

# **VESÍCULAS EXTRACELULARES Y MICRO-ARN COMO BIOMARCADORES DE DAÑO, REPARACIÓN CEREBRAL Y RECUPERACIÓN EN EL INFARTO CEREBRAL AGUDO**

Resumen de los principales resultados de la Tesis Doctoral

Elisa Alonso López

I Sesión Científica de la Red RICORS, 19 de Abril de 2022

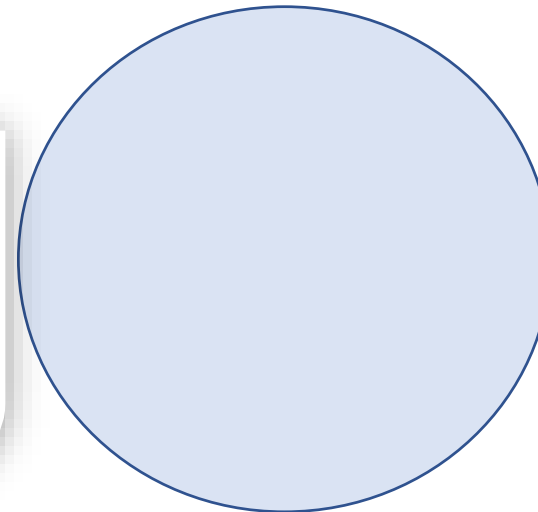
VEGF

BDNF

MBP

?

?



Open access Protocol

**BMJ Open** Allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in ischaemic stroke (AMASCIS-02): a phase IIb, multicentre, double-blind, placebo-controlled clinical trial protocol

Elena de Celis-Ruiz,<sup>1</sup> Blanca Fuentes,<sup>1</sup> Francisco Moniche,<sup>2</sup> Joan Montaner,<sup>3</sup> Alberto M Borobia,<sup>4</sup> María Gutiérrez-Fernández,<sup>1</sup> Exuperio Díez-Tejedor<sup>1</sup>

Factores tróficos

Vesículas Extracelulares

Células mesenquimales

Stroke  
Volume 46, Issue 1, January 2015, Pages 221-228  
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006692>

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

**Brain-Derived Neurotrophic Factor Administration Mediated Oligodendrocyte Differentiation and Myelin Formation in Subcortical Ischemic Stroke**

Jaime Ramos-Cejudo, BiolD<sup>\*</sup>, María Gutiérrez-Fernández, PhD<sup>\*</sup>, Laura Otero-Ortega, PhD<sup>\*</sup>, Berta Rodríguez-Frutos, PhD, Blanca Fuentes, MD, PhD, María Teresa Vallejo-Cremades, PhD, Teresa Navarro Hernanz, BiolD, Sebastián Cerdán, PhD, and Exuperio Díez-Tejedor, PhD

Neuroscience  
Volume 175, 17 February 2011, Pages 394-405

ELSEVIER

Regeneration, Repair, and Developmental Neuroscience  
Research Paper

**Functional recovery after hematic administration of allogeneic mesenchymal stem cells in acute ischemic stroke in rats**

Gutiérrez-Fernández<sup>2</sup>, B. Rodríguez-Frutos<sup>2</sup>, J. Álvarez-Grech<sup>2</sup>, M.T. Vallejo-Cremades<sup>2</sup>, M. Expósito-Alcaide<sup>2</sup>, J.M. Roda<sup>5</sup>, E. Díez-Tejedor<sup>2,4</sup>

Otero-Ortega et al. *Stem Cell Research & Therapy* (2015) 6:121  
DOI 10.1186/s13287-015-0111-4

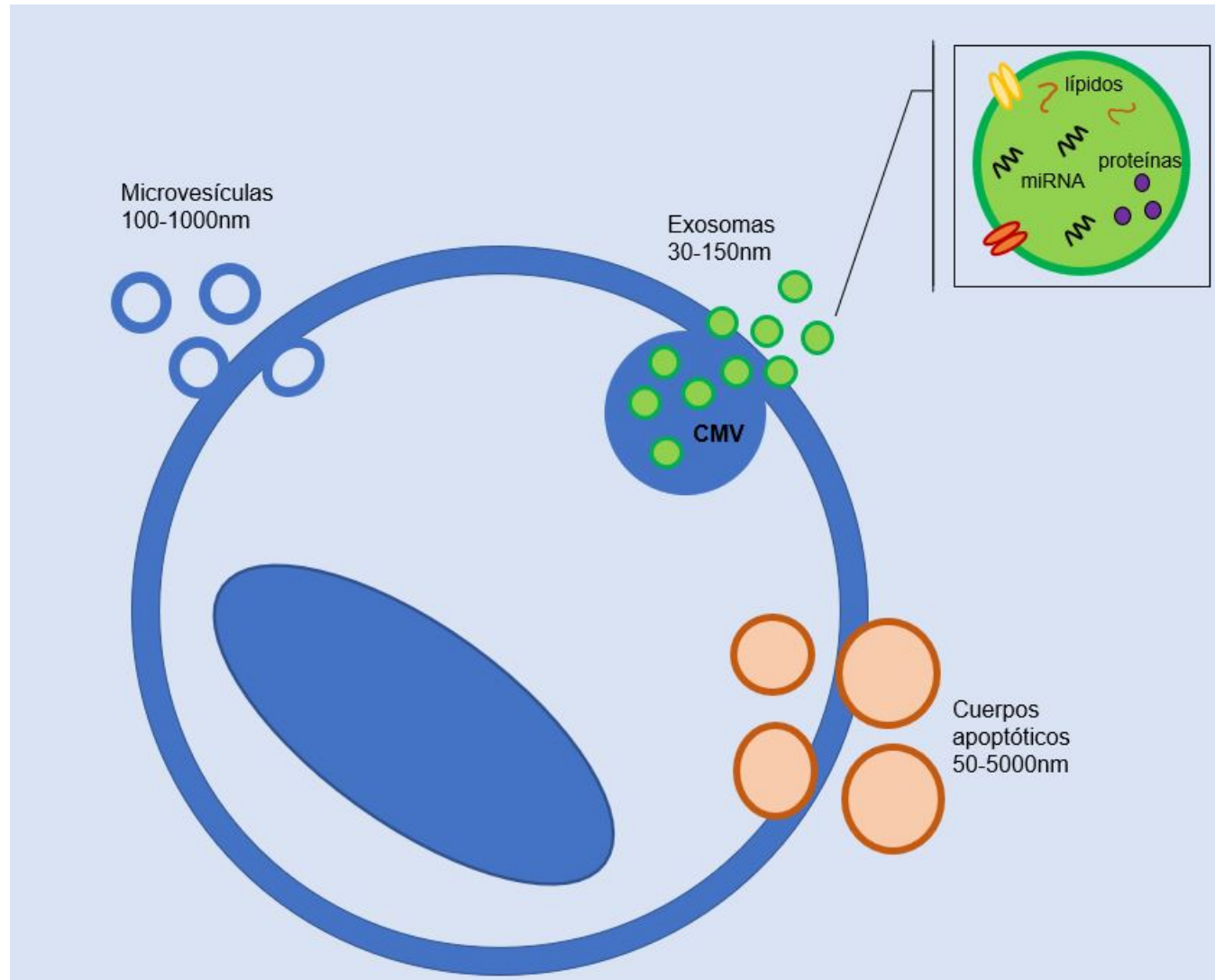
stem cell research & therapy

RESEARCH Open Access

**White matter injury restoration after stem cell administration in subcortical ischemic stroke**

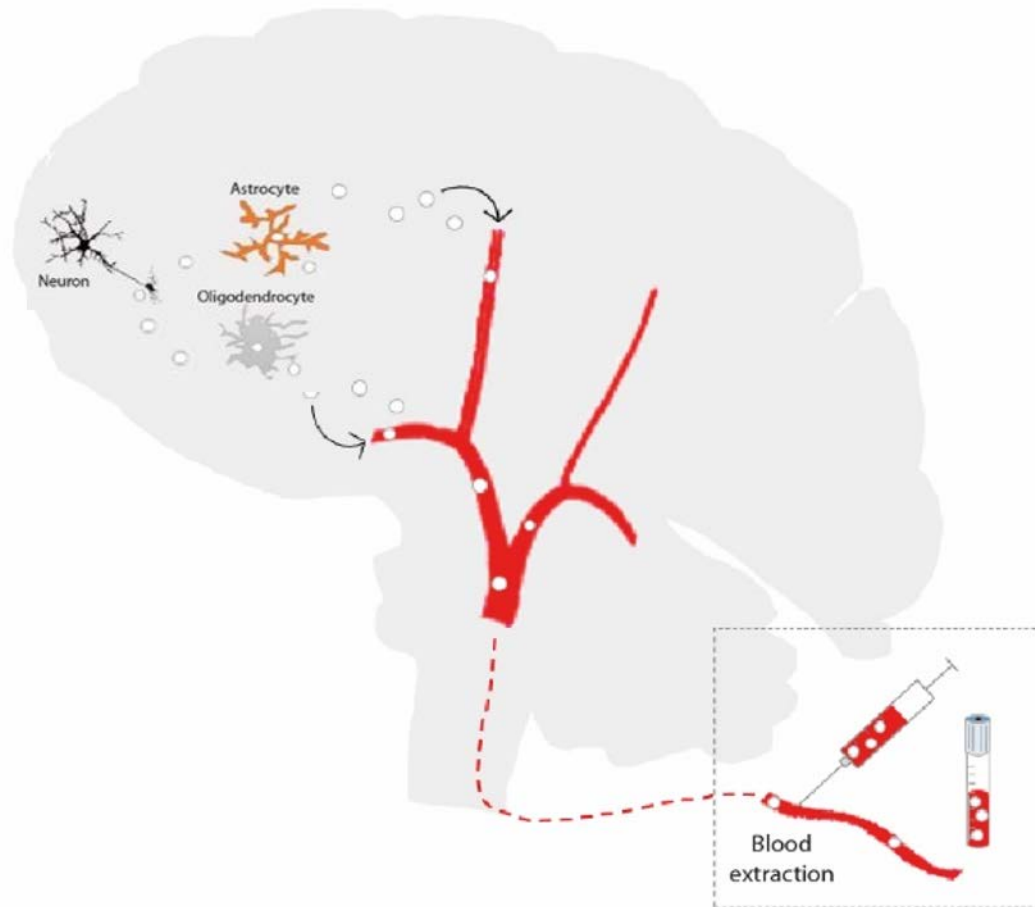
Laura Otero-Ortega<sup>1†</sup>, María Gutiérrez-Fernández<sup>1†\*</sup>, Jaime Ramos-Cejudo<sup>1†</sup>, Berta Rodríguez-Frutos<sup>1</sup>, Blanca Fuentes<sup>1</sup>, Tomás Sobrino<sup>2</sup>, Teresa Navarro Hernanz<sup>3</sup>, Francisco Campos<sup>2</sup>, Juan Antonio López<sup>4</sup>, Sebastián Cerdán<sup>3</sup>, Jesús Vázquez<sup>4</sup> and Exuperio Díez-Tejedor<sup>1\*</sup>

## Vesículas Extracelulares



- Secretadas por casi todos los tipos de células.
- Contienen: proteínas, lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos...
- Halladas en la mayoría de fluidos corporales.
- Son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica.

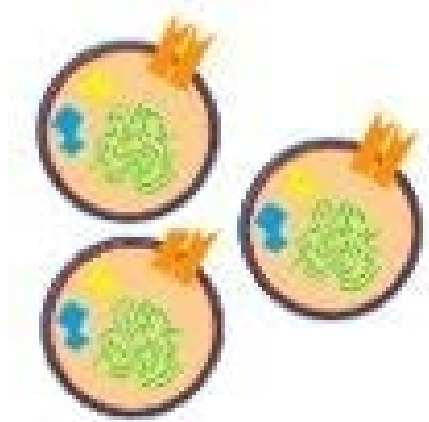
**Comunicación intercelular**



Las VE que se liberan tras isquemia cerebral, atraviesan la BHE dando información de los mecanismos de daño y reparación cerebral tras el ictus.

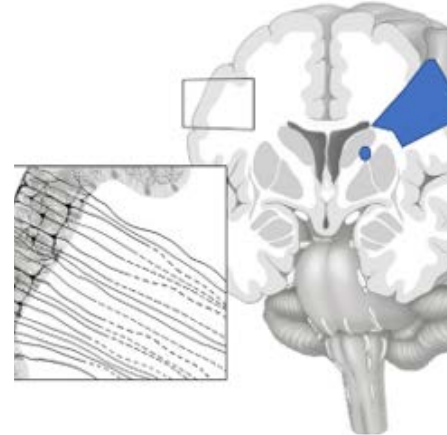
Adaptada de: Otero Ortega L, et al. Role of exosomes as treatment and potential biomarkers for stroke. *Transl Stroke Res.* 2019 Jun;10(3):241-249

## HIPÓTESIS



VE liberadas tras  
isquemia cerebral

- Identificación en suero
- Niveles y contenido



Diferencias según  
la topografía

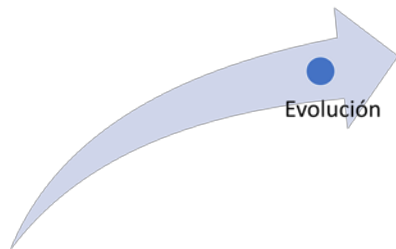
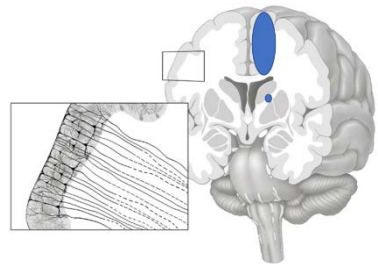
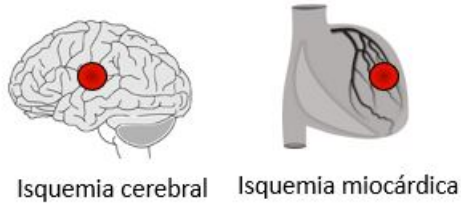
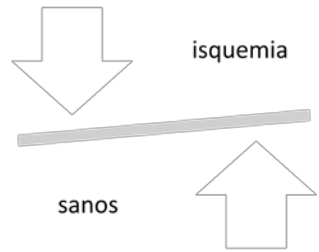
- Córtrico-subcortical
- Subcortical



Predicción  
Pronóstico

- Recuperación funcional
- Relación con mecanismos de daño y reparación

## Objetivos:



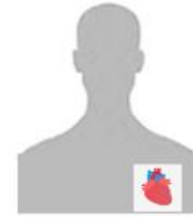
1.1) Estudiar las VE en el proceso isquémico, evaluando si existen diferencias en sus niveles séricos o en su contenido en proteínas y miRNA entre pacientes con **isquemia** (cerebral o de miocardio) y **voluntarios sanos**.

1.2) Explorar si existen diferencias en los niveles séricos o en el contenido en proteínas y miRNA de las VE **dependiendo del órgano afectado** por isquemia.

1.3) Analizar las posibles diferencias en los niveles séricos de las VE o en su contenido en proteínas y miRNA en pacientes con infarto **córtico-subcortical** en comparación con el infarto cerebral de afectación **estrictamente subcortical**.

1.4) Evaluar la potencial utilidad de las VE como biomarcadores en la isquemia cerebral, analizando si existe correlación entre sus niveles séricos y el volumen del infarto cerebral o la recuperación neurológica, y si existe algún miRNA que permita predecir buena **evolución** de los pacientes con ictus isquémico agudo.

# Diseño del Estudio: Estudio prospectivo y observacional caso-control.



## Casos: Infarto cerebral agudo

Infarto cerebral córtico-subcortical (n=50)

Infarto cerebral subcortical (n=50)

## Controles

Infarto agudo de miocardio (n=50)

Voluntarios sanos (n=50)

## Criterios de Inclusión

- Edad > 18 años
  - Ingreso en Unidad de Ictus en < 24h
  - Neuroimagen compatible con infarto agudo en territorio anterior
  - ERm  $\leq 1$  previa al ictus
  - Firma de CI
- Edad > 18 años
  - Firma de CI

## Criterios de Exclusión

- Lesión cerebral previa en neuroimagen
- Consumo de drogas o alcohol
- Demencia
- Cualquier condición clínica que interfiera en el diagnóstico, tratamiento o seguimiento
- Participación en un ensayo clínico
- No firma de CI



## Variables de estudio y Cronograma:

### Variables de estudio

#### Escalas clínicas

- NIHSS  

$$RR\ NIHSS = (1 - (NIHSS\ a\ los\ 3\ meses \div NIHSS\ inicial)) * 100$$
- ERm

#### Neuroimagen

- TC basal (escala de Fazekas, infartos silentes)
- RM cerebral (volumen de lesión)

### Cuantificación de VE en suero

#### Composición de VE

- Proteínas
- miRNA

### Escala de Fazekas

0

RR NIHSS >50%  
evolución

RR NIHSS ≤50%  
evolución

RR NIHSS =100%  
recuperación total  
medida

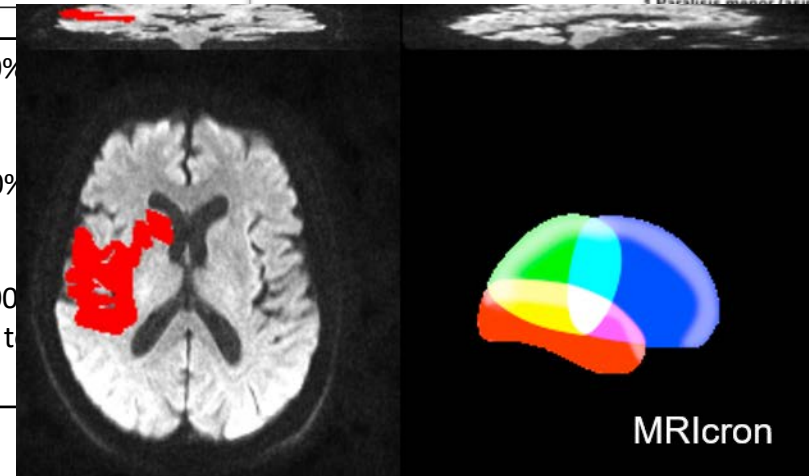
5

6

*PV score (puntuación periventricular profunda, del inglés Deep White)*

### Escala

1a. Nivel de conciencia	0 Alerta. 1 Somnoliento 2 Obnubilación 3 Coma
1b. Nivel de conciencia: mes y edad	0 Responde bien ambas 1 Responde una pregunta 2 No responde ninguna pregunta
1c. Nivel de conciencia: órdenes	0 Realiza ambas correctamente 1 Realiza una correctamente 2 No realiza ninguna orden
2. Mirada horizontal	0 Normal 1 Parálisis parcial de la mirada 2 Parálisis total (desviación forzada)
3. Campo visual	0 Normal 1 Hemianopsia parcial 2 Hemianopsia completa 3 Hemianopsia bilateral
4. Parálisis facial	0 Normal, movimientos simétricos 1 Déficit menor (asimetría al sonreír) 2 Déficit mayor (asimetría al sonreír) 3 Déficit total (parálisis inferior) uni o bilateral 4 Déficit total (parálisis superior) uni o bilateral
5. Sensibilidad	0 Normal 1 Déficit leve 2 Déficit total o bilateral
6. Lenguaje	0 Normal 1 Afasia moderada (comunicación) 2 Afasia grave (no comunicación)
7. Disartria	0 Normal 1 Leve o moderada (se comprende) 2 Grave (no se comprende), anartria, mudo
8. Extinción	0 Normal 1 Extinción en una modalidad 2 Extinción en más de una modalidad o hemiatención





The ExoQuick ULTRA  
Elimina Albumina en  
inmunoglobulinas

### 1º. Aislamiento:

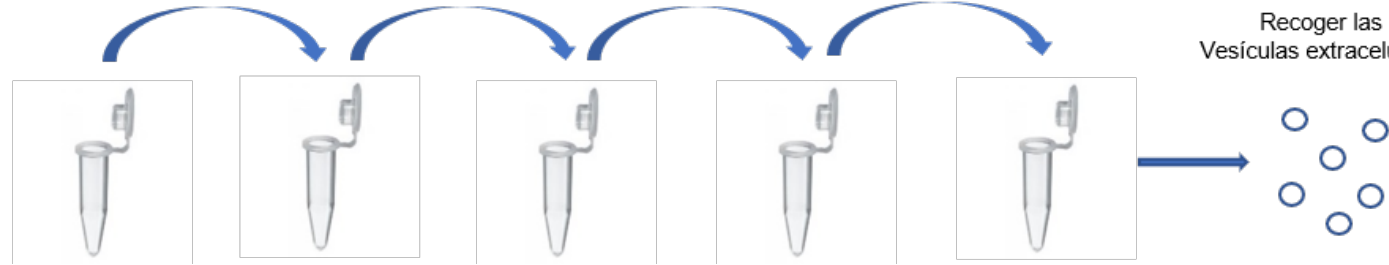
Añadir ExoQuick ULTRA al suero  
Incuba 30 min a 4°C

Centrifugar  
3000g x 10 min

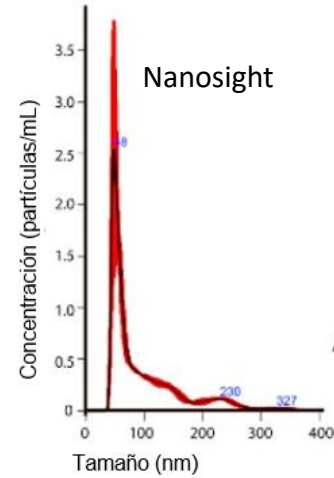
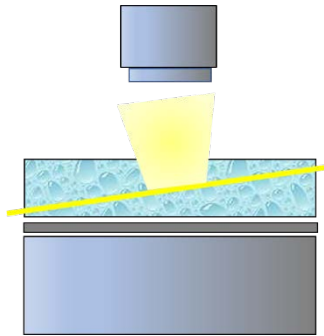
Resuspender y pasar  
por las columnas

Centrifugar  
1000g x 30 sg

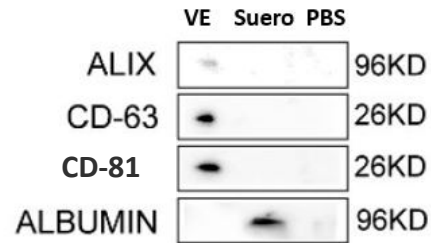
Recoger las  
Vesículas extracelulares



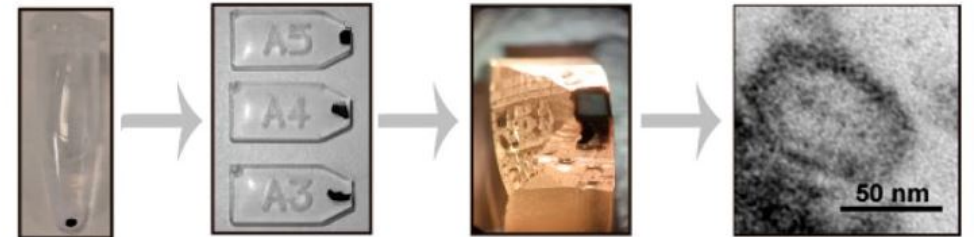
### 2º. Caracterización:



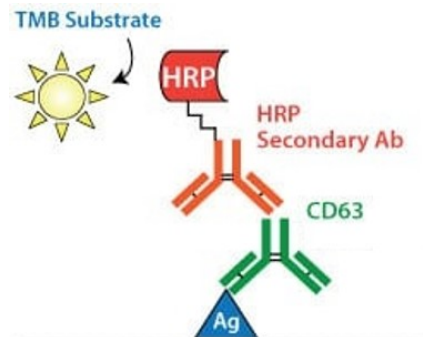
Western blot



Microscopía electrónica



### 3º. Cuantificación:

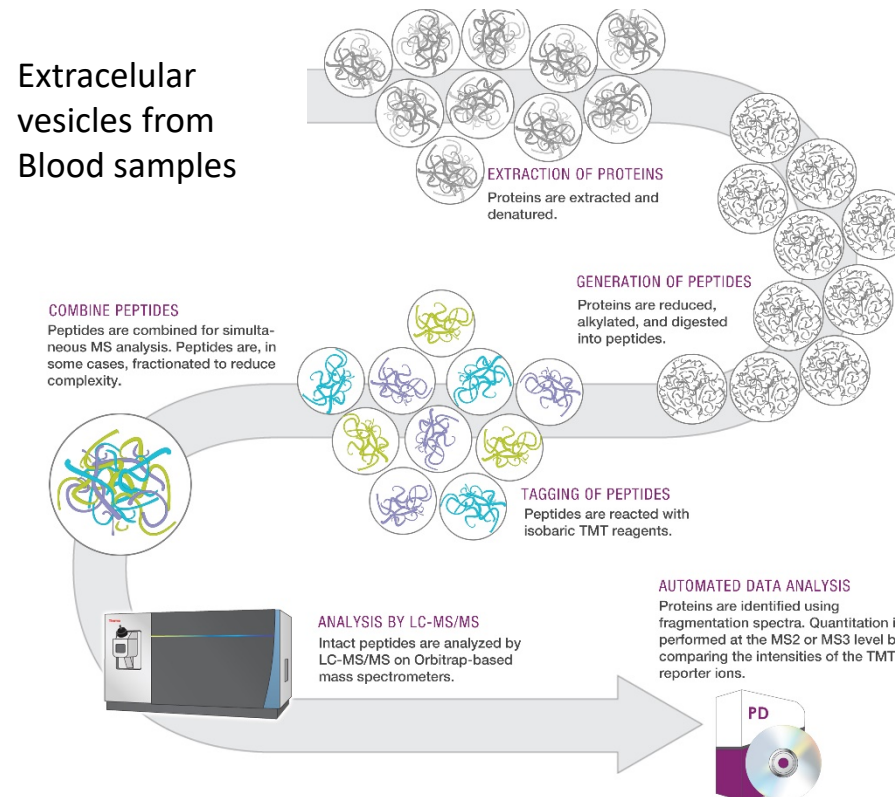


Exosomes directly adsorbed to ELISA Well



## Análisis del contenido en proteínas por espectrometría de masas. Orbitrap

- Análisis proteómico del contenido de las Vesículas Extracelulares en cuatro pool de pacientes: voluntarios sanos, infarto cerebral cortico-subcortical, infarto cerebral subcortical e infarto de miocardio.
- Validación en pacientes por separado (10 pacientes por grupo)



En colaboración con  
Dra. Susana Bravo

Laboratorio de Proteómica



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

## Análisis del contenido de microRNA de las vesículas extracelulares por Array y PCR

752 miRNAs estudiados mediante PCR array

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
B	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
C	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
D	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
E	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
F	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
G	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
H	Ce	Ce	SN1	SN2	SN3	SN4	SN5	SN6	miRTC	miRTC	PPC	PPC

C. elegans  
miR-39 miScript  
Primer Assay

snoRNA/snRNA  
miScript  
PCR Controls

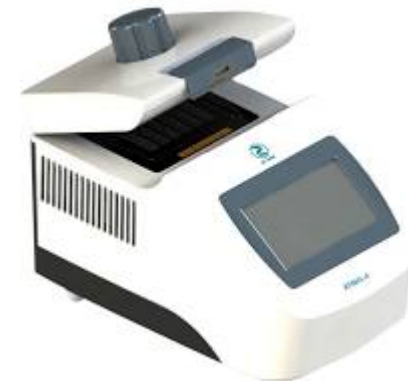
Reverse  
transcription  
control

Positive  
PCR  
control

En colaboración con  
Dra. Laura García Bermejo  
Biomarcadores y Dianas Terapéuticas



Validación por RT-qPCR en 20 pacientes por grupo



## Programas informáticos y análisis de datos

1. Programa de procesamiento de imágenes Image J2



2. Programa informático MRlcron



3. Programa informático Scaffold 4



4. Análisis de ontología genética, Software PANTHER



5. Interacciones entre las proteínas, Software STRING



6. Estudio de las proteínas diana de cada micro-ARN, MirTarget



7. Representación de datos estadísticos, GraphPad Prism 8.0

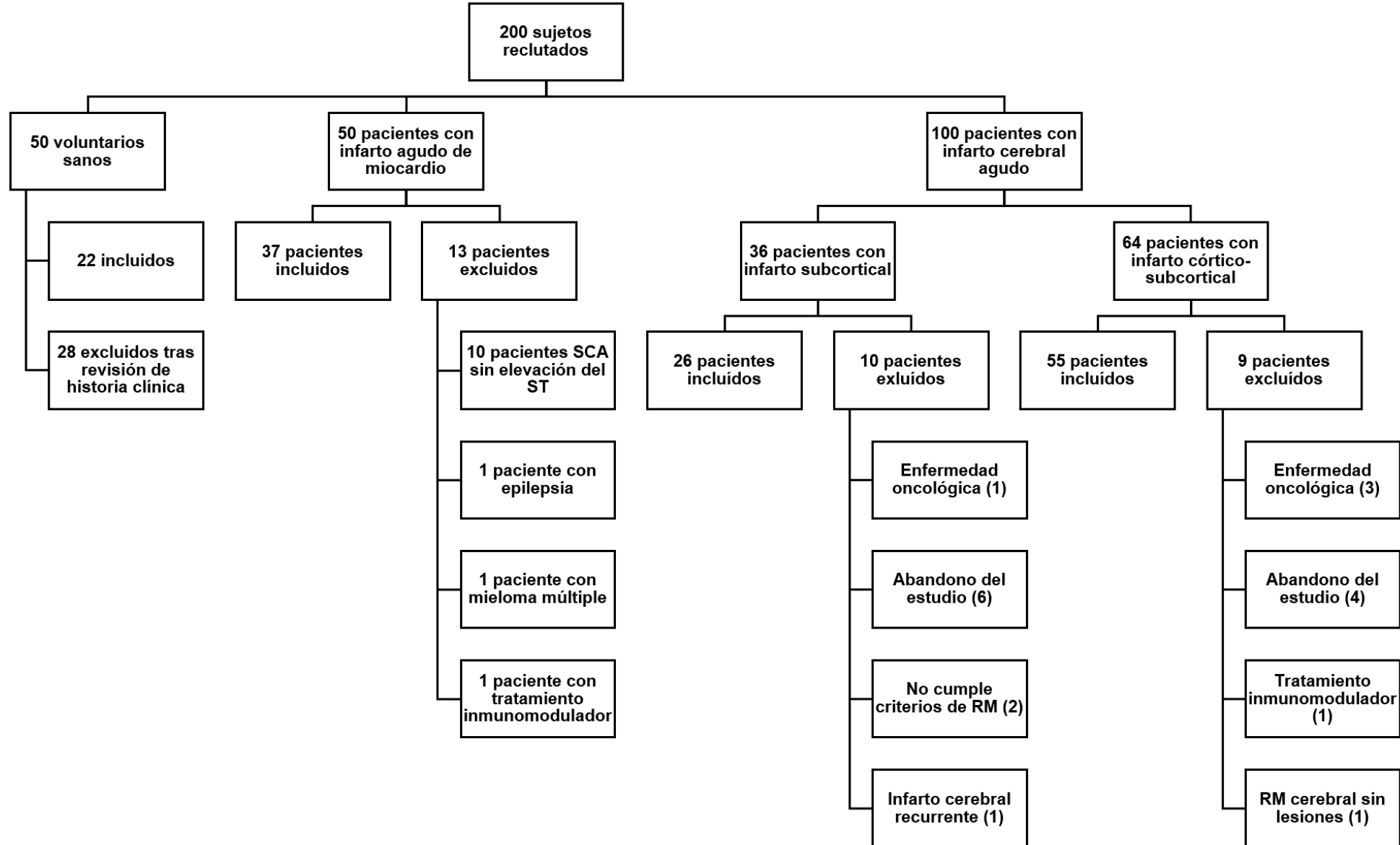


8. Programa estadístico IBM-SPSS 23.0



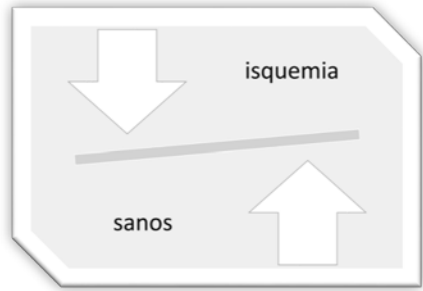
El análisis de datos se realizó bajo la supervisión y asesoramiento de la Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz.

## Reclutamiento de sujetos y seguimiento en el estudio

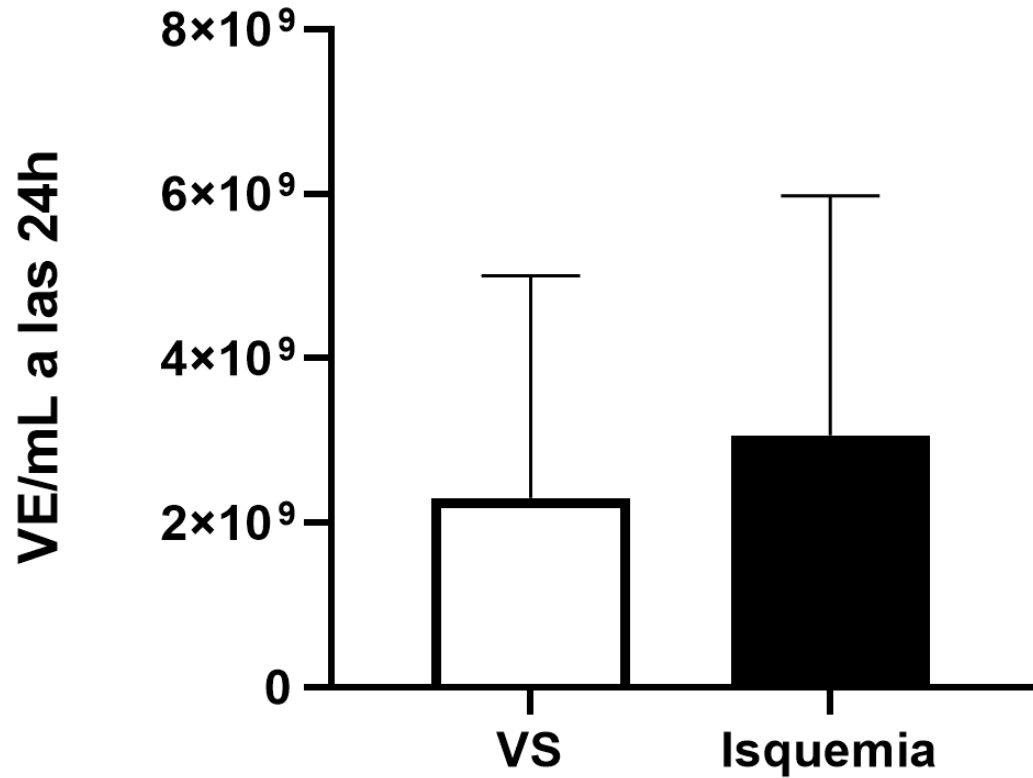


## Características demográficas y basales

	IC-cs (n=55)	IC-s (n=26)	IAM (n=37)	VS (n=22)	p
<b>Edad, media (DE)</b>	70,65(15,39)	61,65 (11,83)	55,95 (13,95)	61(12,50)	0,0001
<b>Sexo varón, N (%)</b>	24 (43.6)	18 (69,2)	27 (73)	7 (30,4)	0,002
<b>HTA, N (%)</b>	35 (63,6)	19 (73,1)	17 (45,9)	3 (13)	0,0001
<b>DM, N (%)</b>	10 (18.2)	5 (19,2)	4 (10,8)	2 (8,7)	0,53
<b>DL, N (%)</b>	25 (45,5)	11 (42,3)	18 (48,6)	3 (13)	0,018
<b>Fumador, N (%)</b>	9 (16,4)	9 (34)	22 (59.5)	3 (13)	0,0001
<b>Cardiopatía isquémica previa, N (%)</b>	7 (12,7)	2 (7,69)	4 (10,8)	0 (0)	0,312
<b>Índice de Charlson,</b>	1 (2)	1 (2,25)	1(1)	0 (1)	0,004
<b>Sólo fibrinólisis iv, N (%)</b>	18 (32,7)	5 (19,2)	-	-	0,491
<b>Sólo trombectomía, N (%)</b>	3 (5,45)	0 (0)	-	-	0,564
<b>Fibrinólisis iv + trombectomía, N (%)</b>	13 (23,6)	0 (0)	-	-	0,008
<b>Intervención coronaria percutánea, N (%)</b>	-	-	37 (100)	-	-
<b>Fazekas PV score, mediana (IQR)</b>	1(2)	1(2)	-	-	0,8
<b>Fazekas DWM score, mediana (IQR)</b>	1(2)	1(2)	-	-	0,759
<b>Infartos silentes, N (%)</b>	4 (7,27)	9 (34,6)	-	-	0,002



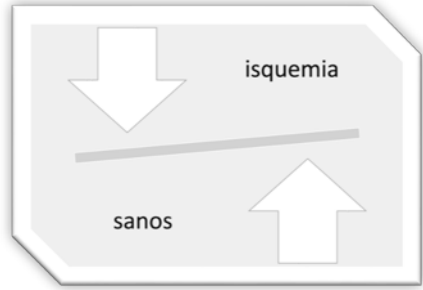
**OBJETIVO 1: Isquemia vs sanos (Niveles VE)**



Prueba de U de Mann-Whitney ( $p=0,051$ )

Se observaron niveles más altos de VE en isquemia que en sanos, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

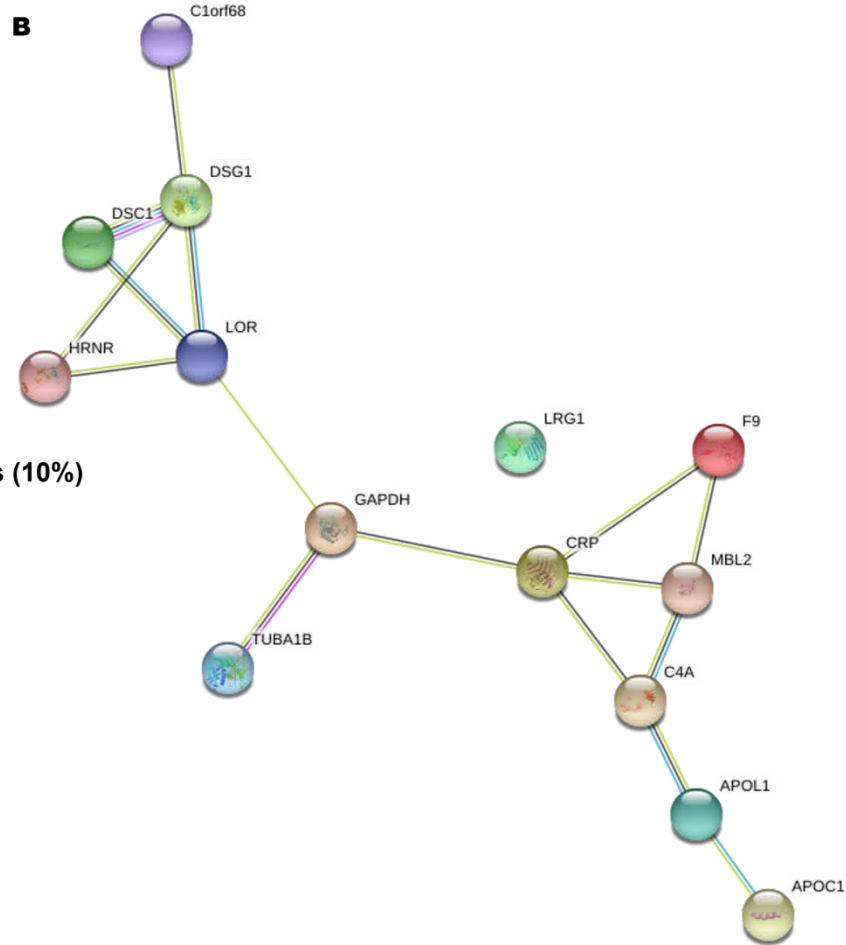




**OBJETIVO 1: Isquemia vs sanos (Proteómica)**

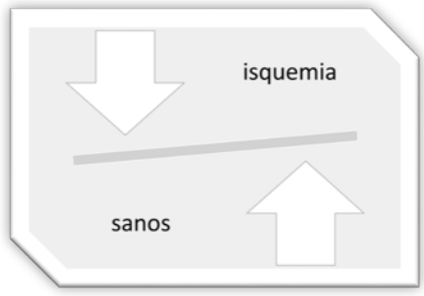


- Moléculas de adhesión celular (20%)
- Proteínas del citoesqueleto (20%)
- Proteínas de la matriz extracelular (10%)
- Enzima de interconversión de metabolitos (10%)
- Enzima modificadora de proteínas (10%)
- Proteína de unión (10%)
- Proteína transportadora (20%)



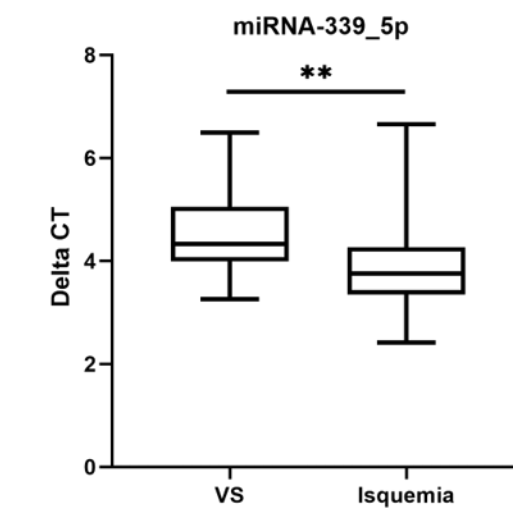
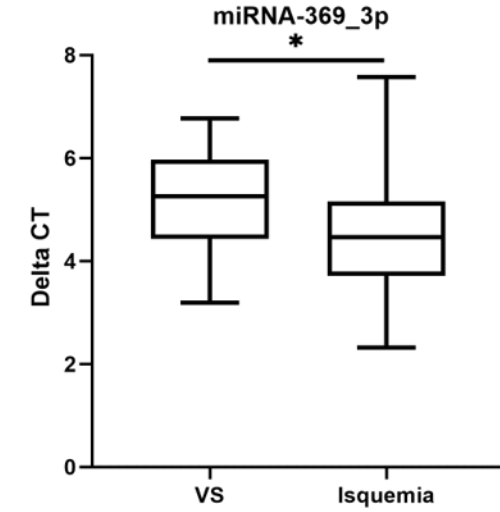
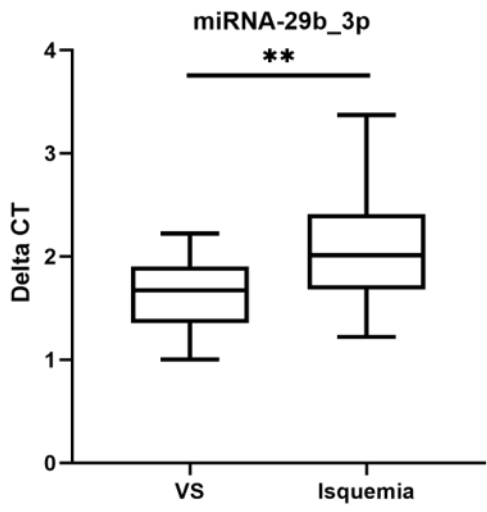
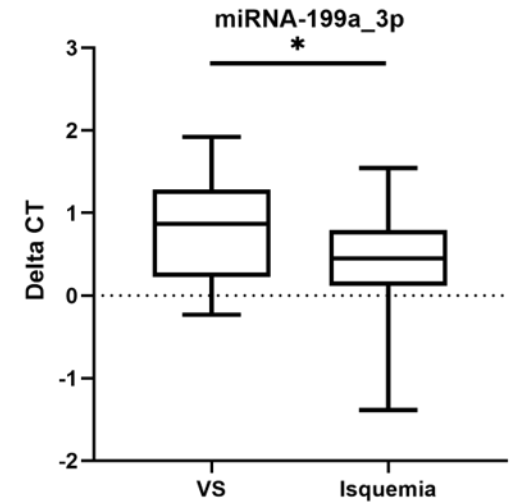
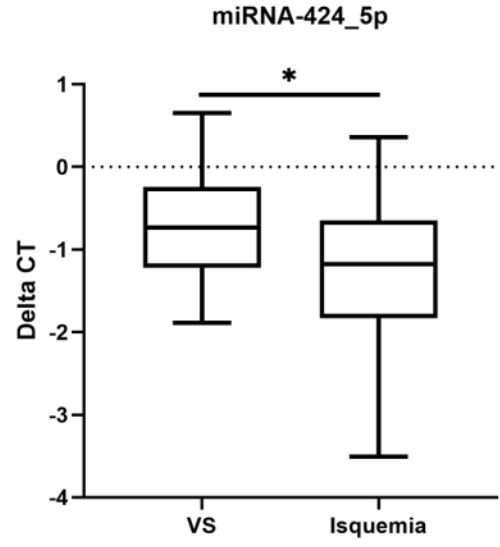
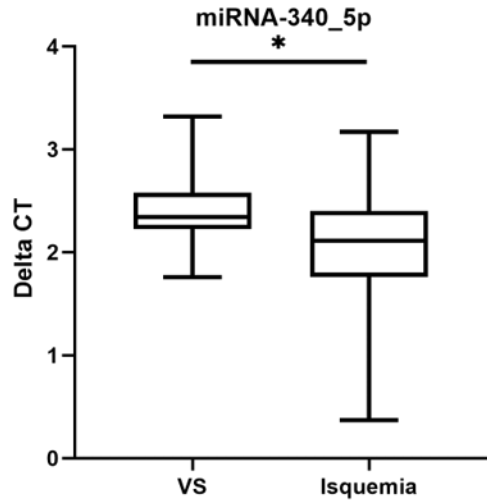
Apolipoproteína L1	APOL1
Apolipoproteína C1	APOC1
Proteína C Reactiva	PCR
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa	GAPDH
Proteína C4a del complemento	C4a
Lectina de unión a manosa	MBL2
Loricrina	LOR
Cadena alfa 1b de tubulina	TUBA1B
Desmogleína	DSG1
Desmocolina	DSC1
Proteína 32 piel-específica	XP32/c1orf68
Hornerina	HRNR
Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	LRG1
Factor IX de la coagulación	F9

Se identificaron 14 proteínas comunes del proceso isquémico, la mayoría mostró interacciones entre sí.



**OBJETIVO 1: Isquemia vs sanos (miRNA)**

Se identificaron 6 miRNA con diferente expresión en isquemia vs voluntarios sanos.



Prueba de la U de Mann-Whitney \*p<0,05; \*\*p<0,01.

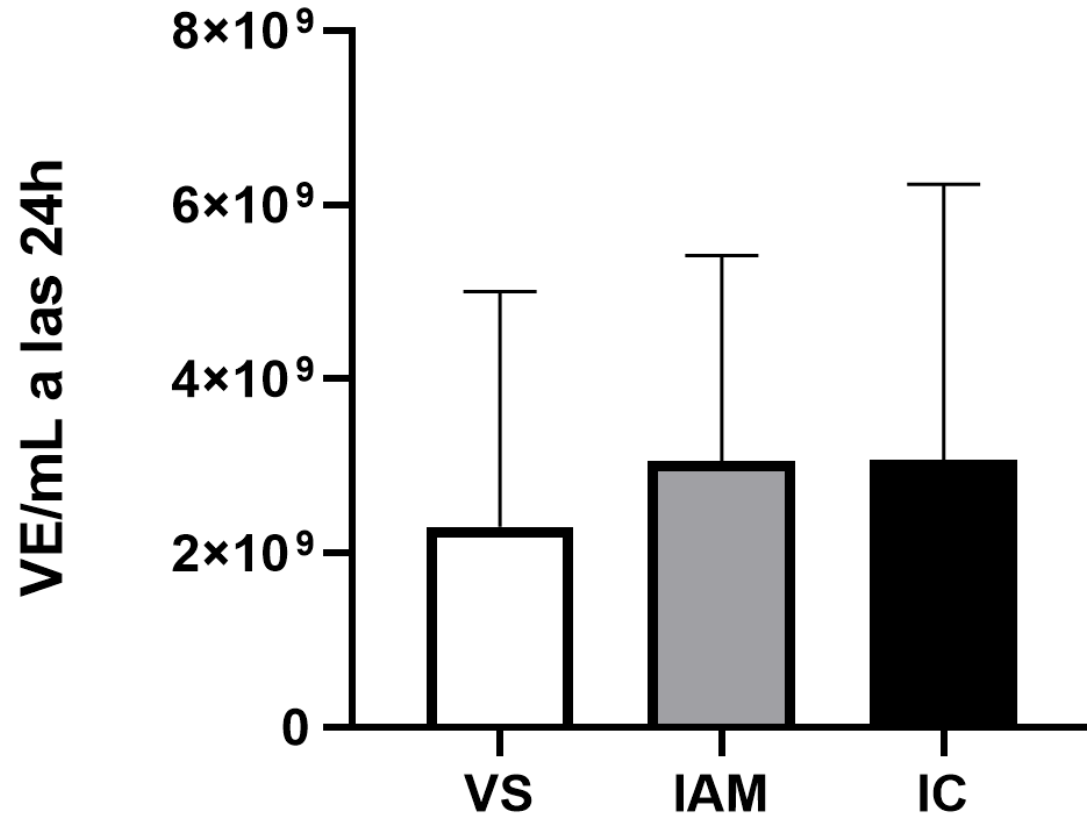


Isquemia cerebral



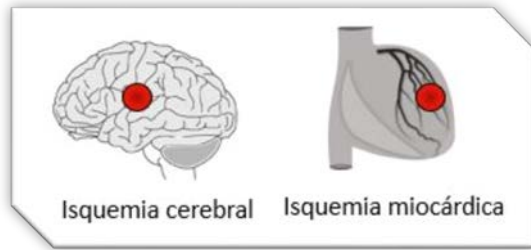
Isquemia miocárdica

**OBJETIVO 2: Infarto miocardio vs Infarto cerebral (Niveles de VE)**

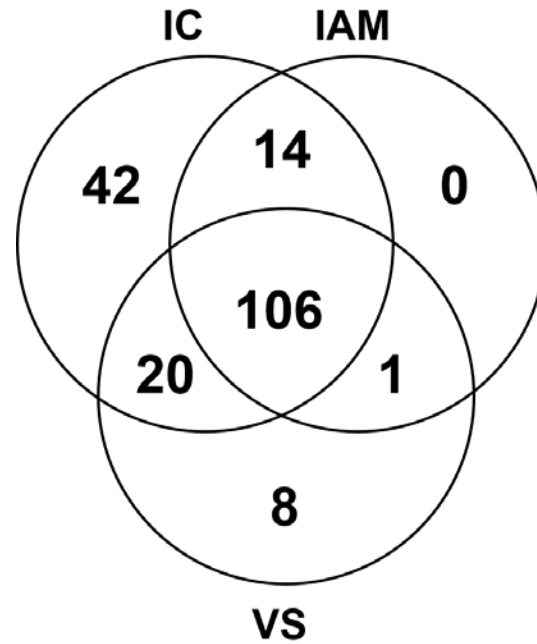


Prueba de Kruskal-Wallis ( $p=0,104$ )

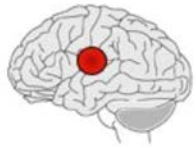
No hubo diferencias estadísticamente significativas entre niveles de VE de pacientes con infarto cerebral e infarto de miocardio.



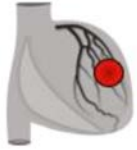
**OBJETIVO 2: Infarto miocardio vs Infarto cerebral (Proteómica)**



*Diagrama de Venn que representa las proteínas por grupos.*

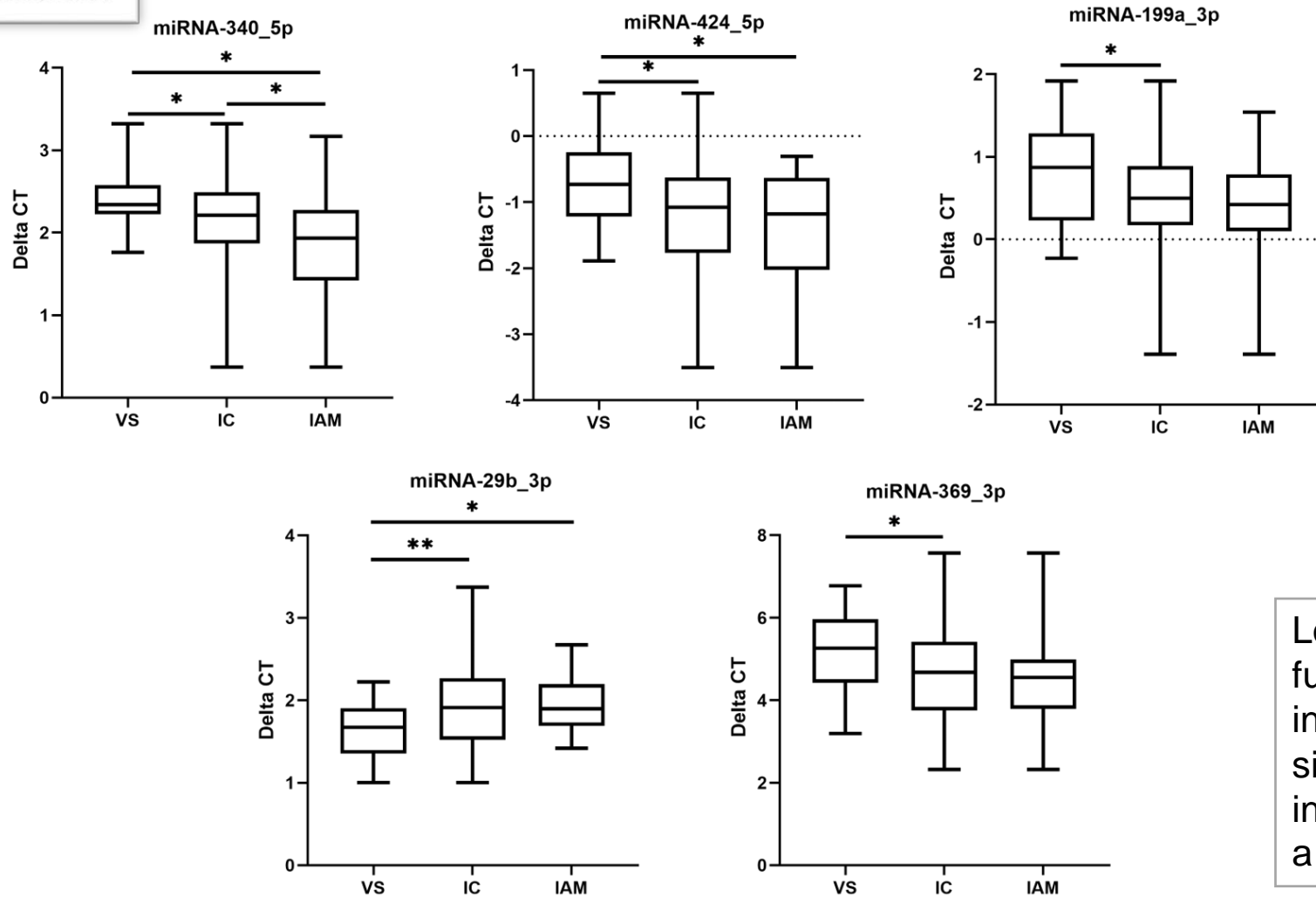


Isquemia cerebral



Isquemia miocárdica

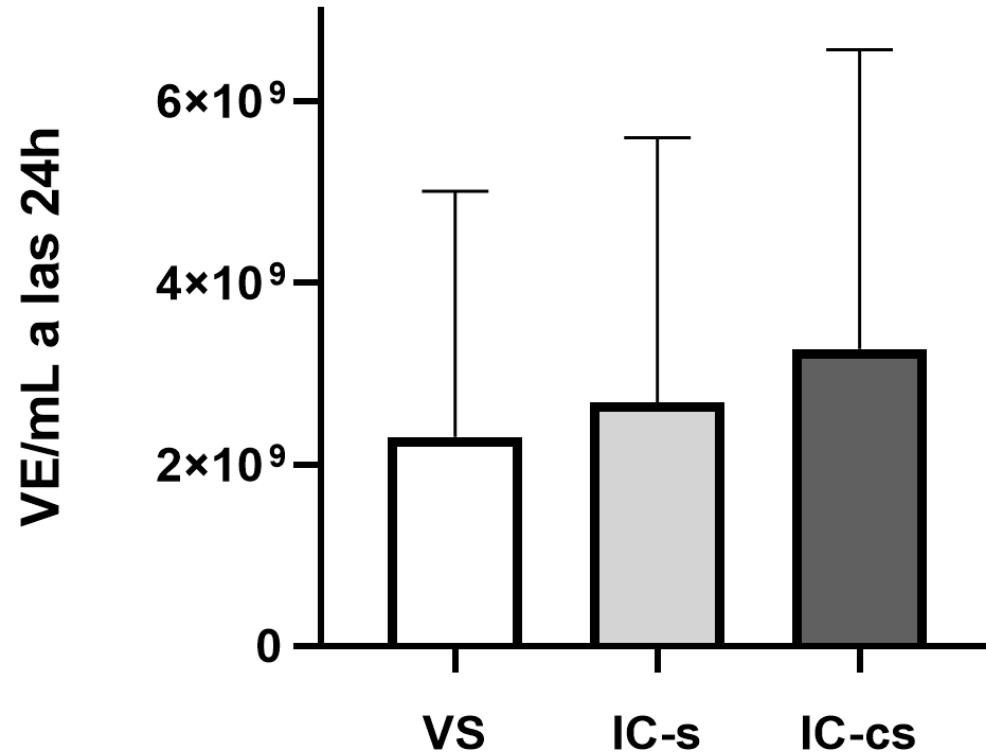
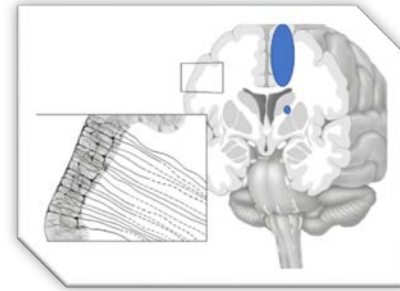
## OBJETIVO 2: Infarto miocardio vs Infarto cerebral (miRNA)



Los niveles de miRNA-340 fueron menores en IAM e infarto cerebral que en sanos siendo superior la expresión en infarto cerebral en comparación a IAM.

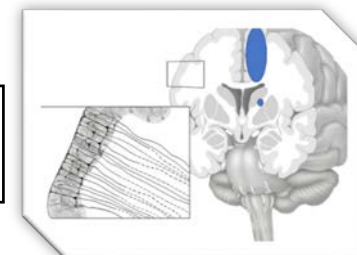
Prueba de la U de Mann-Whitney \*p<0,05; \*\*p<0,01.

**OBJETIVO 3: infarto cerebral córtico-subcortical vs subcortical (Niveles VE)**



*Prueba de Kruskal-Wallis ( $p=0,119$ ).*

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre niveles de VE de pacientes con infarto cerebral subcortical y pacientes con infarto cerebral córtico-subcortical.



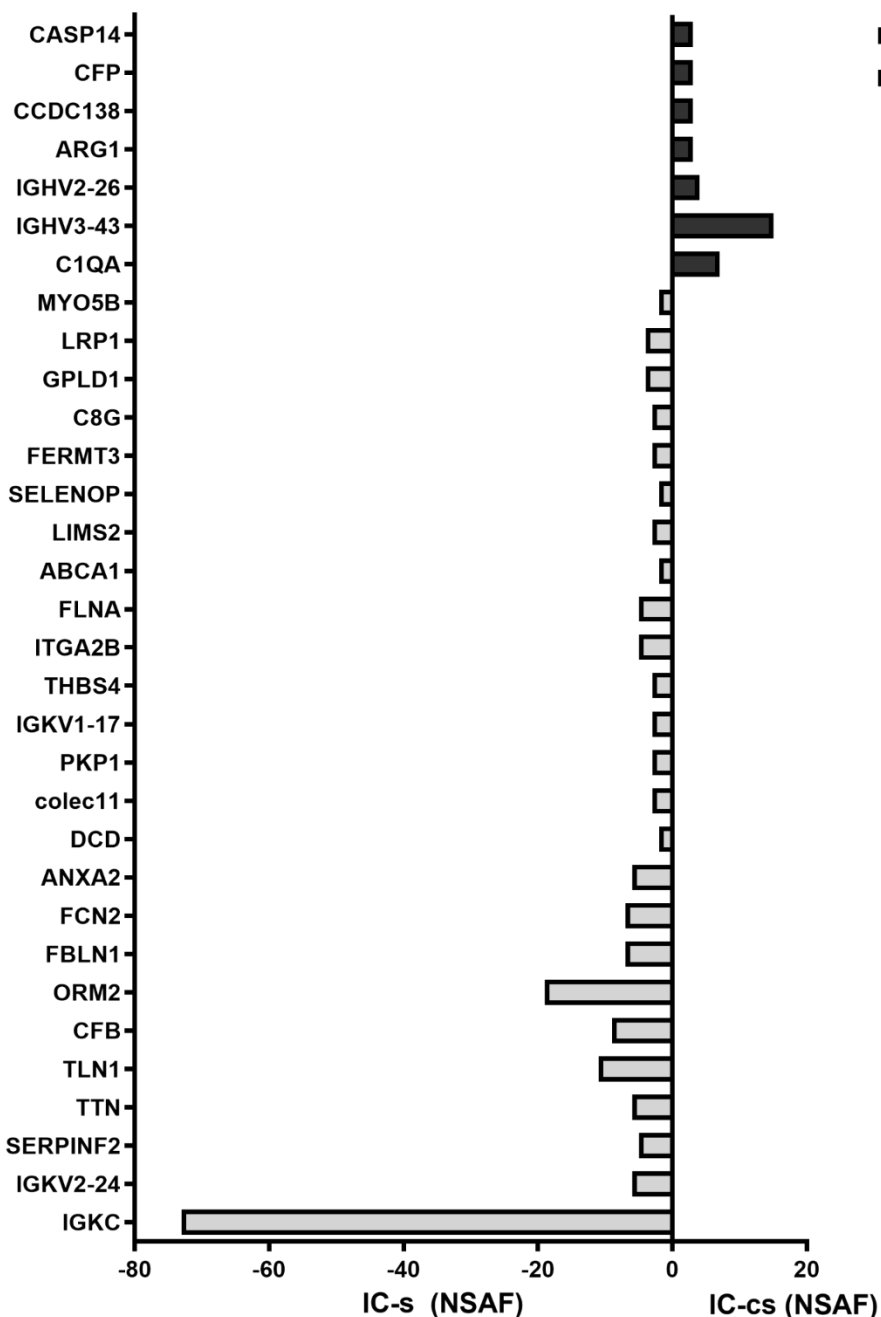
### OBJETIVO 3: infarto cerebral córtico-subcortical vs subcortical (proteómica)

■ IC-cs<sup>G2 titer</sup>  
 □ IC-s

#### 7 proteínas en IC-cs:

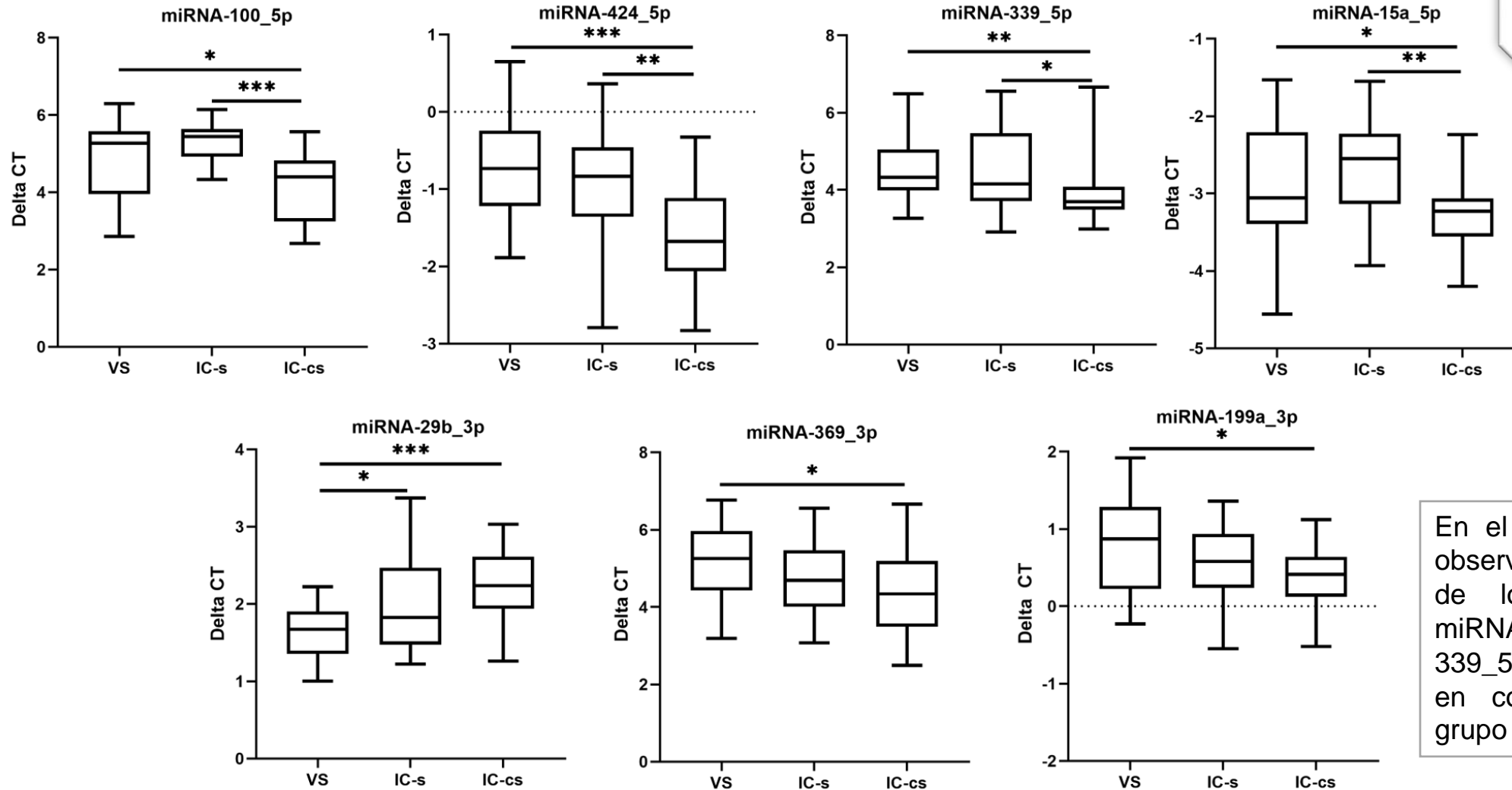
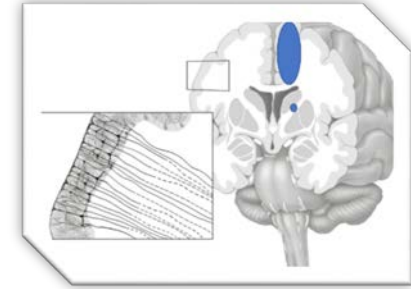
- subunidad A del subcomponente C1q del complemento (C1QA)
- región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina 3-43 (IGHV3-43)
- región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina 2-26 (IGHV2-26)
- arginasa-1 (ARG1)
- proteína 138 que contiene el dominio en espiral (CCDC138)
- properdina (CFP)
- caspasa-14 (CASP14)

- fibulina-1 (FBLN1)
- ficolina-2 (FCN2)
- anexina A2 (ANXA2)
- dermicidina (DCD)
- colectina 11 (colec11)
- placofilina-1 (PKP1)
- región variable de cadena ligera kappa de inmunoglobulina 1-17 (IGKV1-17)
- trombospondina-4 (THBS4)
- integrina alfa-IIb (ITGA2B)
- filamina-A (FLNA)
- proteína transportadora de casete unida a ATP A1 (ABCA1)
- proteína 2 con dominio LIM similar al antígeno de senescencia (LIMS2)
- selenoproteína P (SELENOP)
- homólogo de la familia de fermitina 3 (FERMT3)
- subunidad gamma del factor 8 del complemento (C8G)
- fosfolipasa D específica de fosfatidilinositol-glicano (GPLD1)
- proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1)
- miosina Vb (MYO5b)



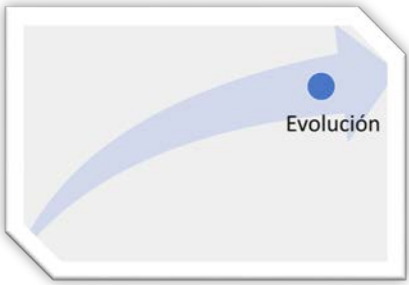


### OBJETIVO 3: infarto cerebral córtico-subcortical vs subcortical (miRNA)

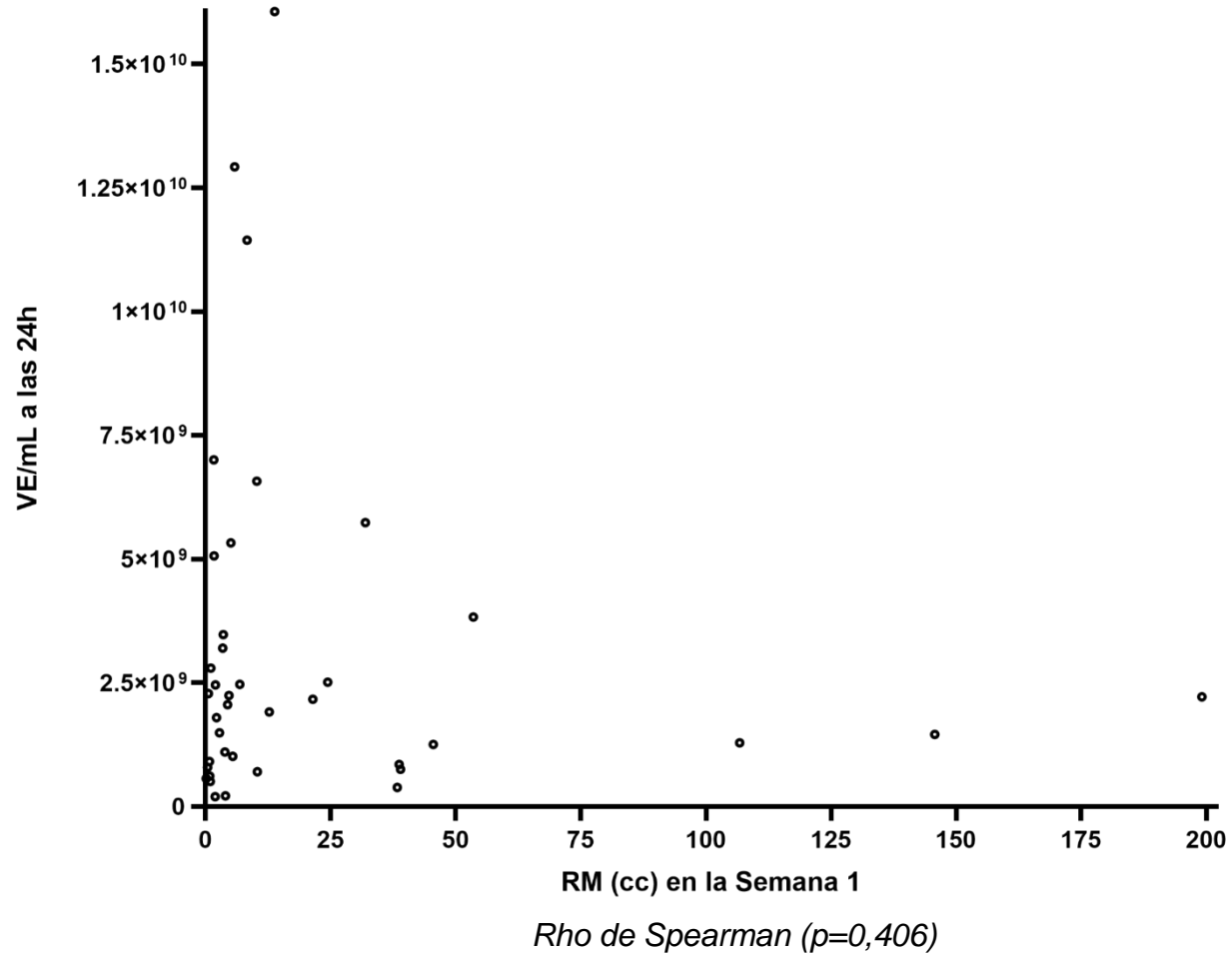


En el grupo de IC-cs se observó menor expresión de los miRNA-100\_5p, miRNA-424\_5p, miRNA-339\_5p y miRNA-15a\_5p, en comparación con el grupo IC-s.

Prueba de la U de Mann-Whitney \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

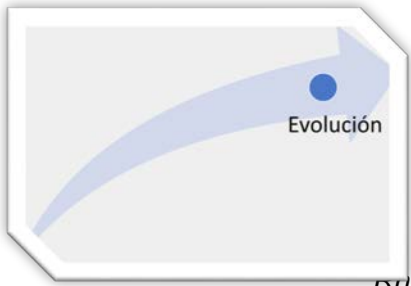


**OBJETIVO 4: VE y miRNA como biomarcadores.**



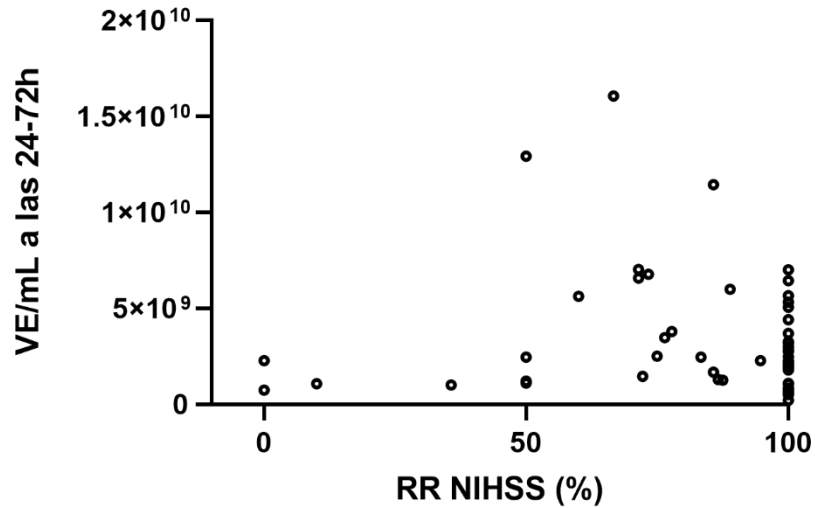
RM (<7 días)	
IC-cs (n=23)	IC-s (n=16)

No hubo relación entre los niveles de VE y el tamaño de lesión.

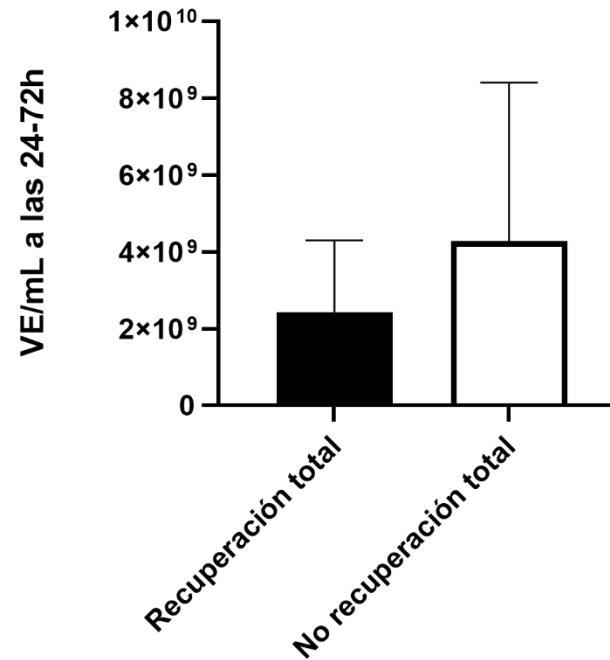


## OBJETIVO 4: VE y miRNA como biomarcadores.

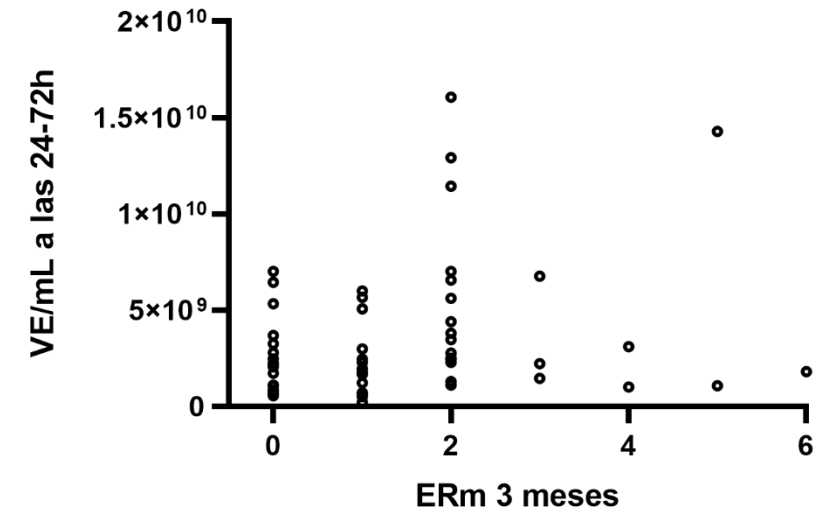
Prueba de Spearman ( $p=0,1$ )



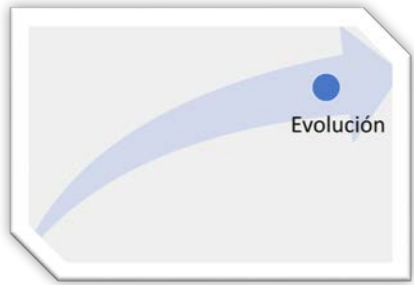
Prueba de la U de Mann-Whitney ( $p=0,061$ )



Rho de Spearman ( $p=0,168$ )



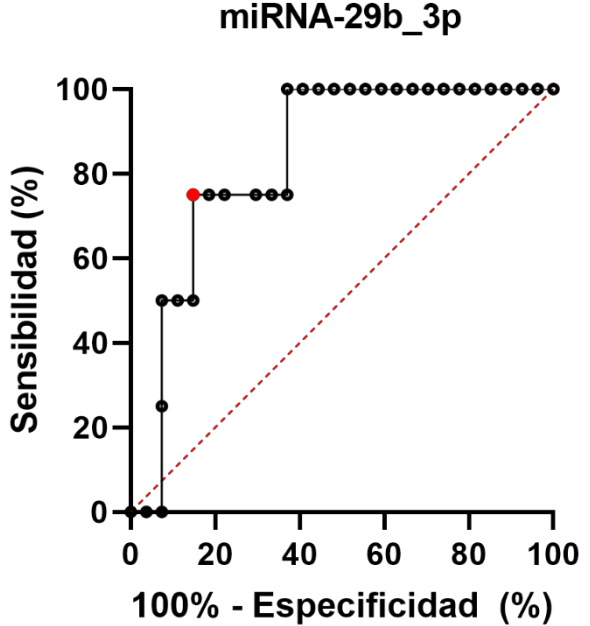
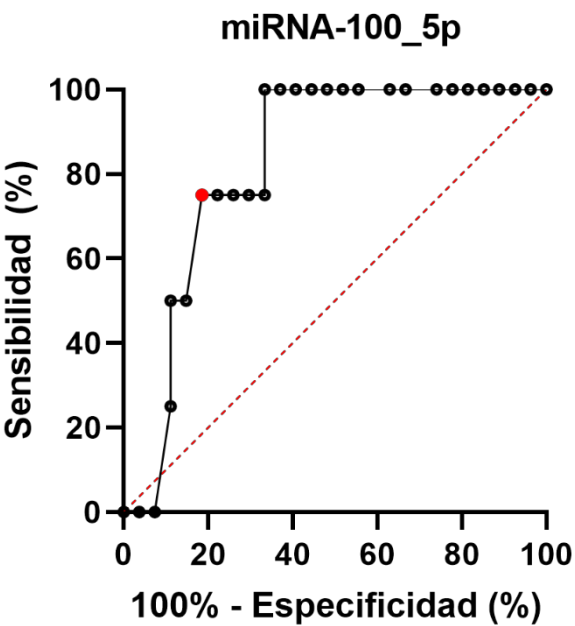
- No hubo correlación entre los niveles de VE y la recuperación funcional medida con la reducción relativa de NIHSS (RRNIHSS) ( $p=0,1$ ).
- Se observó que los niveles VE fueron más bajos en el grupo de pacientes que presentaron recuperación completa (RR NIHSS=100), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,061$ ).
- No hubo correlación entre la evolución medida por la ERM y los niveles de VE en las primeras 24-72h ( $p=0,168$ ).



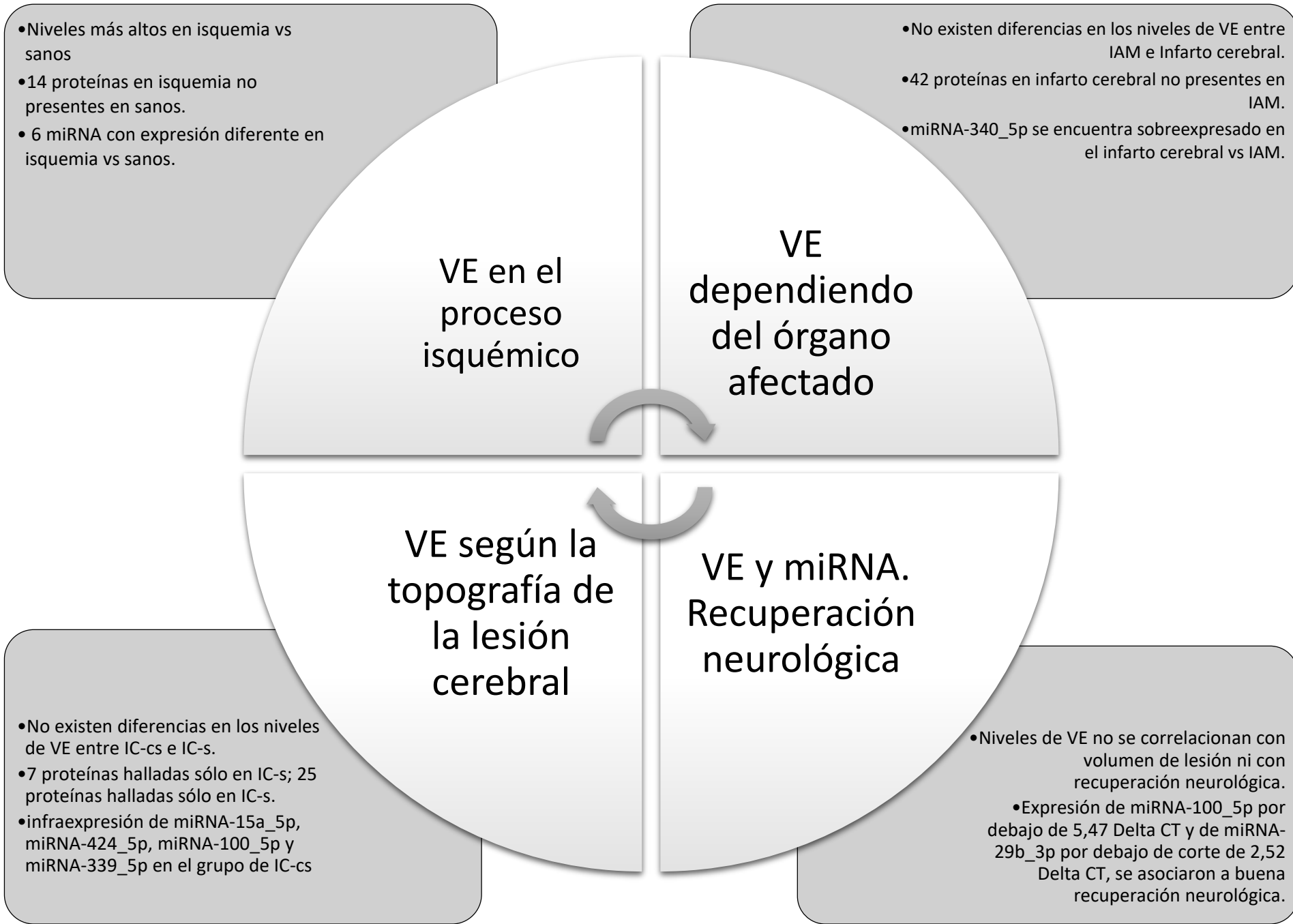
**OBJETIVO 4: VE y miRNA como biomarcadores.**

miRNA	15a-5p	376a-3p	424-5p	339-5p	29b-3p	369-3p	340-5p	199a-3p	100-5p	1537
U de Mann-Whitney	29	53	46	43	18	46	32	44,5	19	50
<i>p</i>	0,15	0,98	0,67	0,55	<b>0,03</b>	0,67	0,21	0,59	<b>0,04</b>	0,84

De los diez miRNA estudiados, hubo dos (miRNA 100-5p y miRNA 29b-3p) que se asociaron a buena evolución (RR NIHSS>50%)

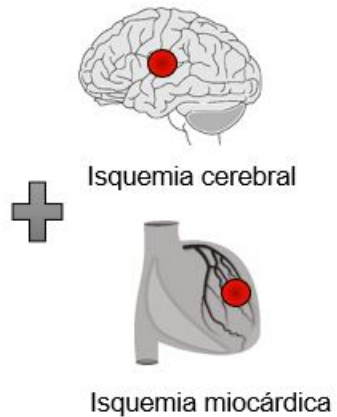


- Los niveles de miRNA-100\_5p por debajo de un punto de corte de 5.47 Delta CT predicen buena recuperación (RR NIHSS >50%) a los tres meses (AUC= 0,824, sensibilidad 75%, especificidad 81,5%, p=0,039).
- Los niveles de miRNA-29b\_3p por debajo de un punto de corte de 2,52 Delta CT predicen buena recuperación (RR NIHSS >50%) a los tres meses (AUC 0,833, sensibilidad 75%, especificidad 85,2%, p=0,034).

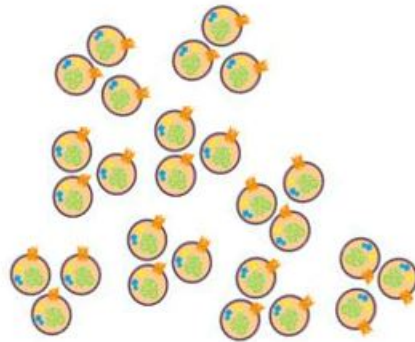


- Niveles más altos en isquemia vs sanos
- 14 proteínas en isquemia no presentes en sanos.
- 6 miRNA con expresión diferente en isquemia vs sanos.

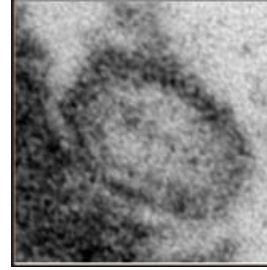
## VE en el proceso isquémico



Liberación VE

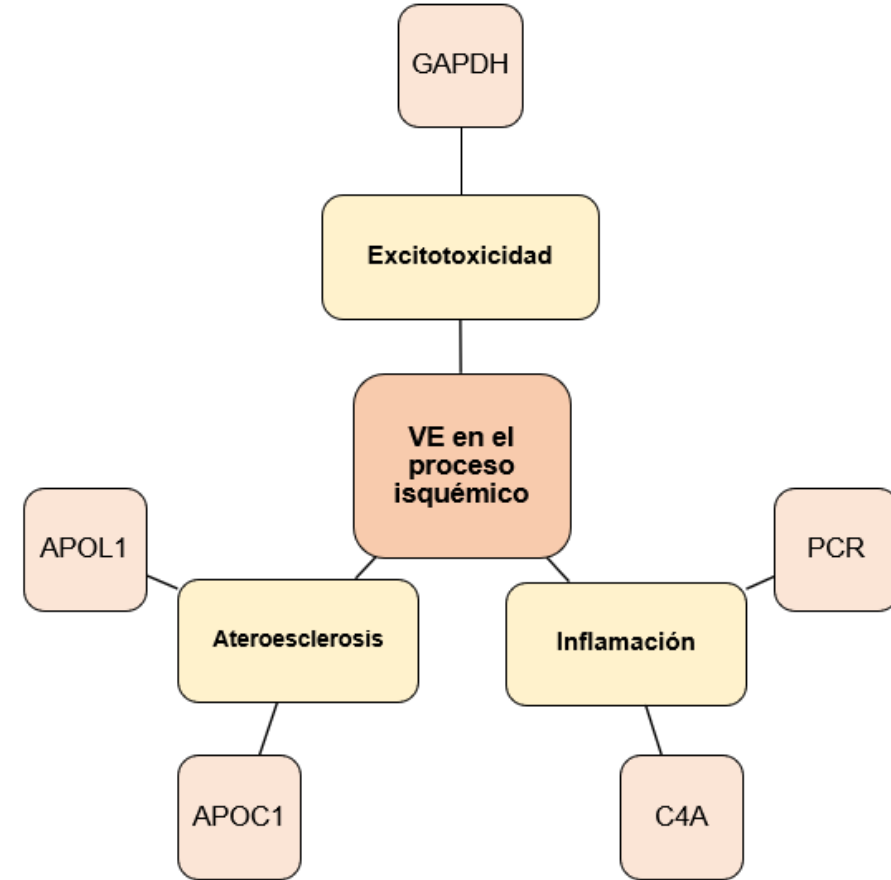


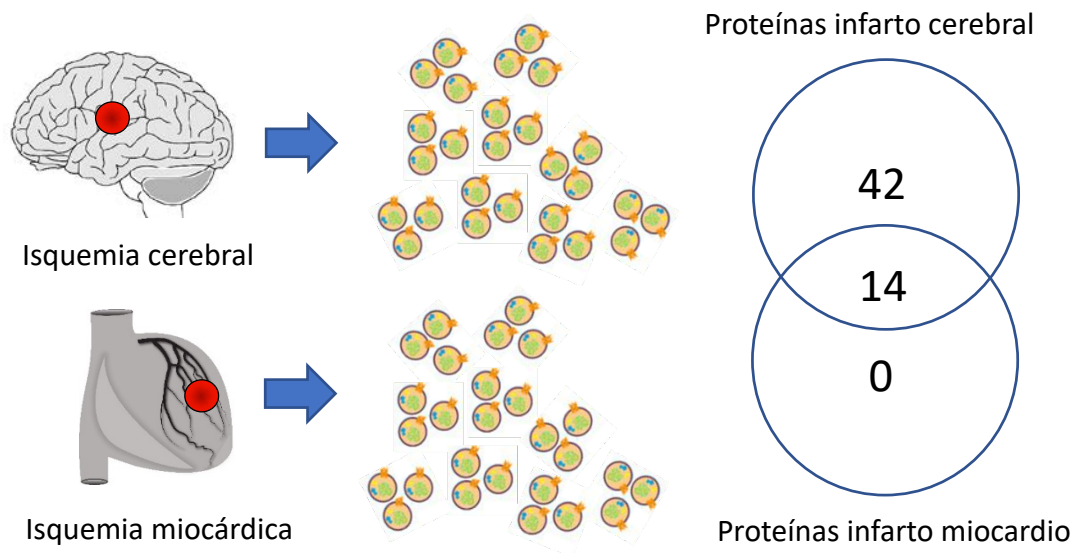
## ¿Contenido?



↑miRNA-29b\_3p

↓miRNA-340\_5p  
↓miRNA-424\_5p  
↓miRNA-199\_3p  
↓miRNA-369\_3p  
↓miRNA-339\_5p





VE dependiendo del órgano afectado

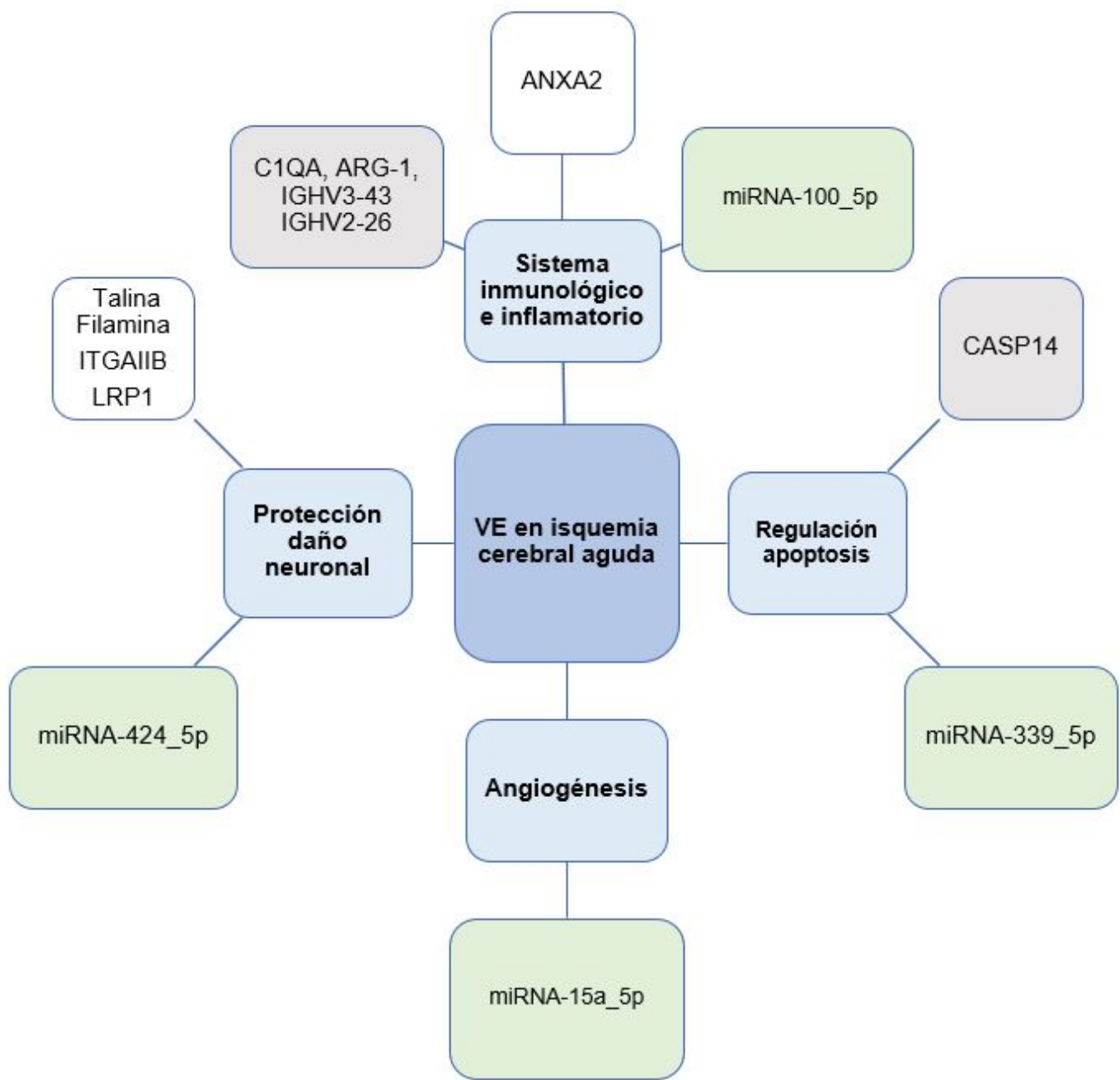
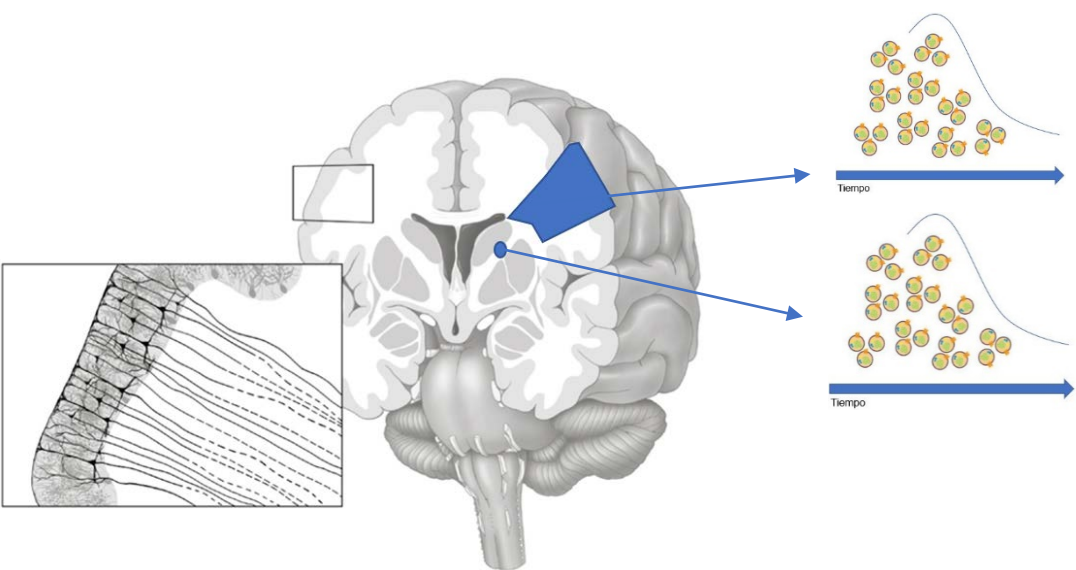
- No existen diferencias en los niveles de VE entre IAM e Infarto cerebral.
- 42 proteínas en infarto cerebral no presentes en IAM.
- miRNA-340\_5p se encuentra sobreexpresado en el infarto cerebral vs IAM.

Detailed description: A graphic of a white document with a grey shadow. The title 'VE dependiendo del órgano afectado' is centered. A grey box in the top right corner contains three bullet points comparing ventricular ejection fraction (VE) and protein/miRNA levels between myocardial infarction (IAM) and cerebral infarction.

Daño por isquemia/reperfusión

Detailed description: A grey rectangular box containing the text 'Daño por isquemia/reperfusión'.

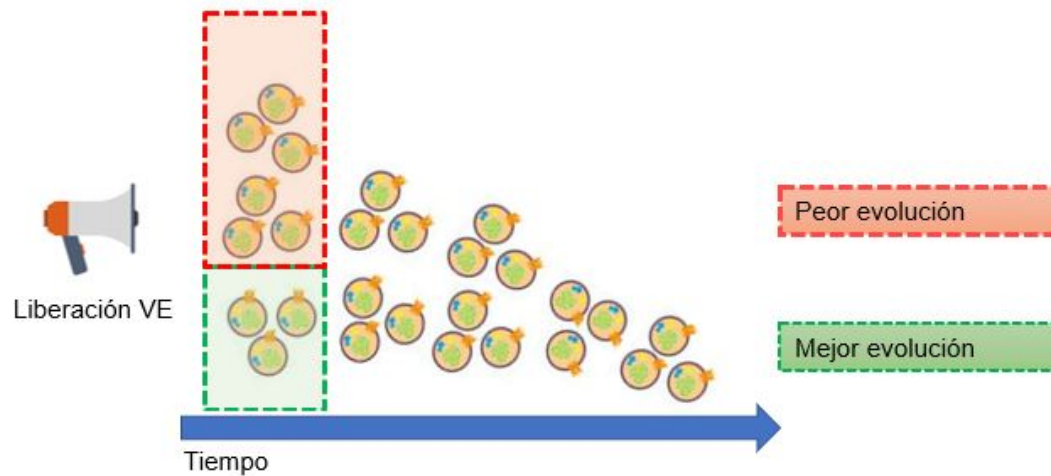
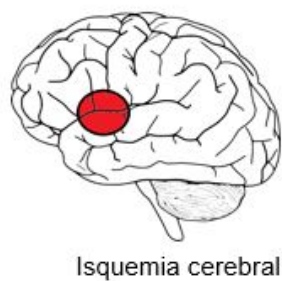
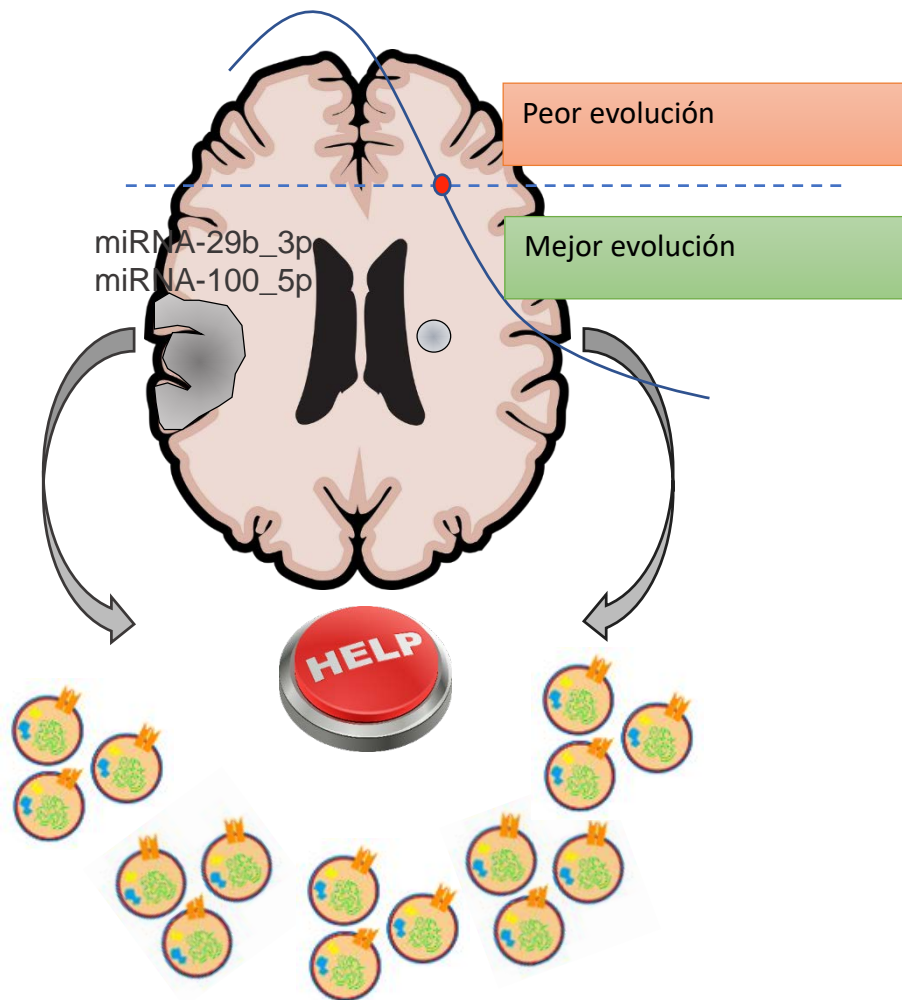




## VE según la topografía de la lesión cerebral

- No existen diferencias en los niveles de VE entre IC-cs e IC-s.
- 7 proteínas halladas sólo en IC-s; 25 proteínas halladas sólo en IC-s.
- infraexpresión de miRNA-15a\_5p, miRNA-424\_5p, miRNA-100\_5p y miRNA-339\_5p en el grupo de IC-cs

## Volumen de lesión por RM



## VE y miRNA. Recuperación neurológica

- Niveles de VE no se correlacionan con volumen de lesión ni con recuperación neurológica.
- Expresión de miRNA-100\_5p por debajo de 5,47 Delta CT y de miRNA-29b\_3p por debajo de corte de 2,52 Delta CT, se asociaron a buena recuperación neurológica.

## Artículos publicados:



Article







### **Similarities and Differences in Extracellular Vesicle Profiles between Ischaemic Stroke and Myocardial Infarction**

Laura Otero-Ortega <sup>1,†</sup>, Elisa Alonso-López <sup>1,†</sup>, María Pérez-Mato <sup>1,†</sup>, Fernando Laso-García <sup>1,†</sup>, Mari Carmen Gómez-de Frutos <sup>1</sup>, Luke Diekhorst <sup>1</sup>, María Laura García-Bermejo <sup>2</sup>, Elisa Conde-Moreno <sup>2</sup>, Blanca Fuentes <sup>1</sup>, María Alonso de Leciñana <sup>1</sup>, Eduardo Armada <sup>3</sup>, Lorena Buiza-Palomino <sup>4</sup>, Exuperio Díez-Tejedor <sup>1,‡</sup> and María Gutiérrez-Fernández <sup>1,\*,‡</sup>



Article

### **Circulating Extracellular Vesicle Proteins and MicroRNA Profiles in Subcortical and Cortical-Subcortical Ischaemic Stroke**

Laura Otero-Ortega <sup>1,†</sup>, Elisa Alonso-López <sup>1,†</sup>, María Pérez-Mato <sup>1,†</sup>, Fernando Laso-García <sup>1</sup>, Mari Carmen Gómez-de Frutos <sup>1</sup>, Luke Diekhorst <sup>1</sup>, María Laura García-Bermejo <sup>2</sup> , Elisa Conde-Moreno <sup>2</sup> , Blanca Fuentes <sup>1</sup> , María Alonso de Leciñana <sup>1</sup> , Susana B. Bravo <sup>3</sup> , Exuperio Díez-Tejedor <sup>1,‡</sup> and María Gutiérrez-Fernández <sup>1,\* ,‡</sup> 



# Grupo de investigación de Neurología y enfermedades Cerebrovasculares

Instituto de Investigación IdiPAZ

## Laboratorio de Ciencias Neurológicas y Cerebrovascular



M Gutiérrez  
(Biol D, PhD)



L Otero  
(BioID, PhD)



MC Gómez  
(Biol D)



F Laso  
(Biol D)



M Pérez  
(BioID, PhD)



L Piniella  
(Biol D, PhD)



R Gallego  
(Biol D)



J Pozo  
(Biol D)



I García  
(MD)

## Laboratorio de imagen



S Cerdán  
(Jefe, PhD)



P López  
(BBCH, PhD)



T Navarro  
(Técnico)

## Unidad de Ictus



B Fuentes  
MD, PhD



G Ruiz  
MD, PhD



R Rigual  
MD



E de Celis  
MD



E Alonso  
MD, PhD



P Franco  
Jefa enfermería

## Neurosonología, Innovación y Digitalización



M Alonso de Leciñana  
MD, PhD



L Casado  
MD



J Rodríguez  
MD, PhD



D López  
Master Ing. Biomed



S Calcedo  
Enfermera

## Neurorradiología



R Frutos  
MD



A Fernández  
MD



P Navia  
MD, PhD

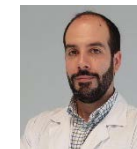


B Marín  
MD



A. Álvarez  
MD

## Neurocirugía



B Hernandez  
MD

A Gomez de la Riva  
MD

## Rehabilitación



S Moraleda  
MD, PhD



D. Hernández  
MD, PhD



Prof. Exuperio Díez Tejedor  
(MD, PhD)  
**Director**