, Neuroinnovation ha liderado estudios de otros compuestos nutraceuticos con posible actividad anti-Alzheimer en colaboración con la empresa CEAP (Centro de estudios de alimentos Procesados), cabe destacar que este es un proyecto de economía circular, que permite reutilizar residuos de la

industria agrícola específicamente Pomasa de manzana y Alperujo derivado de la producción de aceitunas y aceite de oliva.

- Neuroinnovation ha participado de manera activa en el gran proyecto que lidera el Dr. Maccioni en cuanto a **llevar la ciencia desde los laboratorios hacia las personas**, produciendo de esta manera nuevas tecnologías y productos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Durante este periodo hemos aportado cupos gratuitos para la realización del examen Alz-tau®, esto posiciona a Neuroinnovation como una empresa que no solo invierte en la ciencia, sino que entrega un **importante aporte social en el camino hacia el control** de la enfermedad. Con ello hemos entregado beneficios para las municipalidades de La Pintana, La Reina, Talagante, Cerro Navia, Maipú en Santiago y Coyhaique en la Región de Aysén.
- Neuroinnovation ha apoyado a la Fundación Maccioni en la entrega de más de 200 códigos QR de ayuda a las familias y cuidadores de personas con deterioro cognitivo. Elemento digital que da de manera sencilla la información necesaria como nombre, dirección y teléfono de la persona extraviada que lo porta, y así asegurar el retorno de ellas a su hogar. Este logro está beneficiando ya a personas de centros del adulto mayor en las Municipalidades de La Reina, La Pintana, y Maipú.
- Neuroinnovation ha patrocinado los programas de educación a los cuidadores de las personas afectadas con deterioro cognitivo sobre prevención de la patología a través de simposios, charlas, información en la web, redes sociales y distintos medios de comunicación.
- Neuroinnovation patrocinó el Primer Seminario Internacional sobre cuidadores del adulto mayor y pacientes con Alzheimer, este exitoso evento realizado vía *streaming*, congregó a 14.900 personas conectadas de manera remota desde diferentes partes del mundo y teniendo como base a nuestro país. Este evento se denominó “Los colores del Alzheimer” y su impacto significó un enorme beneficio a miles de personas.
- Neuroinnovation ha llevado a cabo un significativo número de talleres y conferencias dirigidos a público general, entre estas cabe destacar el exitoso encuentro cultural-musical “**La Música: una cura para la enfermedad de Alzheimer**”, realizado en el Centro cultural Vicente Bianchi de la Municipalidad de La Reina el día martes 21/11/2023.
- Realización de 2 seminarios dirigidos a personal de la salud en forma virtual con excelentes resultados además de 2 seminarios dirigidos específicamente a la comunidad médica de forma interactiva que permitió a estos profesionales hacer consultas sobre el biomarcador Alz-tau®, y las ventajas en la detección temprana.
- Serie de conferencias dictadas por el Profesor Maccioni en diferentes Centros Abiertos y público en general, aportando conocimiento e información actualizada sobre la enfermedad de Alzheimer, cabe destacar entre ellas, 2 conferencias realizadas en los colegios Sagrados Corazones de Manquehue y Colegio Hispano-Americano.

- Difusión sobre aspectos científicos y aplicabilidad en el campo médico sobre detección temprana y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Entre estas cabe destacar el encuentro con la comunidad médica del Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.
- Participación a nombre de Neuroinnovation en una serie de congresos internacionales como el Congreso Anual de la “*Alzheimer Association*” realizado en la ciudad de San Diego en EE.UU., reunión de Sociedad de Geriátrica de Chile, Congreso Iberoamericano de la Sociedad Médica de laboratorio clínico, Congreso de la Asociación de Alzheimer de México, Silver Symposium realizado en Zamora, España y otros.
- Serie de conferencias dictadas por el Profesor Maccioni en diferentes Centros Abiertos y público en general, aportando conocimiento e información actualizada sobre el Alzheimer
- Los equipos humanos de Neuroinnovation, la Fundación Maccioni y del Centro Internacional de Biomedicina han sido reconocidos como investigadores de clase mundial y su director Dr. Ricardo **Maccioni nominado al Premio Nobel de Medicina 2022 y ahora 2023**. En ese contexto, los seminarios los organiza también el “Comité Internacional Un Nobel para Chile” que promueve el Nobel de Medicina.
- Neuroinnovation ha promovido diversos encuentros y entrevistas al Dr. Maccioni y a la Dra. Calfío.

4.- ACCIONES PREVENTIVAS: Constituye una herramienta valiosa para diseñar estrategias preventivas al permitir identificar la enfermedad en etapas preclínicas. Nuestro proyecto es reducir la incidencia de esta enfermedad mediante detección temprana y un protocolo de acciones preventivas, que contiene cinco ejes. 1. Ejercicio físico, al menos caminata de 150 minutos por día. 2. Estimulación cognitiva mediante *software* apoyado por la lectura y la actividad intelectual. 3. Mindfulness. 4. Uso de nutracéuticos y ocasionalmente suplementos alimentarios. 5. La dieta en general, alimentación sana.

5. BRAIN UP-10 ®. Cabe destacar que Neuroinnovation en conjunto con el ICC han realizado anteriormente de manera exitosa un estudio clínico completo fase II, randomizado, controlado por placebo, doble ciego, multicéntrico en el contexto de un proyecto CORFO de Alta Tecnología. Es uno de los primeros estudios clínicos realizados en Chile con productos médicos de esta categoría que se han originado en el país desde su investigación y que son 100% chilenos.

Además de este estudio clínico, se desarrolló con éxito la estandarización del compuesto denominado *Shilajit* Andino, extraído de la zona desértica del norte de Chile, y que es la base para la fórmula de BrainUp-10®. Se llevó a cabo también una investigación completa sobre los componentes y principios activos presentes en el producto natural

Shilajit Andino. Se realizaron estudios bioquímicos y farmacológicos sobre el fraccionamiento Molecular del compuesto andino *Shilajit* Andino.

6.- APORTE DE NEUROINNOVATION E HITOS DEL LABORATORIO DE NEUROCIENCIAS ICC EN SU APORTE A LA CIENCIA

El Laboratorio de Neurociencias y Medicina Funcional del ICC en Chile es un laboratorio de clase mundial, distinguido como uno **de los 10 centros investigación más prestigiados en el mundo sobre la enfermedad de Alzheimer**. Este laboratorio de ICC y su *spin off* Neuroinnovation, está a la vanguardia de los descubrimientos de las causas de la enfermedad y ha desarrollado múltiples enfoques innovadores para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sus contribuciones han sido cruciales para el conocimiento de los intrincados mecanismos de su etiopatogenia, así como en la prevención, búsqueda de biomarcadores de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

La carrera científica de este laboratorio destaca:

- 1) Los descubrimientos sobre los mecanismos por los cuales la tubulina se auto ensambla en microtúbulos, y los roles de GTP y las denominadas proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs) en este proceso biológico es de suma importancia para las células eucariotas vivas, incluidas las neuronas.
- 2) La organización funcional de las diferentes proteínas asociadas a microtúbulos.
- 3) Evidencia sobre la hipótesis de tau sostenida desde finales de los 70 y la observación de que la agregación de tau proporciona la mejor explicación para la evidencia clínica de la patogénesis de Alzheimer, en comparación con otros postulados (amiloide, colinesterasa, etc.
- 5) Descubrimientos sobre los mecanismos de las interacciones proteína-proteína involucradas en cómo los MAPs estabilizan el citoesqueleto, y la dinámica de estas asociaciones.
- 6) Descubrimiento de los mecanismos de las hiperfosforilaciones patológicas de tau, los roles de CDK-5 y las vías de activación de esta proteína quinasa. La implicación de las proteínas p25 y p35 en este mecanismo.
- 7) Hallazgos sobre cómo las citoquinas desencadenan las hiperfosforilaciones patológicas de tau y su relación con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.
- 8) La **teoría de la neuroinmunomodulación** que explican las causas de la enfermedad de Alzheimer. Los eventos moleculares y celulares que subyacen a la activación de las células microgliales y los astrocitos, y la cascada de eventos moleculares que conduce a la patología tau y la auto agregación.
- 9) El reconocimiento de que los patrones de plegamiento y agregación de proteínas comparten características comunes en la enfermedad de Alzheimer (para la proteína tau) y para otras proteínas en los trastornos neurodegenerativos.

10) El descubrimiento de alteraciones patológicas de p-tau en el LCR (líquido céfalo raquídeo) de pacientes con enfermedad de Alzheimer, y el desarrollo del primer biomarcador para la detección clínica certera de este trastorno cerebral. Constituye el único método aprobado y utilizado hoy a nivel mundial para diagnóstico certero de la enfermedad de Alzheimer.

11) El descubrimiento de la proteína tau en plaquetas humanas como un biomarcador de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer y la validación clínica y científica de este novedoso biomarcador Alz-tau ®.

12) El postulado sobre las acciones de las **terapias multi-target** para tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, basadas en compuestos nutraceuticos y apoyados por sólidas evidencias clínicas. Los hallazgos sobre los efectos del "**shilajit andino**" y los compuestos dirigidos a desensamblar los filamentos patológicos y los oligómeros de la proteína tau, como agentes potenciales para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Se agrega, la participación en 2023 muy activa del Prof. Maccioni de ICC en la Academia *Dana Alliance for Brain Initiatives* que incluye a los 100 neurocientíficos más importantes del mundo, y donde participan al menos 21 Premios Nobel de Medicina, y donde hay solo 3 Latinoamericanos. El Dr. R. Maccioni fue incorporado como miembro de esta organización de alto nivel académico el año 2017.

7.- PUBLICACIONES CIENTIFICAS RELEVANTES 2022- 2023

- **Maccioni RB**, Calfío C, González A, Lüttges V. Novel Nutraceutical Compounds in Alzheimer Prevention. *Biomolecules*. 2022 Feb 3;12(2):249. doi: 10.3390/biom12020249.PMID: 35204750
- Mishra SK, Balendra V, Esposto J, Obaid AA, Maccioni RB, Jha NK, Perry G, Moustafa M, Al-Shehri M, Singh MP, Khan AA, Vamanu E, Singh SK. Therapeutic Antiaging Strategies. *Biomedicines*. 2022 Oct 8;10(10):2515. doi: 10.3390/biomedicines10102515.PMID: 36289777
- González A, Singh SK, Churruca M, Maccioni RB. "Alzheimer's Disease and Tau Self-Assembly: In the Search of the Missing Link". *Int. J Mol Sci*. 2022 Apr 10;23(8):4192. doi: 10.3390/ijms23084192.PMID: 35457009
- González A, Calfío C, Churruca M, **Maccioni RB**. Glucose metabolism and AD: evidence for a potential diabetes type 3. *Alzheimers Res Ther*. 2022 Apr 20;14(1):56. doi: 10.1186/s13195-022-00996-8.PMID: 35443732
- Jha NK, Chen WC, Kumar S, Dubey R, Tsai LW, Kar R, Jha SK, Gupta PK, Sharma A, Gundamaraju R, Pant K, Mani S, Singh SK, **Maccioni RB**, Datta T, Singh SK, Gupta G, Prasher P, Dua K, Dey A, Sharma C, Mughal YH, Ruokolainen J, Kesari KK, Ojha S. Molecular mechanisms of developmental pathways in neurological disorders: a pharmacological and therapeutic review. *Open Biol*. 2022 Mar;12(3):210289. doi: 10.1098/rsob.210289. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35291879
- Wong-Guerra M, Camila Calfio, **Ricardo Maccioni** and Leonel E Rojo. Redefining the Neuroinflammation Landscape in Alzheimer's disease: A Rational Search for Druggable Targets", *Frontiers in Pharmacol*. Jun 9;14:1161850. doi: 10.3389/fphar.2023.1161850. eCollection 2023.

- Andrade V, Maylin Wong Guerra, Nicole Cortes, Gabriela Pastor, Andrea Gonzalez, Leonardo Guzman Martinez, Leonardo Navarrete, Nicolas Ramos, Camila Calfío, Leonel Rojo *, **Ricardo Maccioni** *- Scaling the Andean *Shilajit*: a new neuroprotective agent in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals (Base)*. **2023** Jul 4;16(7):960. doi: 10.3390/ph16070960.
- González-Madrid A, Calfío C, González A, Lüttges V, **Maccioni RB**. Toward Prevention and Reduction of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. **2023**; 96(2):439-457. doi: 10.3233/JAD-230454
- González A, Calfio C, Lüttges V, González-Madrid A, Guzmán C. The Multifactorial Etiopathogenesis of Alzheimer's Disease: Neuroinflammation as the Major Contributor. *J Alzheimers Dis*. **2023**;94(1):95-100. doi: 10.3233/JAD-230150. PMID: 37248904.

