

Biomarcador Alz-tau® de NEUROINNOVATION

Avda Vitacura 3568, of 511-512, Edificio Eurooffice, Vitacura, Santiago

1. Resumen ejecutivo.

Abril 2021.

La enfermedad de Alzheimer (EA), en conjunto con otros desordenes neurodegenerativos constituyen un complejo puzzle por resolver para la medicina moderna y la sociedad en general. La EA es un desorden cerebral multifactorial que se caracteriza por alteraciones cognitivas, desórdenes del ánimo y trastornos neuropsiquiátricos. Su causa fundamental es la neuroinflamación, la cual promueve un proceso que conduce a la hiperfosforilación patológica de una proteína del axón neuronal denominada tau. Las investigaciones del laboratorio del Dr. Ricardo Maccioni han llevado a demostrar que las modificaciones en tau se deben a una cadena de eventos patológicos promovidos por “señales de daño” que activan la microglía, con la consecuente sobreproducción de citoquinas que finalmente intoxican las células neuronales y promueven la activación de sistemas enzimáticos que modifican a la tau. Como resultado, ésta se autoagrega formando los denominados ovillos neurofibrilares asociados a la neurodegeneración. Las señales de daño incluyen, entre otros factores, el estrés oxidativo, desregulación inmune, problemas de comunicación neuron-glia, traumas, hierro redox en el sistema nervioso, deficiencia de vitamina B12 y agentes neurotóxicos. El balance entre estos parece variar de paciente a paciente.

Desde el descubrimiento de tau a mediados de los años 70, por el equipo del Dr. Maccioni y otros investigadores, se han llevado a cabo extensas investigaciones que han incrementado nuestro conocimiento sobre la hiperfosforilación de tau. Este conocimiento llevó al equipo del Prof. Maccioni a **plantear la teoría de la neurionmunomodulación, el paradigma central** que explica no solo la patogénesis de la EA, sino que abrió una puerta para el diseño de tecnologías de biomarcadores además de estrategias terapéuticas. Los biomarcadores moleculares son claves para la detección temprana de la EA y **una sólida herramienta para ayudar al diagnóstico certero de EA por parte del médico tratante.**

En este contexto, es crítico determinar la presencia de cambios bioquímicos a nivel cerebral correlativos del deterioro cognitivo.

2. Biomarcador Alz-tau®

Después que el laboratorio del Dr. Maccioni lograra en los años 2000 un biomarcador altamente sensible en muestras de líquido cefalorraquídeo detectando la tau fosforilada, era necesario establecer un marcador no invasivo para la detección del deterioro cognitivo asociado al Alzheimer. Para conseguir este propósito, el grupo **Neuroinnovation** liderado por el Dr. Maccioni desarrolló un innovador y avanzado método de detección para EA, basado en un biomarcador molecular de tau, en muestras de plaquetas de la sangre del paciente.

El Biomarcador Alz-tau® es una herramienta altamente sensible y eficiente que nos permite seguir el progreso de EA en una gran población de pacientes, lo que lo convierte en un biomarcador innovador, confiable y altamente eficiente como una herramienta diagnóstica para la detección temprana de EA. Lo más importante es que **Alz-tau®** ha sido validado a través de 5 ensayos clínicos, publicados en revista de impacto, base de la medicina basada en la evidencia.

Alz-tau® es por definición un biomarcador molecular no-invasivo, de alta sensibilidad de 69,42% y una especificidad 75,8%. No presenta riesgo, en comparación con otros procedimientos tales como las pruebas de líquido cefalorraquídeo (CSF)¹, procedimientos que son altamente invasivos para el paciente, pese que su sensibilidad es adecuada.

La tecnología AlzTau® está basada en el procesamiento y aislamiento de plaquetas desde muestras de sangre periférica obtenidas de cada sujeto, resuspendidas en una solución buffer a temperatura ambiente y luego centrifugadas a 1600xg a 4°C, para evitar la activación de estas células, la obtención del pellet plaquetario es lavado en presencia de inhibidores de proteasas. Las muestras obtenidas directamente desde los pacientes, son transportadas al laboratorio, las plaquetas separadas y la presencia de tau analizada por *western blots* mediante el uso del anticuerpo monoclonal tau 5 o mediante el **anticuerpo Mo Tau51** contra tau plaquetaria obtenido en nuestro laboratorio.

Cinco estudios clínicos¹ (uno de ellos en etapa final) han conducido a demostrar que un algoritmo que calcula la relación entre una variante de tau de alto peso molecular tau HMW y la variante normal de bajo peso LMW (HMW/LMWtau) es significativamente más alta en EA con deterioro cognitivo que en sujetos controles saludables. El estudio muestra una correlación de tau con el proceso de atrofia específica de ciertas regiones cerebrales, debida al progreso de la EA. Este biomarcador ha permitido **generar un test de detección y**

¹ Método actual de detección de EA donado a la ciencia por el Dr. Ricardo Maccioni.

Diagnóstico cuya implantación está en proceso, para su instalación en el laboratorio IMALAB en el Hospital de la Fuerza Aérea de Chile

Referencias:



Propiedad intelectual:

- Patente otorgada N° US 9,012,237 B2 "Innovative Blood Platelets biomarker for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease" de propiedad de Neuroinnovation.
- Trademark Alz-tau®

i

II. Principales Publicaciones científicas derivadas de estos estudios clínicos:

- 1.- Neumann K, Farías G, Slachevsky A, Perez P, Maccioni RB. Human platelets tau: a potential peripheral marker for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;25(1):103-9. doi: 10.3233/JAD-2011-101641.
- 2.- Farías G, Pérez P, Slachevsky A, Maccioni RB. Platelet tau pattern correlates with cognitive status in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2012;31(1):65-9. doi: 10.3233/JAD-2012-120304.
- 3.- Slachevsky A, Guzmán-Martínez L, Delgado C, Reyes P, Farías GA, Muñoz-Neira C, Bravo E, Farías M, Flores P, Garrido C, Becker JT, López OL, Maccioni RB. Tau Platelets Correlate with Regional Brain Atrophy in Patients with Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;55(4):1595-1603. doi: 10.3233/JAD-160652.
- 4.- Guzmán-Martínez L, Tapia JP, Farías GA, González A, Estrella M, Maccioni RB. The Alz-tau Biomarker for Alzheimer's Disease: Study in a Caucasian Population. J Alzheimers Dis. 2019;67(4):1181-1186. doi: 10.3233/JAD-180637.

Artículos de revisión (Reviews)

- 5.- Guzmán-Martínez L, Farías GA, Maccioni RB. Emerging noninvasive biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012 Nov;43(8):663-6. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.10.013.
- 6.- Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Farías GA, Fuentes P, Navarrete LP. Biomarkers for Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res. 2019;16(6):518-528. doi: 10.2174/1567205016666190517121140.