

**Dirección, Dirección Económica y Financiera  
Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili  
Esxorxador s/n, Tarragona 43007**

Certificado de exclusividad de la empresa BIOSFER TESLAB SL, B55617245, de prestación de servicios de **caracterización avanzada de suero sanguíneo para el perfilado de lipoproteínas basada en Resonancia Magnética Nuclear en dos dimensiones (DOSY-NMR)**, tecnología patentada y única para el análisis del tamaño de las partículas de lipoproteínas de manera directa registrada como test Liposcale® (CE). La caracterización avanzada de lipoproteínas consta de dos partes: una parte analítica que contempla el análisis experimental de las muestras con los equipos de RMN, que precede la parte de procesado de los espectros de RMN de los que se extrae la información biológica relevante.

Este servicio, se ofrece tanto como un servicio analítico completo, en el caso en el que Biosfer Teslab se ocupe del análisis experimental de las muestras de plasma / suero por RMN, y como servicio parcial del procesado de los datos en aquellos casos en que los investigadores dispongan de los recursos necesarios para la obtención de los espectros de manera independiente.

Complementariamente, de la misma muestra, Biosfer Teslab ofrece el servicio de caracterización del perfilado de glicoproteínas, de metabolitos de bajo peso molecular, así como un perfilado de las especies lipídicas sanguíneas basado también en RMN con la finalidad de extraer información complementaria relevante sin tener que disponer de muestra de suero adicional si el cliente lo solicita.

El conjunto que integra la caracterización de lipoproteínas, de glicoproteínas, así como de los metabolitos de bajo peso molecular se ofrece como caracterización metabólica de plasma basada en RMN. Para facilitar la interpretación de resultados Biosfer genera el informe mediante el test TLG (test de lipoproteínas y glicoproteínas) y test Metbalance (que integra los resultados de los metabolitos de bajo peso molecular).

#### Caracterización de Lipoproteínas por RMN

Aunque la determinación de lipoproteínas por RMN se lleva haciendo ya hace algunos años debido a que es una técnica rápida y no destructiva que permite caracterizar el perfil de lipoproteínas (contenido lipídico, número de partículas – y tamaño en algunos casos) tanto a nivel de investigación como mediante pruebas comerciales (*Liposcience, Nightingale*), la mayoría de aproximaciones se limitan a los picos lipídicos y el análisis de lipoproteínas basado en resultados de modelos empíricos desarrollados mediante correlación entre el espectro crudo de RMN y medidas bioquímicas de laboratorio.

El análisis de lipoproteínas mediante espectroscopia de RMN se basa en la siguiente propiedad física: dependiendo del tamaño de partícula, los grupos metilo de los lípidos que viajan dentro de las lipoproteínas resuenan a frecuencias ligeramente diferentes en función del tamaño de la lipoproteína que los transporta, partículas más pequeñas resonando a frecuencias más bajas. Por lo tanto, las lipoproteínas pueden ser cuantificadas ya sea por descomposición de la señal de RMN del grupo metilo de los lípidos en señales individuales (Jeyarajah EJ, Cromwell WC, & Otvos JD (2006) *Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clinics in Laboratory Medicine* 26(4):847) o utilizando métodos estadísticos sobre la totalidad del espectro de RMN para estimar las concentraciones lipídicas (Soininen P, et al. (2009) *High-throughput serum NMR*

*metabonomics for cost-effective holistic studies on systemic metabolism. Analyst 134(9):1781-1785*, aproximación comercializada por la empresa Nightingale), que son directamente proporcionales a la intensidad de la señal, pero **sin la cuantificación del tamaño de las partículas**. El método descrito por Jeyarajah, Cromwell y Otvos comercializado por Liposcience (actualmente adquirido por Labcorp) proporciona la concentración de partículas de nueve subclases, a partir de la estimación del tamaño **de manera indirecta**. Este método se basa en una biblioteca de espectros de RMN 1D de clases de lipoproteínas previamente aisladas y en un algoritmo que ajusta su señal de RMN con las muestras de suero o plasma.

#### LIPOSCALE®, CARACTERIZACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS POR RMN EN 2D

Como alternativa a los métodos actuales de RMN basados en espectros 1D, Biosfer Teslab ha desarrollado un método avanzado llamado el test Liposcale®, marcado CE, que aparece como un nuevo método **único y exclusivo** para la caracterización de las lipoproteínas basado en espectroscopia de RMN de difusión 2D (Mallol R, et al. (2015) *Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1H NMR spectroscopy. J Lipid Res.*) del suero o plasma sanguíneo.

La aproximación que utiliza Liposcale® es nueva porque, mediante la utilización de experimentos de RMN en dos dimensiones en las que el espectro está modulado por la difusión de las partículas en la mezcla (Difusion Ordered nuclear magnetic resonance spectroscopy, DOSY-NMR), se pueden conocer las características hidrodinámicas de las moléculas, como es el caso del coeficiente de difusión asociado a cada subclase de lipoproteína. A partir de la medida de los coeficientes de difusión se calcula directamente el tamaño de las diferentes subclases de lipoproteínas.

El análisis del plasma mediante DOSY-RMN genera un espectro de resonancia complejo del que se puede obtener un grado de información superior al que se obtiene mediante análisis tradicionales. Hay que destacar **que la medida directa del tamaño de las lipoproteínas es de particular importancia** ya que se utiliza para calcular el número de partículas de lipoproteínas dividiendo el volumen espacial de las moléculas de lípidos totales por el volumen medio (es decir, tamaño) de las partículas de lipoproteínas. Por lo tanto, la RMN en 2D que permite calcular directamente el tamaño de las lipoproteínas producen determinación más precisas de las concentraciones de partículas de las lipoproteínas que los métodos basados en RMN 1D que actualmente se comercializan internacionalmente.

La empresa Biosfer Teslab certifica que es **la única empresa en el mercado** que actualmente ofrece **el servicio de análisis basado en Resonancia Magnética Nuclear en dos dimensiones para la caracterización del número y el tamaño de las partículas lipoproteicas, siendo el licenciataria en exclusiva de la patente asociada (ES2689323T3)**.

**La patente está vigente en los siguientes países:**

País	Nº solicitud	Nº patente
AUSTRALIA	2014356428	2014356428
BÉLGICA	EP14805577.5	EP3074775
CANADÁ	2931749	2931749
SUIZA	EP14805577.5	EP3074775
CHINA	201480071338.4	ZL 201480071338.4
ALEMANIA	EP14805577.5	EP3074775
ESPAÑA	EP14805577.5	EP3074775
FRANCIA	EP14805577.5	EP3074775
REINO UNIDO	EP14805577.5	EP3074775
ITALIA	EP14805577.5	EP3074775
JAPÓN	2016-535160	6605468

  
CEO de Biosfer Teslab  
Reus, 25 de julio de 2024