

# Grupo Aterotrombosis

## Programa de Enfermedades Cardiovasculares

Josune Orbe  
RD21/0006/0008



**Cima**  
Universidad  
de Navarra

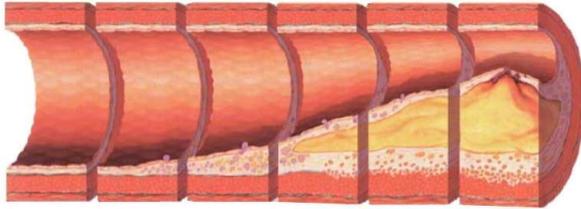




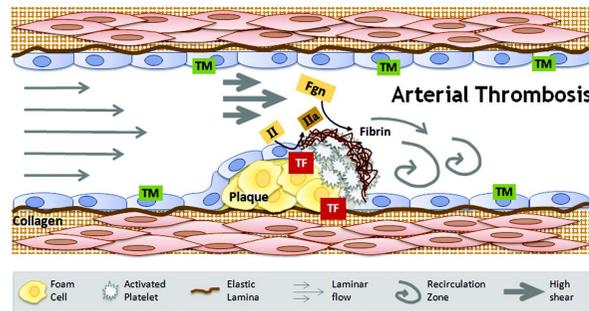
Hospital Universitario  
Miguel Servet

## Grupo de Aterotrombosis: Contexto fisiopatológico

### Aterosclerosis



### Trombosis

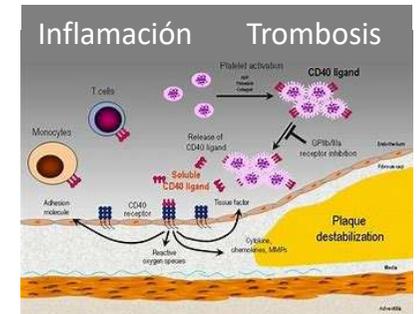


### Biomarcadores

- Sanguíneos  
(mala respuesta vascular y la aparición del trombo)



### Mecanismos fisiopatológicos (trombosis y falta de respuesta al tratamiento)

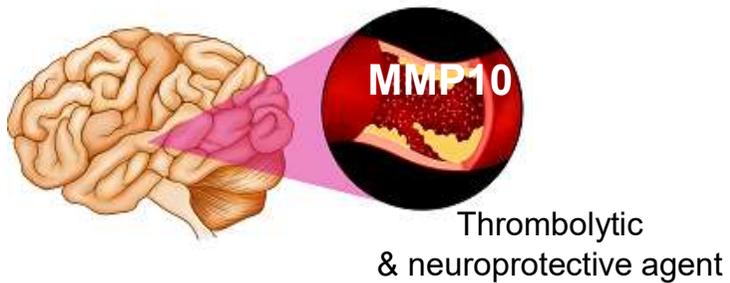


### Terapia

- (prevenir el desarrollo de la enfermedad y tratar el evento trombótico)

## Research line: Prevention & treatment of thrombosis/hemorrhage

### Ischemic



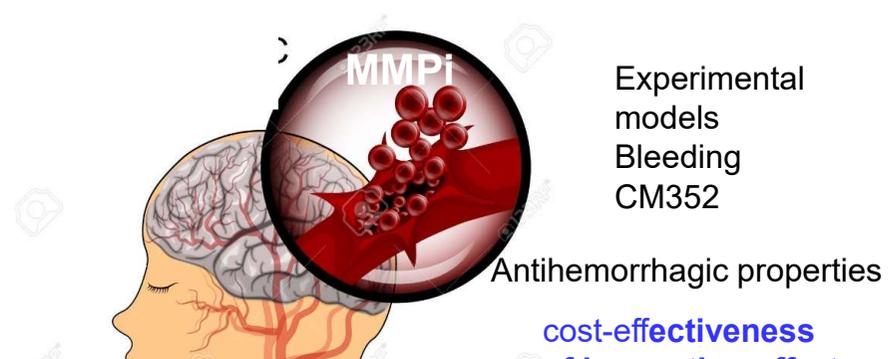
Orbe J et al Circulation 2011  
Rodriguez JA et al. J Thromb Haemost 2013  
Orset C, et al Stroke 2016  
Roncal C et al Cardiovasc Res 2017  
Navarro-Oviedo M et al Trans Stroke Res 2019

PI19/00065

Clot composition & treatments

### Stroke

### Hemorrhagic



Orbe J et al. J Med Chem 2015 (x2)  
Rodriguez et al JAHA 2017  
De Miguel I et al. ACS Letters 2018  
Patent: (WO2014012964)

cost-effectiveness  
of innovation efforts

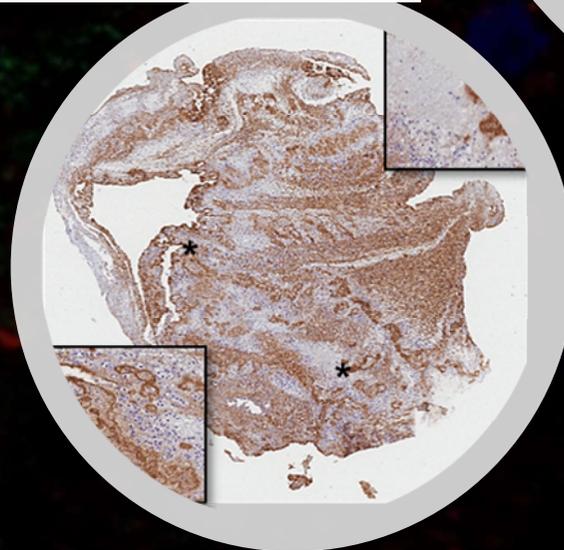
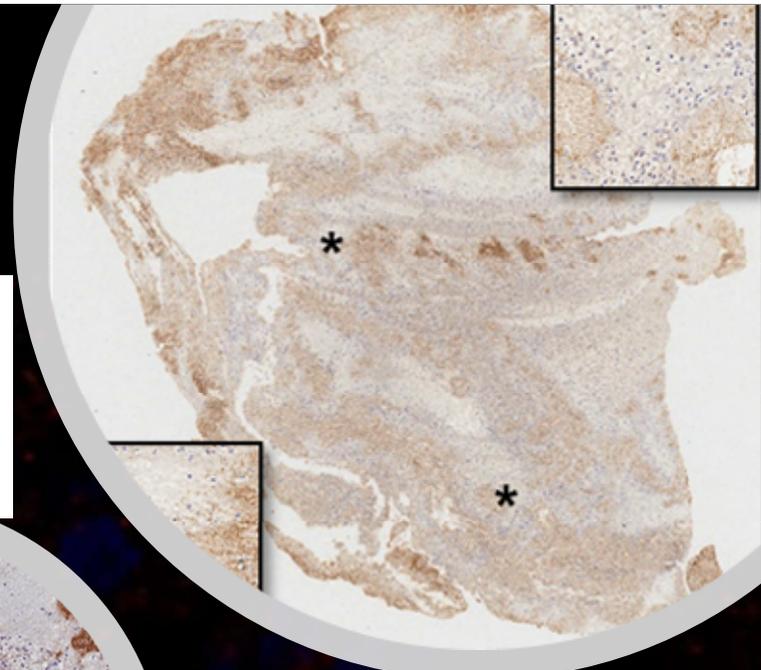
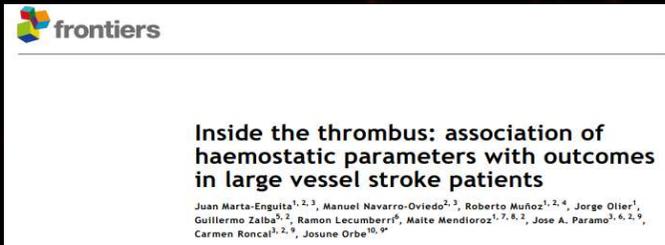
Hemostatics Pharmaceuticals S.L.

Functional and mechanistic analysis of MMP-  
targeted treatment in complicated bleeding situations

# Serie ICTUSENSOPT

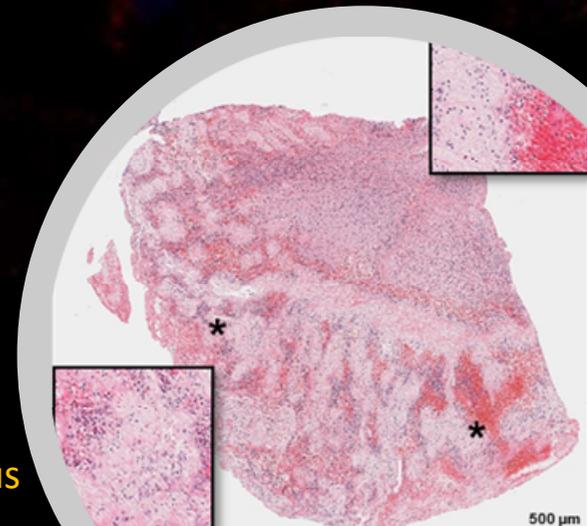
## - Caracterización histopatológica de trombos (n=45)

Fibrina	Calprotectina
RBC	Factor vW
Leucocitos	Neutrofilo elastasa
Linfocitos	Factor XIII
Plaquetas	TAFI
Cels endoteliales	MMP10
Monocitos-macrófagos	NETs



## - Caracterización marcadores circulantes inflamación e inmunotrombosis

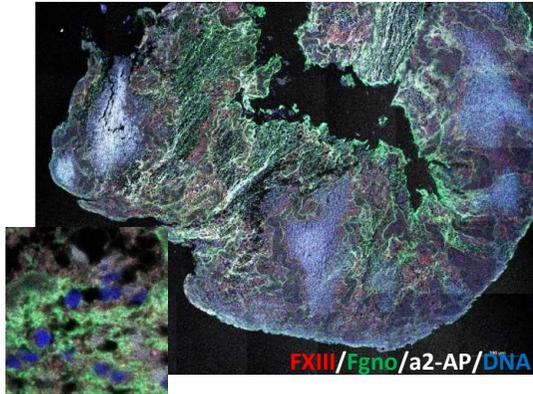
Fibrinogeno	Act Factor vW
Leucocitos	Act Factor XIII
Linfocitos	Act TAFI
Neutrófilos	MMP10
Monocitos	Calprotectina
Plaquetas	
H3-cit	



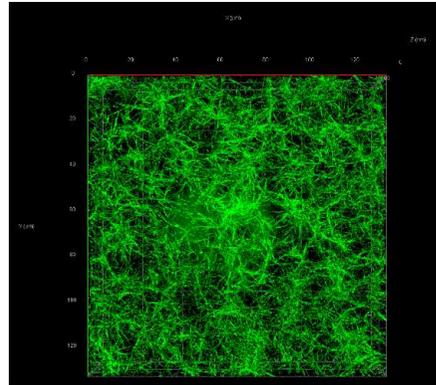
VWF trombo se asocia a más mortalidad; Act VWF se asocia a una mayor gravedad del ictus

# Otros componentes del trombo e Ictus (FXIII)

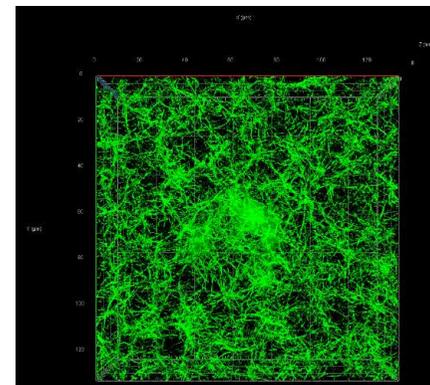
Inmunohistoquímica



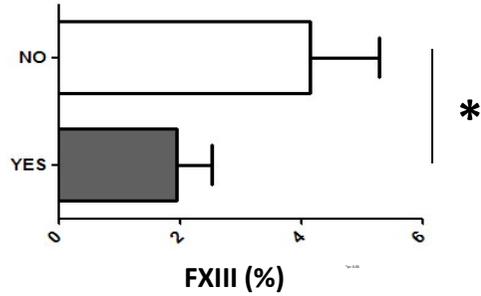
Control



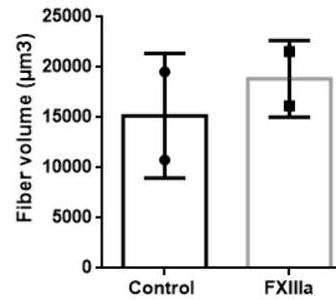
FXIIIa



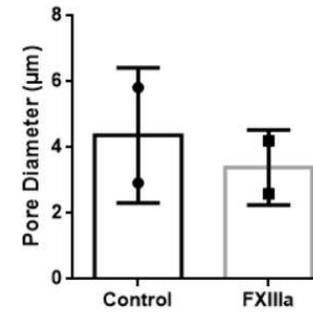
Recanalización completa



Densidad de fibras



Diametro poro

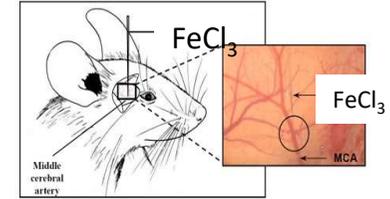


Area	Cut-off	Sensitivity	Specificity
0.730	2.77	71 %	83%

## Functional assays



## Inhibición del FXIII in vitro e in vivo

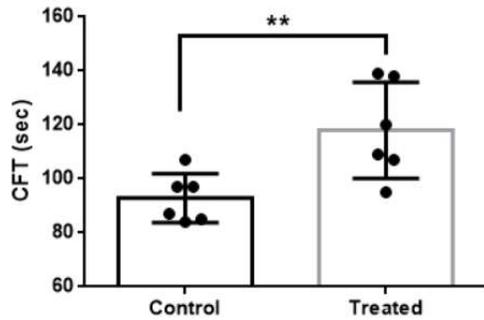


n=13/grupo

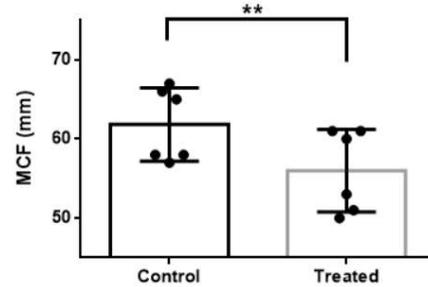


n=6

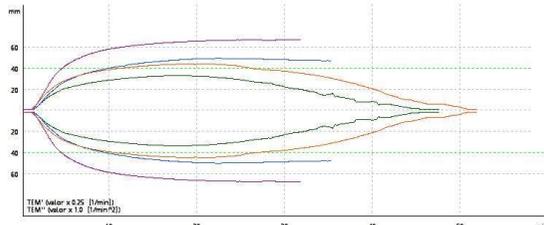
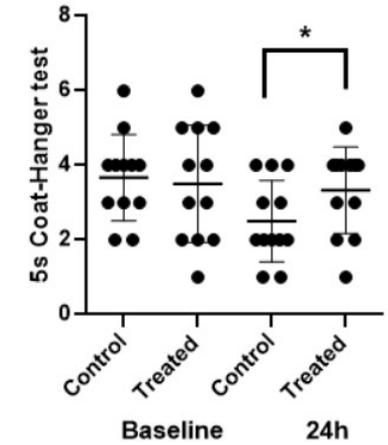
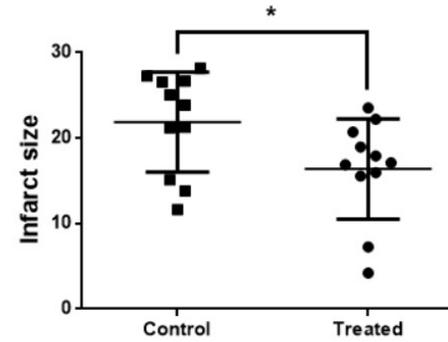
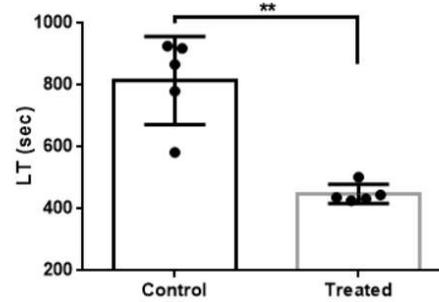
### CFT: clot formation time



### MCF: maximum clot firmness



### LT: lysis time

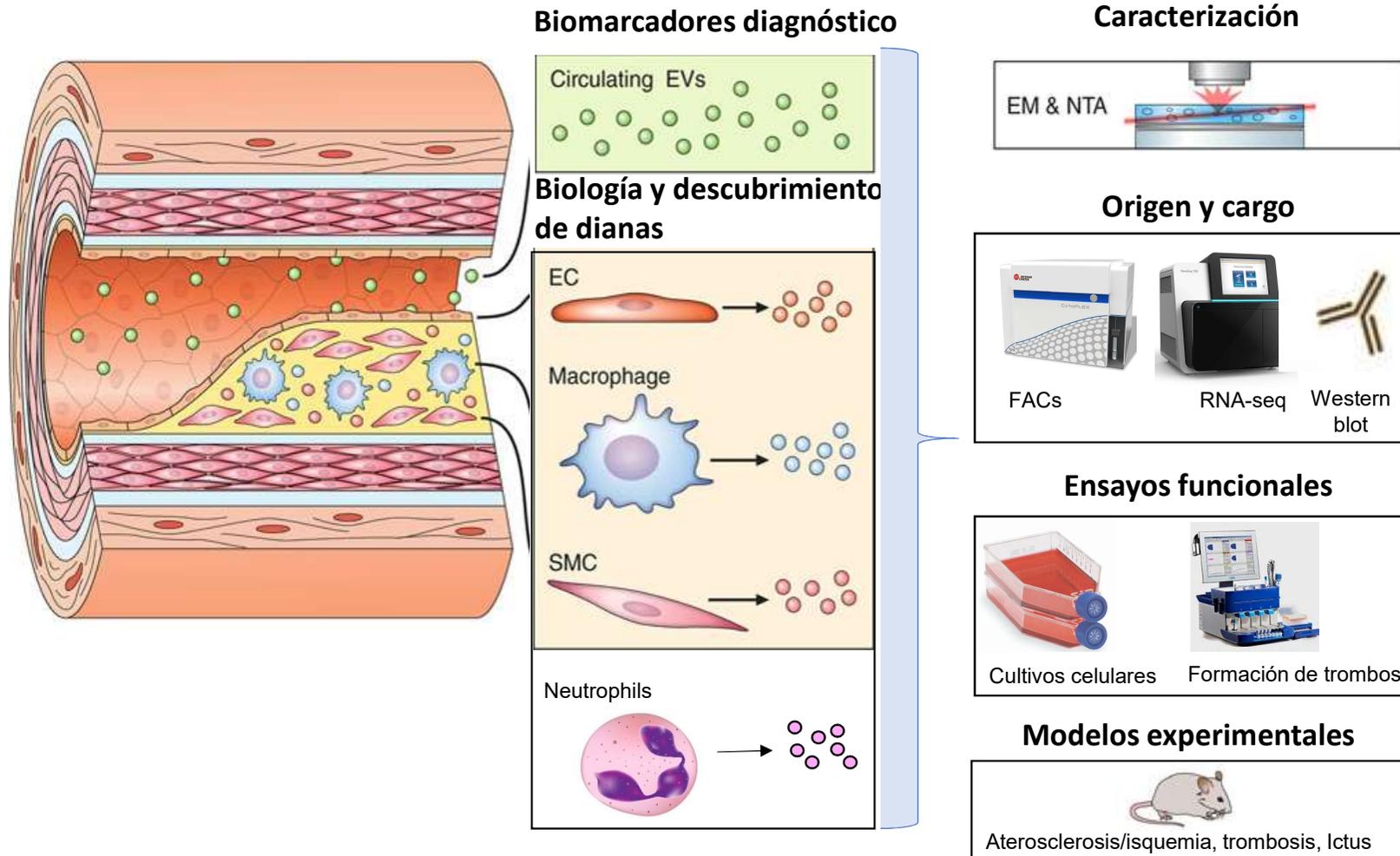


Control Control + tPA  
FXIII inhibitor FXIII inhibitor + tPA

*Mecanismos moduladores (en curso)*

\*p<0.05 \*\*p<0.01

# Nuevo paradigma: las EVs componentes clave de la biopsia líquida, señalización paracrina y comunicación celular



# Hipótesis de estudio

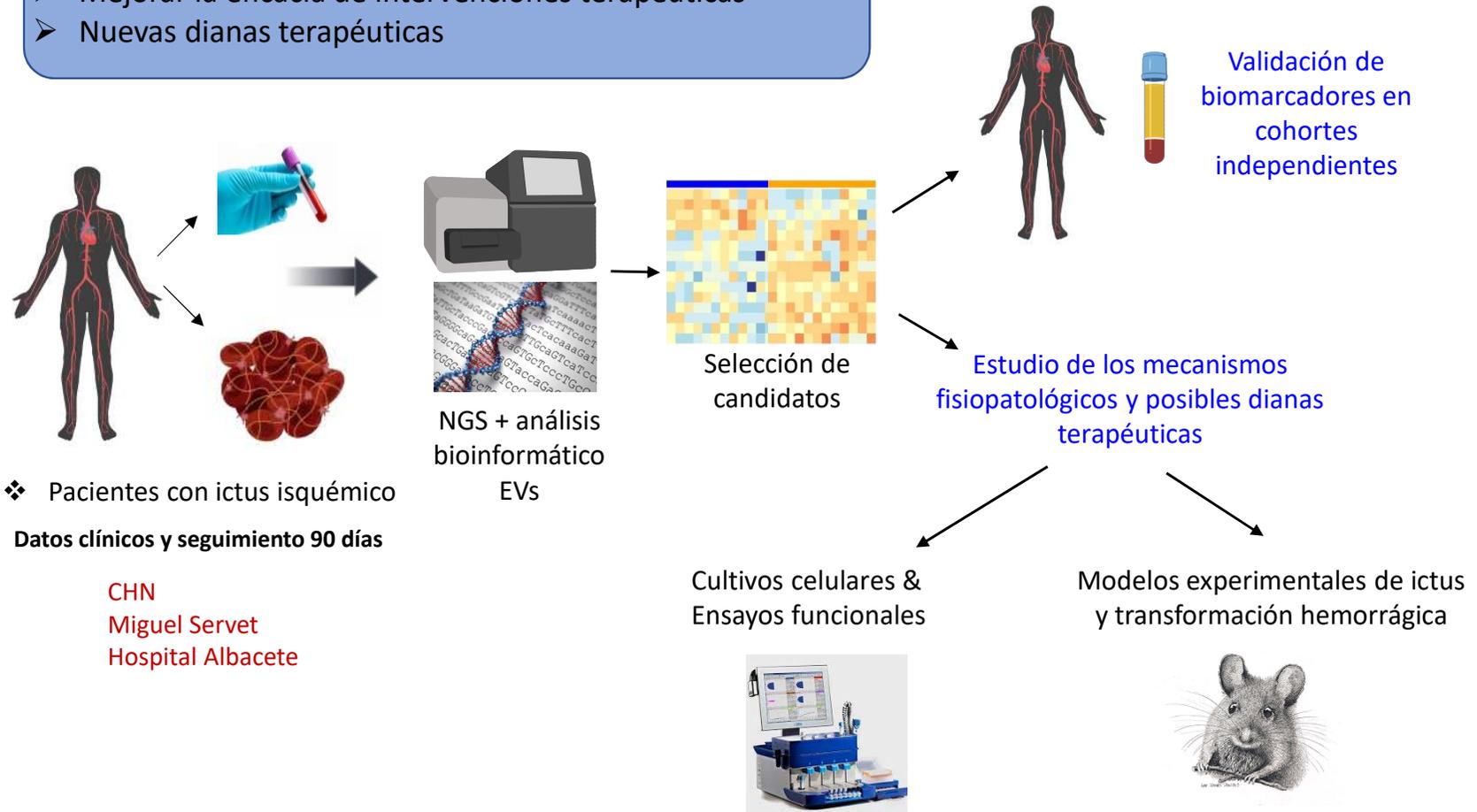
Existen firmas específicas en **sangre** y en **trombo** que permiten:

- Identificar los mecanismo fisiopatológicos implicados en la etiología del ictus
  - \* Complementar estudio ictus causa indeterminada?
  - \* Adecuar prevención secundaria
  
- Predecir
  - \* Predecir respuesta al tto ---- optimizar algoritmos
  - \* Predecir complicaciones ----- seguridad del paciente
  - \* Predecir pronóstico ----- aunar esfuerzos
  
- Mejorar tratamiento revascularizador ictus isquémico
  - \* Cocktel trombolítico
  - \* Selección dispositivos endovasculares específicos
  - \* Nuevos tratamientos

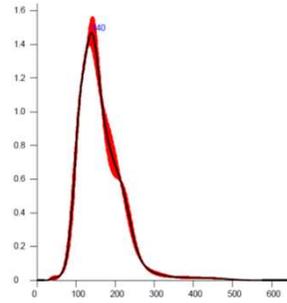
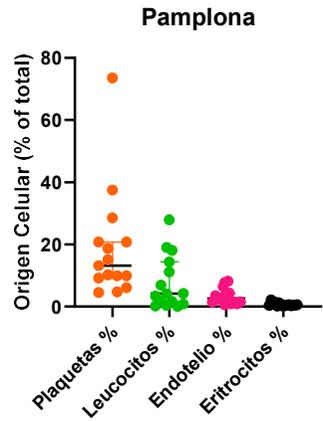
# Ictus isquémico (IS): objetivos y diseño experimental

## Objetivos:

- Biomarcadores diagnóstico y pronóstico en suero/trombo
- Mejorar la eficacia de intervenciones terapéuticas
- Nuevas dianas terapéuticas



# Análisis transcriptómico de las EVs del trombo y plasma

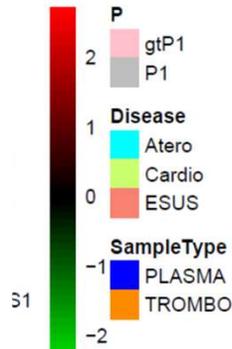
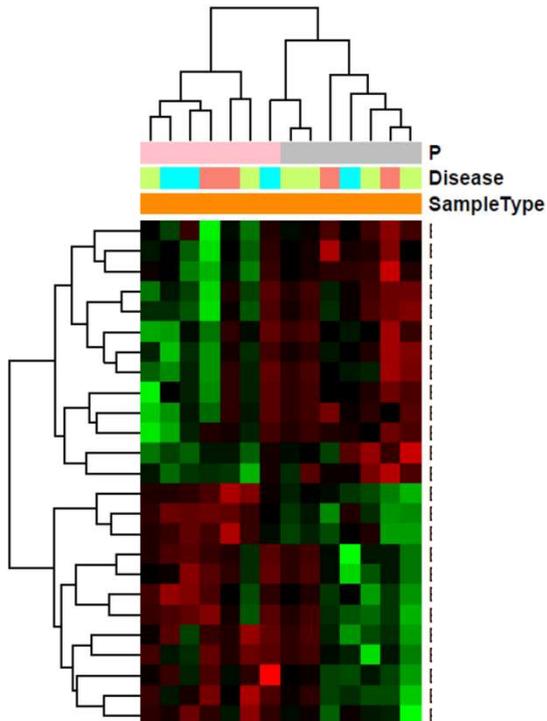


Generación de  
librerías con el  
RNA EVs  
plasma/trombo

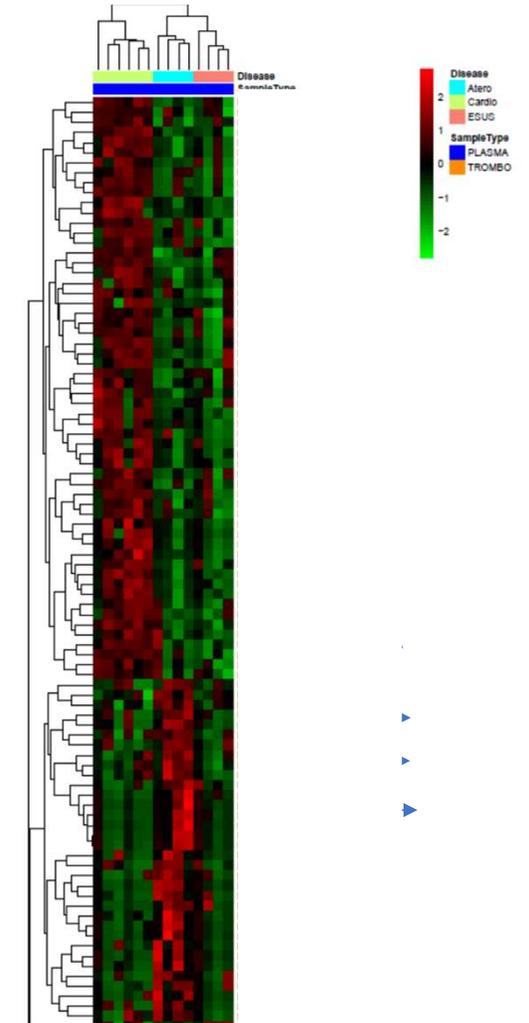


NGS + análisis  
bioinformático  
EVs

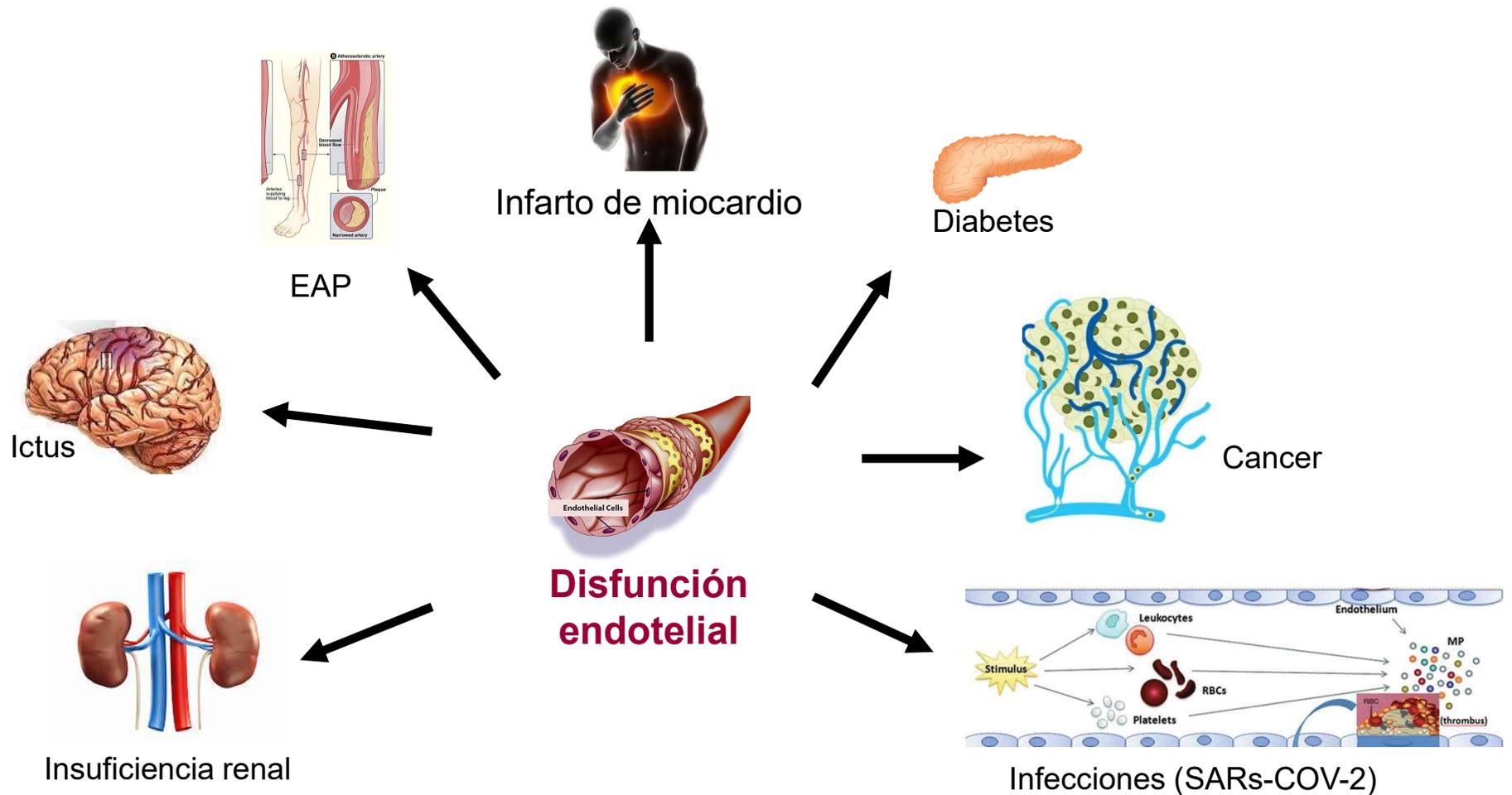
*Firma molecular (etiología)*



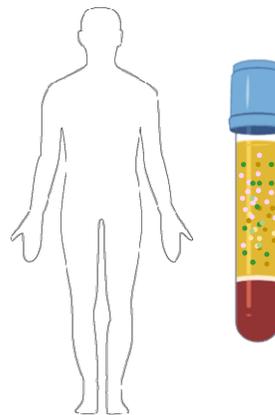
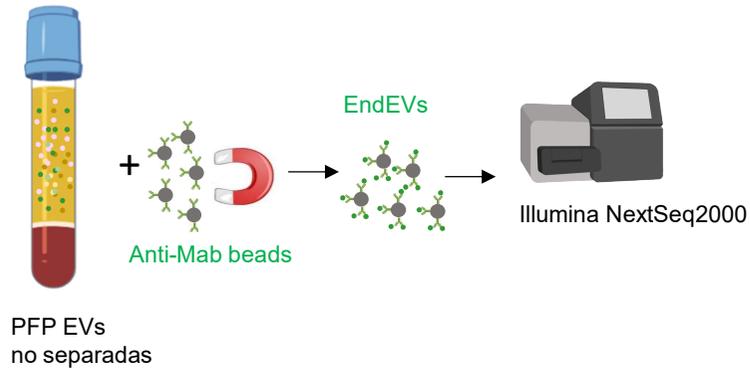
Validación de  
biomarcadores en cohortes  
independientes  
CHN y Miguel Servet  
(Zaragoza)  
Hospital de Albacete  
Nuevas dianas terapéuticas



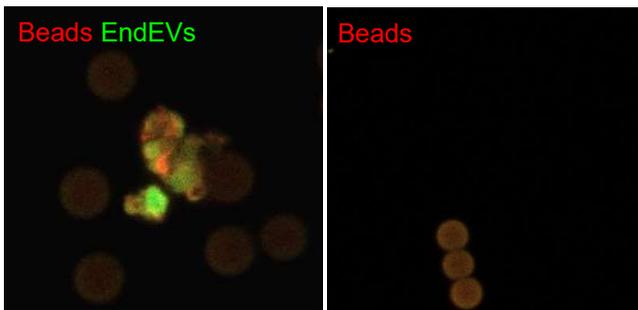
# Problema no resuelto: no existen técnica para estudiar el endotelio de forma directa



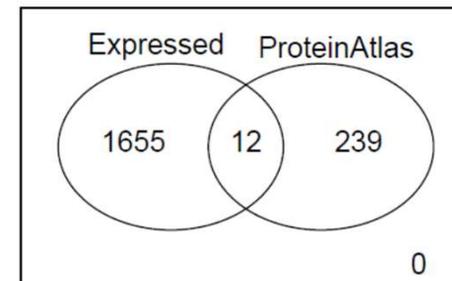
# Las EVs sanguíneas de origen endotelial como **biopsia líquida de endotelio**



- Grupo 1: n=5, 60% hombres, sin placas
- Grupo 2: n=5, 60% hombres, placa en  $\geq 2$  territorios arteriales
- Grupo 3: n=5, 60% hombres, enfermedad vascular sintomática



Genes específicos de endotelio ( $p=0.052$ )



*(estudio en curso)*

Gracias!

