

# RICORS-ICTUS

## LÍNEA 4: REPARACIÓN CEREBRAL Y RECUPERACIÓN FUNCIONAL

### COORDINADORES

---

Exuperio Díez Tejedor y María del Mar Freijo

### GRUPOS PARTICIPANTES

---

Ignacio Lizasoain, Blanca Fuentes, Francisco Campos, Mar Castellanos, Jordy Jiménez, Joan Martí, Ángel Chamarro, Francisco Purroy, Mónica Millán, Anna Rosell, Mar Freijo, Tomás Segura, Joan Montaner, Patricia Martínez, Ángeles Almeida, Juan Francisco Arenillas, María Teresa Mendioroz, Elena López-Cancio, Cristòfol Vives-Bauzá

### GRUPOS CLÍNICOS ASOCIADOS

---

Manuel Gómez-Choco, Joaquín Carneado, Carlos De la Cruz, Juan Carlos López-Fernández, Javier Marta.



Funded by the  
European Union  
NextGenerationEU



  
Instituto de Salud Carlos III

# RICORS-ICTUS

OBJETIVO CONCRETO: MEJORAR EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ICTUS

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

MEDICINA DE PRECISIÓN

## HERRAMIENTAS

- Modelos in-vitro
- Modelos animales
- Estudios observacionales
- Ensayos clínicos
- Técnicas computacionales
- Genética: Farmacogenómica
- Inteligencia Artificial
- Poststroke checklist
- Realidad virtual

- Bioquímicos
- Celulares
- Exosomas
- microRNA
- Genéticos

- Biomarcadores
- Neuroimagen
- Conectividad

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN

IDENTIFICACIÓN LESIÓN

- Trombolisis IV
- Trombectomía

REPERFUSIÓN EN ICTUS ISQUÉMICO

- Glucemia
- Presión arterial
- Oxigenación
- Temperatura
- Vía Glutamato

PROTECCIÓN CEREBRAL

- Inmunomodulación
- Protección BHE
- Antiapoptosis
- Radicales libres

REDUCIR EL DAÑO

REPARACIÓN CEREBRAL

IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO

Biomarcadores

- Bioquímicos
- Celulares
- Exosomas
- microRNA
- Genéticos

Neuroimagen

Conectividad

POTENCIACIÓN PLASTICIDAD CEREBRAL

- Factores tróficos
- Células troncales
- Exosomas
- microRNA
- AntiNogo A
- Estimulación eléctrica

RECUPERACIÓN: REHABILITACIÓN

SENSITIVO-MOTORA

- Rehabilitación
- Exoesqueletos
- Interfaces
- Técnicas computacionales

COGNITIVO/AFFECTIVA

Estimulación cognitiva

PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS

- Aterosclerosis
- Fibrilación auricular
- Enfermedad de pequeño vaso
- Genética
- Estimación de riesgo

## EVALUACIÓN

RESULTADOS EN SALUD

RECUPERACIÓN FUNCIONAL

- Escala de Rankin modificada
- Índice de Barthel

CALIDAD DE VIDA

INDICADORES ASISTENCIALES

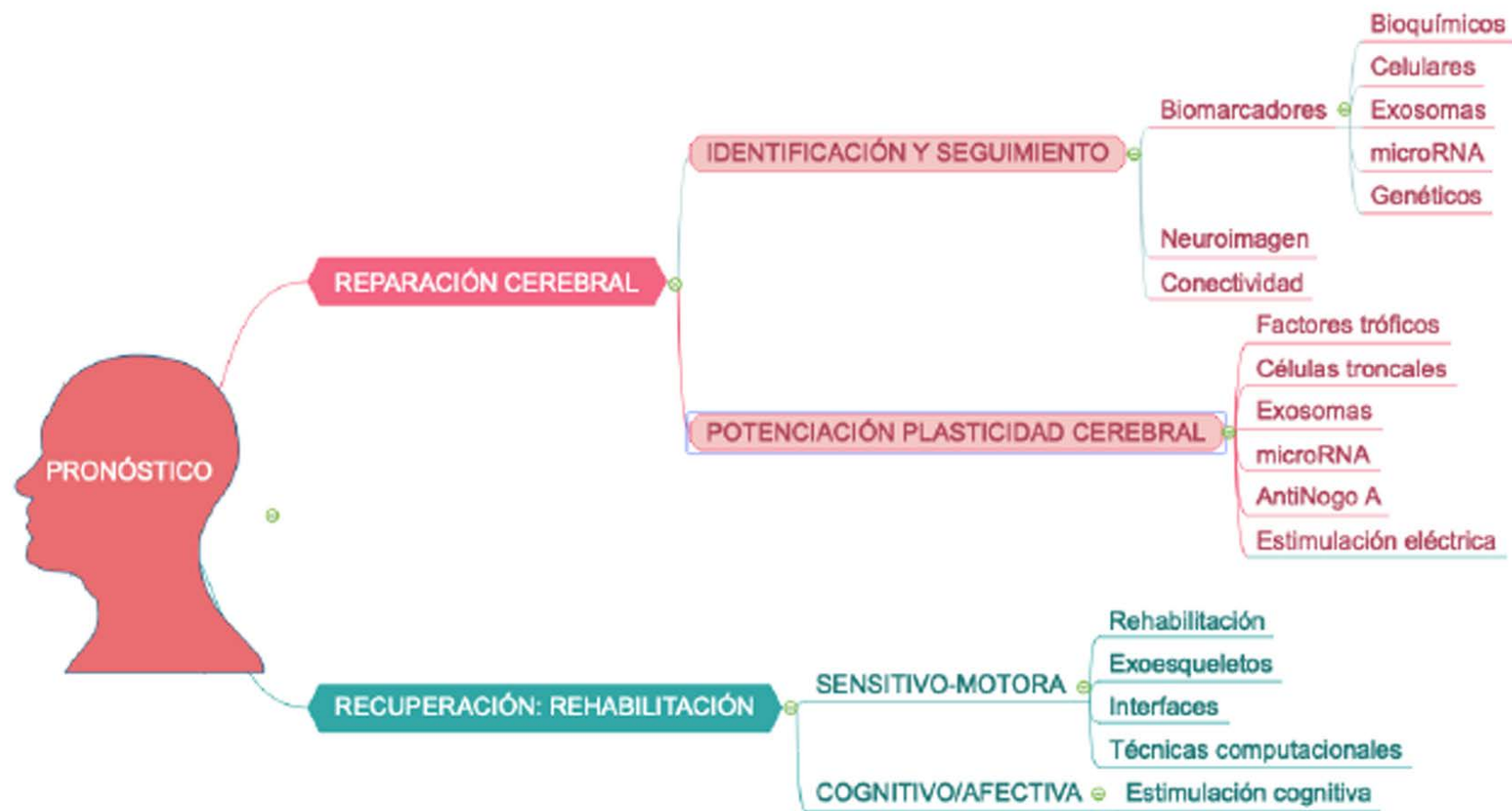
- Estancia hospitalaria
- Dependencia/Institucionalización
- Costes asistenciales

# RICORS-ICTUS

OBJETIVO CONCRETO: MEJORAR EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ICTUS

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

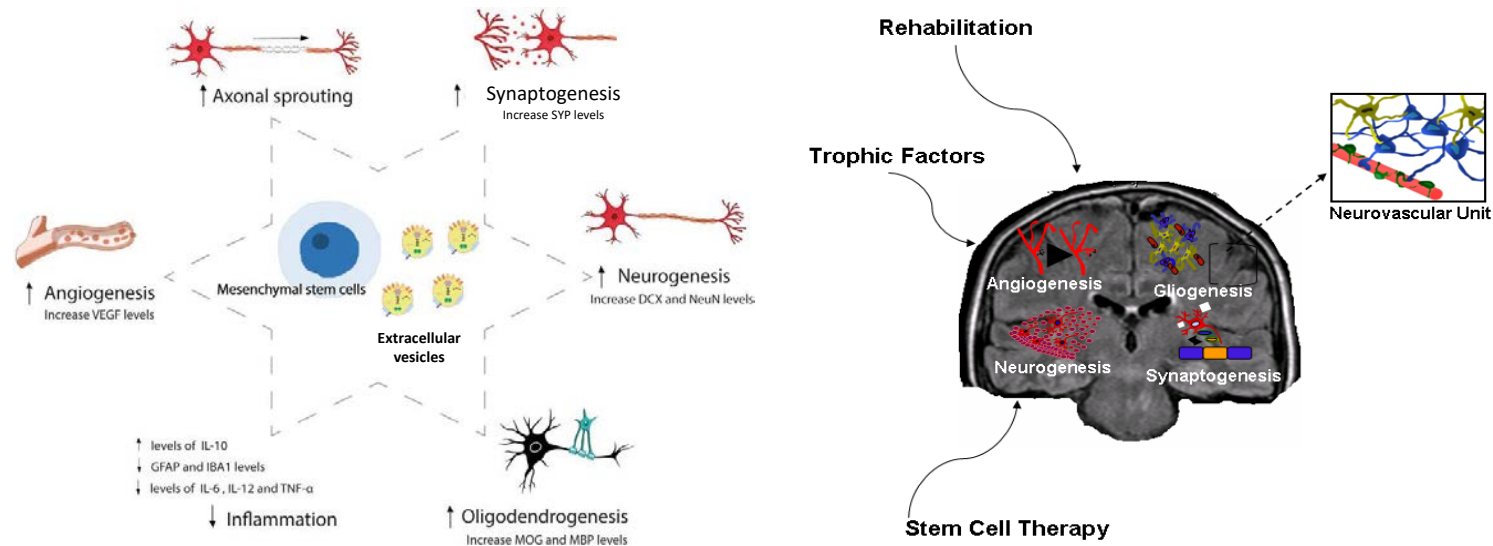
MEDICINA DE PRECISIÓN



# DESCRIPCIÓN

## REPARACIÓN CEREBRAL Y RECUPERACIÓN FUNCIONAL

- **Paquete de trabajo 1:** Identificación y seguimiento de marcadores de reparación cerebral (biomarcadores e imagen)
- **Paquete de trabajo 2:** Estrategias para potenciar la plasticidad cerebral
- **Paquete de trabajo 3:** Estimulación de la recuperación sensitivo-motora
- **Paquete de trabajo 4:** Deterioro cognitivo/afectivo post-ictus: caracterización y opciones terapéuticas



# DESCRIPCIÓN DE OBJETIVOS DE LOS PAQUETES DE TRABAJO

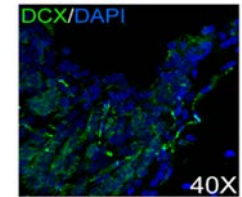
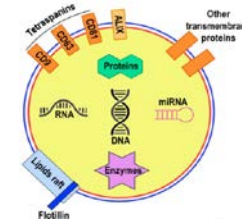
## PAQUETE DE TRABAJO 1: IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE MARCADORES DE REPARACIÓN CEREBRAL (BIOMARCADORES E IMAGEN)

A. Identificación y monitorización de marcadores de reparación cerebral de neurogénesis adulta, remodelación hipocampal, angiogénesis, sinaptogénesis

B. Papel de la inflamación, respuesta innata, movilización de los precursores endoteliales, estrés oxidativo

C. Infiltración de leucocitos, microglía, función de p53

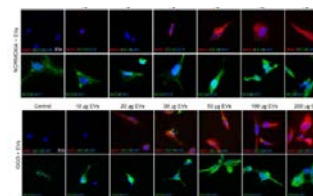
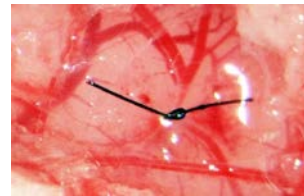
D. Evaluación de marcadores plasmáticos (vesículas extracelulares, miRNA)



E. Evaluación de marcadores de imagen (neuroimagen estructural y funcional, técnicas de aprendizaje automático)

F. Estudios preclínicos:

I. Modelos animales de ictus isquémico y hemorrágico con comorbilidades, estudios *in vitro*



G. Estudios clínicos

I. Estudios observacionales, biobanco, estudios genéticos masivos, modelos epigenéticos

# DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LOS PAQUETES DE TRABAJO

## PAQUETE DE TRABAJO 2: ESTRATEGIAS PARA POTENCIAR LA PLASTICIDAD CEREBRAL

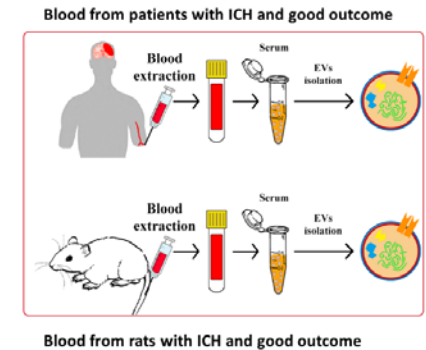
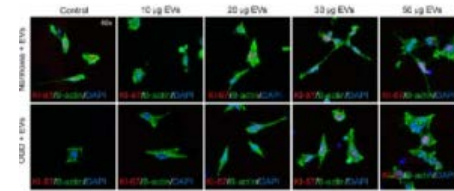
### A. Terapia celular:

- I. Estudios preclínicos (modelos animales con y sin comorbilidades)
- II. Estudios clínicos

### B. Vesículas extracelulares, secretoma de las células progenitoras:

- I. Estudios preclínicos de seguridad y dosis-respuesta
- II. Ensayo clínico fase I

### C. Modulación de la expresión de genes o moléculas reguladoras con vectores virales adeno-asociados



## PAQUETE DE TRABAJO 3: ESTIMULACIÓN DE LA RECUPERACIÓN SENSITIVO-MOTORA

### A. Aplicación temprana de la estimulación cerebral directa en combinación con las terapias rehabilitadoras

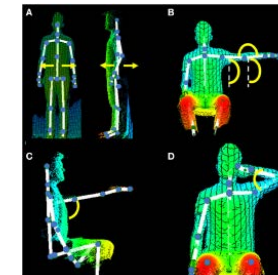
- I. Segunda fase del estudio TESLA

### B. Análisis computacionales de movimiento

- I. Estudios traslacionales (clínicos y preclínicos). AKIRA, Leap motion

### C. Exoesqueleto e interfaz cerebro-máquina

### D. Realidad virtual en la recuperación del ictus



# DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LOS PAQUETES DE TRABAJO

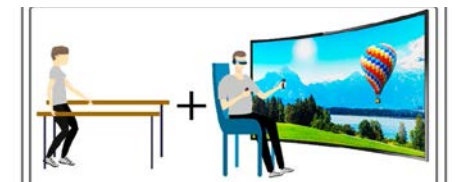
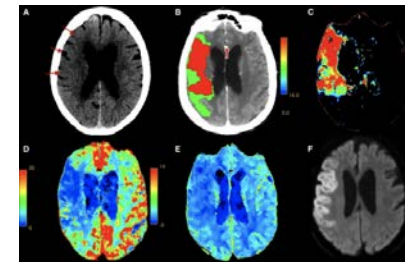
## PAQUETE DE TRABAJO 4: DETERIORO COGNITIVO/APECTIVO POST-ICTUS: CARACTERIZACIÓN Y OPCIONES TERAPÉUTICAS

### A. Estudios preclínicos de deterioro cognitivo post-ictus:

- I. Efectos de la respuesta inmune, de p53 y del estrés oxidativo en la recuperación funcional
- II. Efecto de la neurogénesis adulta y del remodelado hipocampal en el déficit cognitivo post-ictus incluyendo el efecto de la edad
- III. Modelos animales de deterioro cognitivo tras ictus

### B. Caracterización de deterioro cognitivo en pacientes e identificación de biomarcadores relacionados como:

- I. Modificaciones epigenéticas
- II. Marcadores genéticos y metabólicos
- III. Alteraciones de la microcirculación de la retina
- IV. Validación de neuroimagen, ómicas y biomarcadores como marcadores diagnósticos de deterioro cognitivo
- V. Evaluación neuroanatómica, neuropsicológica y psicosocial de pacientes con ictus y deterioro cognitivo usando:
  - Técnicas de neuroimagen funcional
  - Técnicas de aprendizaje automático
- VI. Estimulación cognitiva
  - Efectos de aplicaciones informáticas
  - Terapias basadas en realidad virtual
  - Ensayos clínicos piloto y estudios de validación
- VII. Efecto de la neuromodulación por estimulación directa transcraneal



# ENTREGABLES

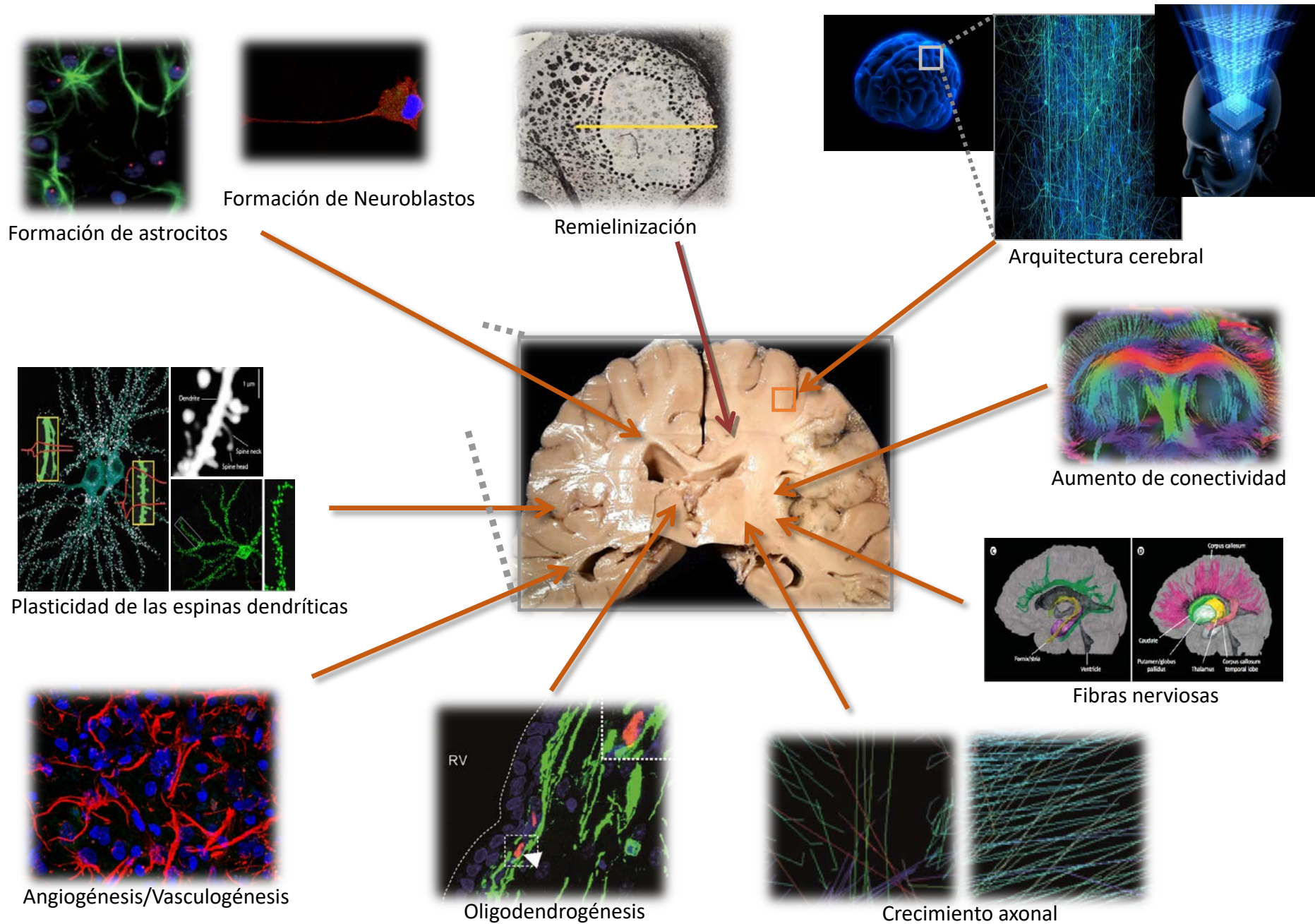
- 1.1 Estudios experimentales de neurogénesis (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, resultados) (0-24 meses)
- 1.2 Estudios clínicos de reparación cerebral (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (6-30 meses)
- 1.3 Análisis de la correlación entre marcadores y la recuperación funcional. Estudios clínicos de validación (12-36 meses)
- 2.1 Estudios experimentales de plasticidad (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-30 meses)
- 2.2 Estudios clínicos de plasticidad (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (12-36 meses)
- 2.3 Análisis de la modulación de la expresión génica o moléculas reguladoras (12-30 meses)
- 3.1 Estudios clínicos de recuperación sensitivo-motora (2da fase del estudio TESLA. Reclutamiento y análisis de los resultados) (0-36 meses)
- 3.2 Estudios experimentales y clínicos de la recuperación sensitivo-motora (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-30 meses)
- 3.3 Análisis de las ventajas del exoesqueleto y de la interfaz cerebro-máquina en la recuperación del deterioro motor. Publicación de los resultados (12-36 meses)
- 4.1 Estudios experimentales de deterioro cognitivo (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-24 meses)
- 4.2 Estudios experimentales de deterioro cognitivo en animales ancianos (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (12-36 meses)
- 4.3 Estudios clínicos en pacientes con deterioro cognitivo (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-36 meses)
- 4.4 Estudios de neuroimagen en pacientes con deterioro cognitivo (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-36 meses)
- 4.5 Estudios clínicos con aplicaciones informáticas en pacientes con deterioro cognitivo (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-36 meses)
- 4.6 Estimulación transcraneal en pacientes con disfunción ejecutiva (diseño, aprobación reglamentaria, centros participantes, análisis y resultados) (0-36 meses)



# HITOS

- 1.1 Identificar marcadores de reparación cerebral de neurogénesis adulta, angiogénesis y de remodelación hipocampal (30 meses)
- 1.2 Establecer el rol de la inflamación/respuesta inmune, movilización endotelial y estrés oxidativo en la reparación cerebral (30 meses)
- 1.3 Estudiar la correlación entre marcadores e reparación cerebral y recuperación funcional (36 meses)
- 2.1 Establecer la eficacia de la terapia con células madre para potenciar la plasticidad cerebral en estudios preclínicos y clínicos (30 meses)
- 2.2 Determinar la eficacia de las vesículas extracelulares que promueven la plasticidad cerebral en estudios traslacionales (36 meses)
- 2.3 Explorar el efecto de la modulación de la expresión génica o de las moléculas reguladoras en la plasticidad cerebral (30 meses)
- 3.1 Establecer la eficacia de la estimulación cerebral en la recuperación sensitivo-motora en ensayos clínicos. 2da fase del estudio TESLA (36 meses)
- 3.2 Explorar la utilidad del análisis computacional para evaluar la recuperación sensitivo-motora en estudios traslacionales (30 meses)
- 3.3 Determinar las ventajas del exoesqueleto y la interfaz cerebro-máquina en la recuperación del deterioro motor (36 meses)
- 4.1 Determinar el rol del sistema inmune y estrés oxidativo en deterioro cognitivo post-ictus en modelos animales (30 meses)
- 4.2 Estudiar el efecto de la neurogénesis adulta y la remodelación hipocampal en déficit cognitivo post ictus, incluyendo el efecto de la edad (36 meses)
- 4.3 Caracterizar biomarcadores de deterioro cognitivo en pacientes con ictus (36 meses)
- 4.4 Explorar las técnicas de neuroimagen que promueven información sobre la recuperación en el deterioro cognitivo después del ictus en pacientes (36 meses)
- 4.5 Establecer la eficacia de las aplicaciones informáticas y la realidad virtual en disminución cognitiva post-ictus (36 meses)
- 4.6 Estudiar la eficacia de la actual estimulación directa transcraneal en disfunción ejecutiva (36 meses)

# PLASTICIDAD CEREBRAL Y REPARACIÓN TRAS LESIÓN



## **PAQUETE DE TRABAJO 1: IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE MARCADORES DE REPARACIÓN CEREBRAL (BIOMARCADORES E IMAGEN)**

- Dr. Montaner, Dra. Millán, Dr. Arenillas, Dra. Almeida, Dra. Rosell, Dr. Lizasoian (identificación y monitorización de marcadores de reparación), Dr. Chamorro, Dra. Castellanos, Dr. Vives, Dr. Campos, Dr. Purroy, Dr. Martí Fabregas, Dr. Marta, IdiPAZ-Dra. Fuentes (biomarcadores plasmáticos y de ultrasonografía en IC y HC-abordaje traslacional), Dra. Freijo (papel de la inflamación, infiltración de leucocitos, evaluación de marcadores de imagen y modelos animales de ictus isquémico y hemorrágico)

## **PAQUETE DE TRABAJO 2: ESTRATEGIAS PARA POTENCIAR LA PLASTICIDAD CEREBRAL**

- Dr. Carneado, Dr. Montaner (terapia celular y biomarcadores de monitorización específicos), Dr. Martí Fabregas, Dr. Arenillas, Dra. Almeida, Dra. Rosell, Dr. Vives, Dr. Campos, Dr. Purroy, IdiPAZ-Dra. Fuentes (ensayos clínicos con células madre, investigación traslacional con administración intravenosa de vesículas extracelulares y herramientas digitales), Dra. Freijo.

### **PAQUETE DE TRABAJO 3: ESTIMULACIÓN DE LA RECUPERACIÓN SENSITIVO-MOTORA**

- Dr. Carneado, Dra. Millán, Dr. Martí Fabregas, Dr. Purroy, IdiPAZ-Dra. Fuentes (ensayos clínicos con células madre, investigación traslacional con administración intravenosa de vesículas extracelulares y herramientas digitales), Dra. Freijo(terapia celular: estudios preclínicos)

### **PAQUETE DE TRABAJO 4: DETERIORO COGNITIVO/APECTIVO POST-ICTUS: CARACTERIZACIÓN Y OPCIONES TERAPÉUTICAS**

- Dra. Martinez-Sánchez, Dr. Martí-Fábregas, Dra. Cancio, Dra. Almeida, Dr. Lizasoain (modelos animales de deterioro cognitivo tras ictus), Dr. Gómez-Choco, Dra. Mendioroz, Dra Castellanos, Dr. De La Cruz, Dr. Purroy, Dr. Marta, IdiPAZ-Dra. Fuentes (técnicas digitales en afasia post-ictus, estimulación cognitiva y enriquecimiento ambiental en ictus), Dra. Freijo (efectos de respuesta inmune, marcador es metabólicos, validación e neuroimagen, ómicas....y evaluación neuroanatómica, neuropsicológica y psicosocial)

## PROYECTOS ACTUALES

### PAQUETE DE TRABAJO 1: IDENTIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO DE MARCADORES DE REPARACIÓN CEREBRAL (BIOMARCADORES E IMAGEN)

- Dr. Montaner: AMASCIS , IBIS(Células mononucleares de médula ósea)
- Dra. Almeida: Unravelling the specific function of reactive oxygen species on brain repair and prognosis after stroke
- Dra. Castellanos: biomarcadores relacionados con transformación hemorrágica.
- Dr. Campos: estudio de los biomarcadores RNA-Binding Motif Protein 3 (RBM3), Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21).
- Dr. Carneado: Inflamación tras el ictus agudo: Detección de agregados plaquetas neutrófilos en el ictus agudo.
- Dra. Freijo: Evaluación de la expresión de los receptores nicotínicos en plaquetas como potenciales biomarcadores en el ictus isquémico (PlaquiIctus).
- IdiPAZ-Dra. Fuentes (Terapia celular AMASCIS2-PIC18/0016 y MASTERS-2; Biomarcadores plasmáticos y de ultrasonografía PI16/01052; PI17/01922; PI20/00243)

## **PROYECTOS ACTUALES**

### **PAQUETE DE TRABAJO 2: ESTRATEGIAS PARA POTENCIAR LA PLASTICIDAD CEREBRAL**

- Dr. Carneado: MASTERS 2 (celulas progenitoras en el ictus isquémico agudo).
- Dr. Campos: inducción de la expresión de la proteína RNA-Binding Motif Protein 3 (RBM3), y tratamiento con la form recombinante Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21).
- IdiPAZ-Dra Fuentes: (Terapia celular AMASCIS2-PIC18/0016 y MASTERS-2; Biomarcadores plasmáticos y de ultrasonografía PI16/01052; PI17/01922; PI20/00243)

## **PROYECTOS ACTUALES:**

### **PAQUETE DE TRABAJO 3: ESTIMULACIÓN DE LA RECUPERACIÓN SENSITIVO-MOTORA**

- Dr. Arenillas: TESLA2.
- IdiPAZ-Dra Fuentes: LEAP-MOTION (PI-4776), AKIRA (PI3787), DULCINEA (HR18/0026), Verbalizapp

## PROYECTOS ACTUALES

### PAQUETE DE TRABAJO 4: DETERIORO COGNITIVO/APECTIVO POST-ICTUS: CARACTERIZACIÓN Y OPCIONES TERAPÉUTICAS

- Dra. Martínez Sanchez:
  - Modul-Exe: eficacia de la tDCS en pacientes con infarto cerebral y disfunción ejecutiva.
  - Trans-Impulse: estudio de dominios cognitivos y relación con localización del infarto.
  - Estudio comparativo de protocolos de tDCS en modelo animal de isquemia cerebral con endotelina.
- Dra. Millán:
  - Evaluación neuropsicológica y por neuroimagen avanzada del impacto del deterioro cognitivo asociado a diferentes técnicas de cirugía cardíaca
  - Evaluación integral y mejora del estado de salud de los pacientes con ictus mediante la recogida de PROMS y PREMS
- Dra. Cancio:
  - Impulso: evaluación cognitiva y psicosocial en ictus jóvenes.
- Dr. Marta:
  - Estudio de deterioro cognitivo en ictus
  - Registro Moya-Moya
- Dra. Freijo:
  - Mecanismos de dominio general y recuperación del lenguaje después de un infarto cerebral
- IdiPAZ-Dra. Fuentes (Técnicas digitales en afasia post-ictus/DULCINEA (HR18/0026), estimulación cognitiva y enriquecimiento ambiental en ictus)