



## **MEMORIA ANUAL 2022**

**NEUROINNOVATION LTDA.**

**RUT:** 76.697.200-4

**Avda. Vitacura 3568, Vitacura, Santiago, Chile**

### **PALABRAS DE BIENVENIDA**

Desde su creación el año 2006, nuestra empresa Neuroinnovation Ltda. ha alcanzado un importante grado de madurez científica logrando hitos de gran relevancia que no sólo han significado un aporte al desarrollo tecnológico y la innovación, sino que también han permitido posicionar a Chile en la esfera mundial en este complejo dominio de la actividad humana. Al establecimiento y puesta en marcha de nuestra tecnología Alz-tau®, pionera en el mundo en la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer que está disponible desde julio de 2021 en clínica, se suma el haber logrado proyectar nuestro nutraceutico BrainUp-10® hacia el mercado norteamericano de muy alta exigencia. Estos aportes le han valido el reconocimiento a nivel nacional e internacional como una empresa líder en el desarrollo de la moderna medicina translacional.

**CONSTANZA A. MACCIONI**  
Gerente General  
Neuroinnovation Ltda.

**RICARDO B. MACCIONI**  
Representante Legal  
Neuroinnovation Ltda.

## 1.RESUMEN EJECUTIVO

Neuroinnovation Ltda. es un spin-off del Centro Internacional de Biomedicina ICC y 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 el Alzheimer.

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 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.

Durante el período que se informa, 2022, Neuroinnovation de la mano con el 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.
- 2) Obtención de proyectos de escalamiento tecnológico a través de CORFO Cod. 21CYEM-199974 "Escalamiento Nacional del biomarcador Alz-tau® para la detección temprana y apoyo al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer", lo que ha permitido llevar nuestro biomarcador hacia regiones mediante una red de prestadores que se sustentan en convenios con laboratorios clínicos en Iquique, Antofagasta y en La Serena. Cabe destacar que este proyecto lo lideran dos mujeres del equipo Constanza Maccioni y la Dra. Camila Calfío, considerando la prioridad de mujeres en este concurso en que ellas obtuvieron el más alto puntaje.
- 3) Se completó un proyecto FONDEF IDeA para la implementación y puesta en marcha del biomarcador Alz-tau® en un hospital de Santiago. Mas aún se realizó una presentación pública a la cual se invitó a toda la comunidad y conto con un alto nivel de asistencia. Esto permitió dar a conocer los importantes logros del proyecto y su aplicabilidad para consolidar el gran proyecto Alz-tau® en regiones de Chile.
- 4) Establecimiento de un acuerdo comercial con la empresa norteamericana CUNSA para la comercialización del nutracéutico BrainUp-10® en USA.
- 5) Neuroinnovation e ICC han contribuido también a la proyección de la ciencia hacia el medio social mediante actividades de difusión hacia la comunidad.

Nuestro accionar está determinado por un equilibrado balance entre ciencia y tecnología, generación 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.

Neuroinnovation está entre las empresas chilenas que invierte un alto porcentaje de sus recursos financieros en I+D+i, lo que se refleja en el éxito del proceso innovativo; 8 patentes internacionales y 3 marcas registradas de productos tecnológicos.

## **2.- APORTES GLOBALES A LA CIENCIA. El eje central de la tarea y objetivos de Neuroinnovation**

En el seno del ICC y de su **spin-off Neuroinnovation** se han desarrollado descubrimientos médicos 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 2022 sólidas Redes Internacionales y establecidos convenios con varios centros científicos, y actualizado la acreditación para ICC en CORFO como centro de excelencia.

El periodo 2022 **ha sido una etapa muy fructífera, lográndose los grandes objetivos de 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 medica de 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 USA. Estos son BrainUp-10® indicado más arriba, producto basado en una formulación que contiene el **Compuesto Andino** con exclusividad y propiedad de nuestro centro, 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 2022**. Ambos tienen ensayos clínicos de apoyo a su validez científica. Se suma a ello el

software de estimulación cognitiva **ACTIVAMENTE®** que ayuda a la estimulación cognitiva de personas con Alzheimer, pero también ha demostrado su eficacia a nivel educacional en el proceso de aprendizaje y estimulación cognitiva.

### **3.- LOGROS DE NEUROINNOVATION EN EL MARCO DE ACCIONES INTEGRADAS CON LA “FUNDACION MACCIONI” Y CON 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 el laboratorio clínico IMALAB en dependencias del Hospital de la Fuerza Aérea de Chile. 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®. Además, Neuroinnovation ha liderado estudios de otros compuestos nutraceuticos con posible actividad anti-Alzheimer en colaboración con el Centro de estudios de alimentos Procesados (CEAP), cabe destacar que este es un proyecto de economía circular, que permite reutilizar residuos de la agroindustria específicamente Pomasa de manzana y 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.

- 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 Hispanoamericano.

- 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 USA, reunión de Sociedad de Geriatria 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.

- Neuroinnovation contribuyó a coordinar el evento de premiación al Dr. Maccioni como “Hijo ilustre de Aysén”, este evento obtuvo gran notoriedad y fue promovido por autoridades gubernamentales y el Alcalde de Puerto Aysén, Señor Julio Uribe, y el senador David Sandoval, quien fue el líder de este evento.

- 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**. 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. BRAINUP-10®.** Neuroinnovation e ICC realizaron y concluyeron de manera exitosa un estudio clínico completo fase II, randomizado, controlado por placebo, doble ciego,

multicéntrico. 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 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.

## **5. RADIOFARMACOS QUE RECONOCEN TAU PARA TECNOLOGIA PET-CT EN EL DIAGNOSTICO CERTERO DEL ALZHEIMER**

En este marco se completó el estudio que se originó en el Proyecto Innova Chile de Alta Tecnología Cód. **14IEAT- 28666** “*Radiopharmaceutical to visualize neurofibrillary tangles in vivo*”. Se obtuvieron excelentes resultados identificándose al menos dos radiofármacos derivados de benzimidazoles que marcan efectivamente tau y permitirían su reconocimiento *in vivo*. Serán claves para el desarrollo de esta tecnología luego de su validación en estudios clínicos.

## **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.)
- 4) Descubrimientos sobre los mecanismos de las interacciones proteína-proteína involucradas en cómo los MAPs estabilizan el citoesqueleto, y la dinámica de estas asociaciones.

5) 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.

6) Hallazgos sobre cómo las citoquinas desencadenan las hiperfosforilaciones patológicas de tau y su relación con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

7) La **teoría de la neuro inmunomodulación** 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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®.

11) 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 2022 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

- **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