

RICORS – ICTUS

IMPRESO SOLICITUD FONDOS SEMILLA “DR. MIGUEL BLANCO” (máximo 5 páginas)

DATOS PERSONALES (de todos los participantes):

Nombre y apellidos: Dolores Piniella Alcalde // Clara Correa Paz // Emma Martínez Alonso
DNI: 11862192B // 32702585N // 71030107N
Centro: IdiPAZ // IDIS // IRYCIS
Expediente: RD21/0006/0012 // RD21/0006/0003 // RD21/0006/0019
Investigador Principal: Blanca Fuentes // Francisco Campos Pérez // Alberto Alcázar González
Dirección de correo electrónico: dolores.piniella.alcalde@idipaz.es;
blanca.fuentes@salud.madrid.org // clara.correa.paz@sergas.es;
francisco.campos.perez@sergas.es // emma.martinez@hrc.es; alberto.alcazar@hrc.es

DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL PROYECTO Y ACTIVIDADES A REALIZAR:

- **Antecedentes, estado actual del tema y justificación de la propuesta**

La hemorragia intracerebral (HIC) es una de las enfermedades cerebrovasculares más devastadoras que existe. Se estima que alrededor de 5 millones de personas en todo el mundo sufren una HIC cada año y, de estos, únicamente sobreviven el 40%, presentando en la mayoría de los casos, alguna discapacidad motora o cognitiva (1,2). Hasta el momento no existen tratamientos específicos para esta enfermedad a pesar de que cada vez se conoce más sobre su patogenia y fisiopatología (3,4). Se ha demostrado que, tras una HIC, se ponen en marcha mecanismos de daño, pero simultáneamente también mecanismos de reparación, que pueden explicar la recuperación que experimentan algunos de los pacientes que sobreviven (5). Por ello, profundizar en los mecanismos de reparación que se ponen en marcha tras la lesión y en estrategias dirigidas a potenciarlos, nos brinda una gran oportunidad para la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos.

Las vesículas extracelulares (VEs) son pequeñas vesículas de membrana que contienen diferentes moléculas (proteínas, miARNs, ADN, etc...) y son secretadas por todas las células en condiciones fisiológicas y patológicas como mecanismo paracrino de señalización. Se ha demostrado que, tras un ictus, las VEs se liberan en la sangre desde células localizadas en el cerebro y otros órganos (6) participando en procesos de reparación y regeneración a través de la transferencia intercelular de moléculas con distintas funciones (7). Asimismo, se ha sugerido que el efecto del tratamiento con células madre podría estar mediado por VEs (8). Por lo tanto, conocer el contenido de las VEs circulantes después de un ictus y en concreto, después de una hemorragia cerebral, puede dar información de gran interés sobre los mecanismos de daño y protección/repación cerebral que se están produciendo en las diferentes estirpes celulares.

Estudios previos del grupo solicitante han demostrado que el contenido de proteínas de las VEs circulantes en pacientes con HIC difiere según su evolución. Así, pacientes con buena evolución presentan niveles más altos de proteínas relacionadas con los procesos de protección y reparación y niveles más bajos de proteínas inflamatorias. En una prueba de concepto en un modelo animal de HIC, la administración de VEs de estos pacientes a ratas, 24h tras la HIC, se asoció a mejor recuperación funcional y mayor preservación de sustancia blanca que aquellos que no habían sido tratados (resultados presentados en ESOC 2022 y pendientes de publicación).

RICORS – ICTUS

Nuestro planteamiento es comprobar si aquellas proteínas que hemos identificado en las VEs circulantes, de los pacientes con buena recuperación tras una hemorragia cerebral, están realmente involucradas en los mecanismos de protección y reparación que contribuyen a esa buena recuperación. Para ello, proponemos analizar dos de las proteínas identificadas: RhoA y XDH, las cuales se han encontrado aumentadas en las VEs de pacientes con HIC con buena evolución a los 7 días. Ambas proteínas son susceptibles de mediar procesos de protección y reparación celular. RhoA está implicada en mecanismos de organización de filamentos de actina, en mecanismos de proyección neuronal y migración celular. La proteína XDH participa en la regulación negativa de la vía de señalización de VEGF (implicada en angiogénesis, permeabilidad vascular y neurogénesis) (9) y en la regulación positiva de la vía de señalización de p38/MAPK (implicada en procesos de inflamación, apoptosis, diferenciación y ciclo celular) (10). La demostración de la participación directa de las proteínas seleccionadas en procesos de protección y reparación celular, nos permitirá valorarlas como posibles dianas terapéuticas. De confirmar el efecto de estas proteínas, este estudio respaldaría el paso a un ensayo preclínico para evaluar la eficacia de la estrategia terapéutica con estas dos proteínas, lo que, posteriormente, podría culminar con el desarrollo de un ensayo clínico.

Este proyecto nos permitirá abrir una nueva línea de investigación *in vitro*, en el grupo solicitante, con el fin de innovar en la investigación de los mecanismos por los que diferentes moléculas pueden ejercer su posible papel como agente terapéutico. Para ello se cuenta con las sinergias establecidas con los otros dos grupos de la red que participarán en este proyecto, que tienen una amplia experiencia en cultivos celulares.

- **Objetivos**

1. Demostrar la implicación de las proteínas RhoA y XDH en procesos de regeneración y reparación celular en dos modelos *in vitro* de hemorragia cerebral: líneas celulares cerebrales independientes (neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células endoteliales) y modelo de barrera hematoencefálica, BHE.
 - 1.1 Estudiar los cambios que produce la hemorragia en la expresión de RhoA y XDH en las distintas estirpes celulares.
 - 1.2 Evaluar los cambios que se producen en la viabilidad celular en función de la expresión de RhoA y XDH, tras la hemorragia.
 - 1.3 Estudiar cómo la expresión de RhoA y XDH modifica marcadores de regeneración/reparación celular, tras la hemorragia.
 - 1.4 Estudiar cómo la activación/inhibición de RhoA y XDH influye en la respuesta celular a la hemorragia.

- **Metodología y plan de implementación**

El modelo *in vitro* de hemorragia cerebral de líneas celulares independientes constará de las siguientes: SH-SY5Y, neuroblastoma (ATCC); HOG, oligodendrocitos (MERCK); astrocitos (Lonza) y células endoteliales (Innoprot). El segundo modelo, de barrera hematoencefálica (BHE), pretende reproducir la unidad cerebrovascular. En este, las líneas celulares de neuronas, astrocitos, células endoteliales y pericitos se cultivarán de manera tridimensional según Nakagawa *et. al*, 2022 (11). En ambos modelos, las células SH-SY5Y serán diferenciadas a neuronas por adición de ácido retinoico al medio de cultivo (12). Se imitará el daño producido por la hemorragia por la adición de hemina (MERCK) a los cultivos (13). La expresión de las proteínas de interés se inducirá mediante el agente de transfección Lipofectamina200 (Thermo). Para cada uno de los objetivos planteados, se evaluará

RICORS – ICTUS

cómo la hemorragia modifica la expresión, individual o conjunta, de las proteínas seleccionadas en las distintas estirpes celulares. Todos los experimentos se harán en paralelo con los controles correspondientes.

- 1.1 *Estudiar los cambios que produce la hemorragia en la expresión de RhoA y XDH en las distintas estirpes celulares.* A las 24h de la transfección, las células serán tratadas con hemina y se estudiará la expresión de las proteínas mediante *western blot* a 6, 12, 24 y 48h tras la inducción del daño. Se comparará la expresión de las proteínas en los diferentes tiempos y se describirá el perfil temporal de expresión, determinando el tiempo necesario para la máxima desregulación.
- 1.2 *Evaluar los cambios que se producen en la viabilidad celular en función de la expresión de RhoA y XDH tras la hemorragia.* Una vez transfectadas las células e inducido el daño, para determinar cómo afecta la expresión de las proteínas estudiadas a la viabilidad de las diferentes estirpes celulares, se evaluará el daño en la membrana plasmática (LDH, Promega) y la actividad metabólica celular (MTT, Sigma).
- 1.3 *Estudiar cómo la expresión de RhoA y XDH tras la hemorragia modifica marcadores de regeneración/reparación celular.* La regeneración y reparación celular será analizada mediante inmunofluorescencia con marcadores celulares específicos: factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) marcador de angiogénesis; factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) marcador de crecimiento nervioso; doblecortina (DCX) marcador de migración neuronal y proteína ácida fibrilar glial (GFAP) marcador de astrogliosis.
- 1.4 *Estudiar cómo la activación/inhibición de RhoA y XDH influye en la respuesta celular a la hemorragia.* Se emplearán agentes farmacológicos que permitan activar/inhibir las funciones de las proteínas seleccionadas. En el caso de RhoA se utilizará el compuesto Activador I (Cytoskeleton) como activador y Fasudil (Sigma) como inhibidor. Para la proteína XDH se emplearán, de forma independiente y conjunta, 2 activadores/inhibidores dependiendo de la acción que se quiera activar/inhibir (VEGF o p38/MAPK): se emplearán los activadores VEGF-human (Sigma) y LX-4 (Sigma) y los inhibidores CBO-P11 (Sigma) y SB220025 (Sigma). En todos los grupos se analizarán: la expresión de las proteínas (*western blot*), la viabilidad celular (LDH y MTT) y marcadores de regeneración/reparación celular (inmunofluorescencia).

Para el modelo *in vitro* de BHE se evaluará la integridad de la barrera mediante estudios de resistencia eléctrica celular (TEER) y la permeabilidad mediante el análisis de la actividad de la glicoproteína-p.

Plan de Implementación y cronograma.

Tarea 1. Estudio en cultivos celulares independientes. (IDIS).

Tarea 1.1. Transfección de las proteínas seleccionadas en las diferentes estirpes celulares y estudio de la expresión.

Tarea 1.2. Ensayos de LDH y MTT en cultivos celulares independientes.

Tarea 1.3. Estudio de marcadores de regeneración/reparación celular en los cultivos celulares independientes.

Tarea 1.4. Análisis de la activación/inhibición de las proteínas en los cultivos celulares independientes.

Tarea 2. Estudio en modelo de BHE. (IdiPAZ e IRYCIS).

Tarea 2.1. Puesta a punto del modelo de BHE.

RICORS – ICTUS

Tarea 2.2. Transfección de las proteínas seleccionadas en las diferentes estirpes celulares y construcción del modelo de BHE para el estudio de la expresión.

Tarea 2.3. Ensayos de LDH y MTT en el modelo de BHE.

Tarea 2.4. Estudio de marcadores de regeneración/reparación celular en el modelo de BHE

Tarea 2.5. Análisis de la activación/inhibición de las proteínas en el modelo de BHE.

Tarea 3. Redacción y presentación de resultados. (IdiPAZ, IDIS e IRYCIS).

| Tareas | E | F | M | A | M | J | J | A | S | O | N | D |
|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1.1 | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | |
| 1.2 | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | |
| 1.3 | | ■ | ■ | | | | | | | | | |
| 1.4 | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | |
| 2 | | ■ | ■ | | | | | | | | | |
| 2.1 | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| 2.2 | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| 2.3 | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | |
| 2.4 | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | |
| 2.5 | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | |
| 3 | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ |

- **Impacto científico-técnico**

Según se sugiere en las guías de investigación preclínica en hemorragia cerebral (4,5) este proyecto permitirá un abordaje complementario para explicar los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de daño y reparación tras el sangrado, con el fin de avanzar en el desarrollo de nuevas dianas y agentes terapéuticos. Este proyecto nos permitirá consolidar las sinergias con otros grupos de la red y la capacidad investigadora de los miembros más jóvenes. Además, los resultados derivados del mismo serán publicados en revistas científicas de acceso abierto y alto factor de impacto. Estos hallazgos permitirán la realización de futuros ensayos preclínicos y su posterior paso a la fase clínica. Finalmente, con este proyecto, buscamos también fortalecer nuevas vías de estudio en la hemorragia cerebral, desplazada en muchas ocasiones por un mayor interés en la patología isquémica.

- **Impacto social y económico**

Confirmar la implicación de proteínas y vías metabólicas implicadas en los mecanismos de protección y reparación cerebral permitirá el desarrollo de tratamientos específicos. El hecho de seleccionar proteínas presentes en mecanismos biológicos de reparación que ocurren de forma natural en el paciente, permite esperar una mayor tasa de éxito que las estrategias llevadas a cabo hasta el momento. De tener éxito, esta aproximación tendrá un efecto muy beneficioso al mejorar la evolución y reducir las secuelas producidas por una enfermedad, como es la hemorragia intracerebral, para la que, hasta ahora no existe tratamiento específico. Por lo tanto, además de reducir el impacto social y sanitario de la misma, se contribuirá a reducir sus costes derivados, contribuyendo a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Además, los resultados podrían ser susceptibles de protección, valorización y explotación. Finalmente, se diseñará un plan de divulgación de los resultados a la sociedad.

GRUPOS PARTICIPANTES (incluir CVA de los IPs -máximo 4 páginas por CVA-):

Solicitante: IdiPAZ: Dolores Piniella. IP: Blanca Fuentes.

Colaboradores: IDIS: Clara Correa Paz IP: Francisco Campos Pérez; IRyCIS: Emma Martínez Alonso IP: Alberto Alcázar González

| | |
|---------------|------------|
| Fecha del CVA | 27/05/2022 |
|---------------|------------|

Parte A. DATOS PERSONALES

| | | | |
|--------------------------|--|-----------------------|----------------|
| Nombre * | Blanca | | |
| Apellidos * | Fuentes Gimeno | | |
| Sexo * | Mujer | Fecha de Nacimiento * | 14/11/1970 |
| DNI/NIE/Pasaporte * | 08849875G | Teléfono * | (34) 918807512 |
| URL Web | | | |
| Dirección Email | blfuentesg@hotmail.com | | |
| Identificador científico | Open Researcher and Contributor ID (ORCID) * | 0000-0002-0363-862X | |
| | Researcher ID | I-2114-2019 | |
| | Scopus Author ID | | |

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

| | | | |
|-------------------------|--|----------|--|
| Puesto | Jefe de Sección | | |
| Fecha inicio | 2014 | | |
| Organismo / Institución | Hospital Universitario La Paz | | |
| Departamento / Centro | Neurología / Hospital Universitario La Paz | | |
| País | | Teléfono | |
| Palabras clave | Medicina clínica | | |

A.3. Formación académica

| Grado/Master/Tesis | Universidad / País | Año |
|---|--------------------------------|------|
| Programa Oficial de Doctorado en Medicina y Cirugía | Universidad Autónoma de Madrid | 2003 |
| Licenciado en Medicina y Cirugía | Universidad de Extremadura | 1994 |

A.4. Indicadores generales de calidad de la producción científica

Artículos en Web of Science: 196. Citaciones totales: 4538. Media de citaciones por artículo: 26,2. Índice H: 32.

Proyectos financiados por el ISCIII: 4 como IP y 10 como investigador colaborador. Ayudas del ISCIII de intensificación de actividad investigadora (2011, 2013, 2020-2021 asociado a PI18/0091). Redes de Investigación del ISCIII: red G03/167 (investigadora colaboradora), RENEVAS (investigadora colaboradora), INVICTUS (investigadora colaboradora), INVICTUS-PLUS (investigadora colaboradora), RICORS-Ictus (Investigadora Principal de centro). Miembro del comité ejecutivo del consorcio RESSTORE (Comisión Europea-H2020).

Premios a la calidad científica de publicaciones: 4 concedidos por Sociedad Española de Neurología y 7 por Asociación Madrileña de Neurología.

Revisión de proyectos científicos: Revisor de proyectos AES del ISCIII desde 2018.

Otras contribuciones: Primer firmante y autor de correspondencia de las guías de práctica clínica de la European Stroke Organization (ESO) para el manejo de la glucemia en el ictus agudo (Eur J Stroke 2018); Miembro del Grupo de Trabajo para la elaboración de las Guías de la ESO para el manejo de la Enfermedad de moyamoya (2021-actualidad). Miembro del comité ad hoc para la elaboración de las guías de práctica clínica del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología en las ediciones 1998, 2002, 2006, 2012 y 2020. Miembro del Grupo Multidisciplinar para la elaboración del Plan de Atención a los pacientes con Ictus en la Comunidad de Madrid y sus respectivas actualizaciones (2008-actualidad) y del Grupo Multidisciplinar para la elaboración del Código Ictus pediátrico en la Comunidad de Madrid (2018-actualidad). Miembro del grupo de redacción de la Guía "Actualización de la GPC sobre el manejo del ictus en AP" del Sistema Nacional de Salud (2020-actualidad).

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Posición actual: Jefe de Sección (Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Paz) y Profesor asociado (Departamento de Medicina. UAM).

Actividad docente: Docencia pregrado en Departamento de Medicina de la UAM: Colaborador Clínico Docente (2007-2008), Profesor Honorario (2008-junio 2013) y Profesor Asociado desde junio 2013, con acreditación ANECA de Profesor Titular Universitario desde 2021 (situación docente actual). Dirección de 2 proyectos de innovación docente UAM (2013 y 2020). Co-dirección de 5 tesis doctorales presentadas en la UAM, obteniendo todas ellas la calificación Cum Laude. Co-dirección de 4 Trabajos de Fin de Grado UAM, obteniendo todos ellos la calificación de Sobresaliente (Cursos 2019/2020, 2020-2021). Tutor docencia MIR de Neurología del Hospital Universitario La Paz (2007-2011). Miembro del Comité de Docencia y Acreditación de la Sociedad Española de Neurología y miembro del Comité de Formación Continuada del Hospital Universitario La Paz en los años 2009-2011. Co-directora 2 cursos de doctorado en el Departamento de Medicina (UAM) y profesora en 14 cursos de doctorado. Directora en 32 cursos de Formación Continuada y profesora en 76 cursos de Formación Continuada.

Participación en comités científicos de revistas y revisión de artículos: Revisora de las revistas Neurology, JAMA Neurol, Stroke, European Journal of Neurology, Journal of Neurology, Thrombosis and hemostasis, Acta Neurol Scand, JNNP, International Journal of Stroke, Critical Care, Plos-One, entre otras. Editora asociada de la revista Frontiers in Neurology (sección Stroke) y miembro del Comité editorial del European Stroke Journal y de la revista Neurología.

Responsabilidad institucional: European Stroke Organisation (ESO): Miembro del ESO Memberships Committee (2017-2018). Chair of the Educational Subcommittee for the ESOC conferences 2018 and 2019. Miembro del ESO Trials Committee y de la ESO Trials Alliance (ESOTA) (2017-2021). Miembro del ESO Guidelines Committee desde el año 2019. Miembro del ESO Board of Directors desde 2020. Sociedad Española de Neurología: Vocal del Comité Científico (2008-2010); Vocal del Comité ad hoc de Acreditación y Certificación de Unidades Clínicas de Neurología (2010-2011); Secretaria del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (2010-2012); Vocal del Comité ad hoc de Investigación Traslacional (2012-2013); Secretaria del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (2012-2016). Asociación Madrileña de Neurología: Miembro de la Junta Directiva desde el año 2010 hasta enero de 2019, desempeñando las responsabilidades de Secretaría (2013-2014), Vicepresidente (2015-2016) y Presidente (2017-2018). Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid: Miembro del Observatorio de Daño Cerebral de la Dirección General de Humanización y Atención al Paciente de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (2017-actualidad); Miembro del Comité de redacción (2008-2017) y del Grupo Multidisciplinar (2018-actualidad) del Plan de Atención del Ictus de la Comunidad de Madrid. Hospital Universitario La Paz: Miembro del Comité de Formación Continuada (2009-2011), Coordinadora de Calidad del Servicio de Neurología (2012-2016); Miembro de la Comisión de Documentación Clínica (2014-2016); Miembro de la Comisión de Investigación del IdiPAZ (2016-2019), Miembro del Comité Científico Interno del IdiPAZ (2019-actualidad), Miembro de la Comisión de Calidad del IdiPAZ (2012-actualidad).

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES

C.1. Publicaciones

AC: Autor de correspondencia; (nº x / nº y): posición firma solicitante / total autores. Si aplica, indique el número de citas

- 1 **Artículo científico.** Maria Sanchez-Caro, Juan; Martinez de Ubago, Inigo de Lorenzo; de Celis Ruiz, Elena; et al; Rodriguez-Pardo, Jorge. 2022. Transient Focal Neurological Events in Cerebral Amyloid Angiopathy and the Long-term Risk of Intracerebral Hemorrhage and Death A Systematic Review and Meta-analysis JAMA NEUROLOGY. 79-1, pp.38-47. ISSN 2168-6149. WOS (0)
- 2 **Artículo científico.** Fuentes, Blanca (AC); Alonso de Lecinana, Maria; Rigual, Ricardo; et al; Diez Tejedor, Exuperio. (1/24). 2021. Fewer COVID-19-associated strokes and reduced severity during the second COVID-19 wave: The Madrid Stroke Network EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY. 28-12, pp.4078-4089. ISSN 1351-5101. WOS (1) <https://doi.org/10.1111/ene.15112>
- 3 **Artículo científico.** Fuentes, Blanca (AC); Alonso de Lecinana, Maria; Garcia-Madrona, Sebastian; et al; Diez-Tejedor, Exuperio. (1/23). 2021. Stroke Acute Management and Outcomes During the COVID-19 Outbreak: A Cohort Study From the Madrid Stroke Network.Stroke. 52-2, pp.552-562. ISSN 0039-2499. WOS (15) <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031769>
- 4 **Artículo científico.** Rodriguez-Pardo, Jorge; Riera-Lopez, Nicolas; Fuentes, Blanca (AC); et al; Diez-Tejedor, Exuperio. (3/15). 2020. Prehospital selection of thrombectomy candidates beyond large vessel occlusion: M-DIRECT scale NEUROLOGY. Madrid Stroke Network Study Grp. 94-8, pp.E851-E860. ISSN 0028-3878. WOS (16) <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008998>
- 5 **Artículo científico.** Otero-Ortega, Laura; Laso-Garcia, Fernando; Frutos, Mari Carmen Gomez-de; et al; Fuentes, Blanca (AC); Gutierrez-Fernandez, Maria. (11/12). 2020. Low dose of extracellular vesicles identified that promote recovery after ischemic stroke STEM CELL RESEARCH & THERAPY. 11-1. ISSN 1757-6512. WOS (19) <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01601-1>

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 **Proyecto.** ICI19/00032, Recombinat GOT treatment for acute ischemic stroke. GOTIS trial. Instituto de Salud Carlos III. Francisco Campos Pérez. (COMPLEJO HOSPITALARIO SANTIAGO DE COMPOSTELA). 01/01/2020-31/12/2024. 969.200,1 €. Miembro de equipo.
- 2 **Proyecto.** PIC18/00016, AMASCIS-02. Allogenic adipose tissue- derived mesenchymal stem cells in ischemic stroke. A phase IIb multicenter double-blind placebo controlled clinical trial.. Instituto de Salud Carlos III. Exuperio Díez Tejedor. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2019-30/12/2022. 529.100 €. Investigador principal.
- 3 **Proyecto.** HR-18-00026, DUBbing Language-therapy CINema-based in Aphasia post-Stroke. A feasibility cross-over pilot trial.. Obra Social Fundación la Caixa. Blanca Fuentes Gimeno. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/11/2019-30/11/2022. 308.066 €. Coordinador.
- 4 **Proyecto.** PI18/00991, Variabilidad glucémica: Impacto pronóstico en el infarto cerebral agudo e influencia del tratamiento corrector de la hiperglucemia. Estudio GLIAS-III. Instituto de Salud Carlos III. Blanca Fuentes Gimeno. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2019-31/12/2021. 159.720 €. Investigador principal.
- 5 **Proyecto.** 681044, REGENERATIVE STEM CELL THERAPY FOR STROKE IN EUROPE. Comisión Europea. Olivier Detante. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/09/2015-31/08/2020. 6.400.000 €. Miembro del Comité Ejecutivo. Miembro del Comité Ejecutivo. Participación en la creación del consorcio, diseño del proyecto y solicitud de financiación a la Comisión Europea, diseño del ensayo clínico, reclutamiento y seguimiento...
- 6 **Proyecto.** PI15/01318, Terapia reparadora con exomas de células troncales mesenquimales en el infarto cerebral con daño subcortical en un modelo animal experimental. Instituto de Salud Carlos III. Blanca Fuentes Gimeno. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2016-31/12/2018. 68.365 €. Investigador principal. Investigador principal. Diseño y coordinación del desarrollo del estudio. Interpretación de resultados y elaboración de publicaciones

- 7 Proyecto.** PI12/01754, Identificación de marcadores de daño de fibras (axonal y mielina) en sustancia blanca cerebral y nuevas dianas terapéuticas para potenciar la reparación y recuperación en el infarto subcortical.. Instituto de Salud Carlos III. Exuperio Díez Tejedor. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2013-31/12/2016. 92.560 €. Miembro de equipo. Participación en el diseño del estudio, reclutamiento y seguimiento de pacientes en la parte clínica del proyecto. Participación en la interpretación de resultados de la parte experimental animal y d...
- 8 Proyecto.** EC10/171, Terapia reparadora con células madre mesenquimales alogénicas de tejido adiposo e el infarto cerebral agudo comparado con tratamiento convencional. Evaluación de seguridad. Estudio piloto. Ministerio de Sanidad y Consumo. Exuperio Díez Tejedor. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2011-31/12/2016. 100.000 €. Miembro de equipo. Participación en el diseño del ensayo clínico, reclutamiento y seguimiento de pacientes.
- 9 Proyecto.** FIS PS09/01781, Hiperglucemia en el infarto cerebral agudo. Oportunidad de la reducción de la glucemia capilar >155 mg/dl y su impacto en la evolución. Instituto de Salud Carlos III. Blanca Fuentes Gimeno. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2010-31/12/2012. 128.860 €. Investigador principal. Investigador Principal del Proyecto. Coordinador Nacional
- 10 Proyecto.** PI06/0575, Terapia celular regenerativa en el infarto cerebral. Estudio experimental en rata. Instituto de Salud Carlos III. Exuperio Díez Tejedor. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). 01/01/2007-31/12/2009. 154.093,5 €. Miembro de equipo. Participación en el diseño del estudio, desarrollo e interpretación de resultados
- 11 Proyecto.** FIS 03/1064, Marcadores bioquímicos; de inflamación y apoptosis (inmunohistoquímica y expresión génica) y daño tisular en el infarto cerebral. Correlación clínico-experimental e influencia de la terapéutica.. Instituto de Salud Carlos III. Exuperio Díez Tejedor. (Hospital Universitario La Paz). 01/01/2003-31/12/2005. Miembro de equipo. Participación en el diseño, desarrollo, reclutamiento y seguimiento de pacientes, interpretación de resultados y elaboración de nuevas hipótesis de trabajo
- 12 Proyecto.** PI21/00962, Glucemia y daño cerebral por isquemia reperusión en pacientes con infarto cerebral agudo tratados con trombectomía mecánica. Estudio GLIAS-TM. Instituto de Salud Carlos III. Blanca Fuentes Gimeno. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). Desde 01/01/2022. 168.190 €. Investigador principal.
- 13 Proyecto.** PIE15/00065, The risk of infections in several pathologies: A thorough study with clinical tools development for personalised medicine. Instituto de Salud Carlos III. Eduardo Manuel López Collazo. (FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL UNIV. LA PAZ). Desde 01/01/2016. Miembro de equipo.

C.4. Actividades de transferencia y explotación de resultados

Know How. Exuperio Díez Tejedor; Blanca Fuentes Gimeno; María Alonso de Leciñana; Jorge Rodríguez Pardo de Donlebun. Escala MADRID-DIRECT España. 09/02/2017. Instituto de investigacion biomedica IdiPAZ.

Fecha del CVA

29/05/2022

Parte A. DATOS PERSONALES

| | | | |
|--------------------------|---|-----------------------|--------------------|
| Nombre * | Francisco | | |
| Apellidos * | Campos Pérez | | |
| Sexo * | Hombre | Fecha de Nacimiento * | 14/01/1978 |
| DNI/NIE/Pasaporte * | 77002126 | Teléfono * | (0034) 981 951 086 |
| URL Web | https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Campos5 | | |
| Dirección Email | francisco.campos.perez@sergas.es | | |
| Identificador científico | Open Researcher and Contributor ID (ORCID) * | 0000-0001-8665-1039 | |
| | Researcher ID | | |
| | Scopus Author ID | | |

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

| | | | |
|-------------------------|---|----------|--|
| Puesto | Investigador Miguel Servet (tipo II) | | |
| Fecha inicio | 2020 | | |
| Organismo / Institución | SERVICIO GALLEGO DE SALUD | | |
| Departamento / Centro | Neurología / Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS) | | |
| País | | Teléfono | |
| Palabras clave | Medicina clínica; Mecanismos moleculares de enfermedad; Animales de laboratorio; Biología molecular, celular y genética | | |

A.2. Situación profesional anterior

| Periodo | Puesto / Institución / País |
|-------------|---|
| 2013 - 2014 | Junior Group Leader / Laboratoriode Investigacion de Neurociencias Clinicas del Hospital Clínico Santiago de Compostela |
| 2011 - 2012 | Investigador Posdoctoral / Neuroscience Center at Massachusetts General Hospital-Harvard Medical School |
| 2009 - 2010 | Investigador Postdoctoral / Laboratoriode investigacion de neurociencias clinicas del Hospital clínico Santiago de Compostela |
| 2007 - 2008 | Investigador Posdoctoral / Instituto de Investigaciones Biomedicas de Barcelona (IIBB-CSIC) |
| 2002 - 2007 | Investigador Predoctoral / Universidade de Vigo |

A.3. Formación académica

| Grado/Master/Tesis | Universidad / País | Año |
|------------------------|----------------------|------|
| Doctor en Biología | Universidade de Vigo | 2006 |
| Neurociencias | Universidade de Vigo | 2006 |
| Licenciado en Biología | Universidade de Vigo | 2001 |

A.4. Indicadores generales de calidad de la producción científica

h-index: 26 // Citations: 2,326 // Original Articles: 141

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Dr Francisco Campos possesses an experience of more than 12 years in the field of neuroscience, 8 of them working in neurological pathologies. He did his postdoctoral training in IIBB-CSIC (Barcelona) (2007-08), in the Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS) (2009-10) and Massachusetts General Hospital-Harvard Medical School (2011-12). In 2013 he come back to IDIS and in 2015, Dr. Campos got a stable position as Miguel Servet Researcher, the highest professional category in Biomedical Research in Spain. In the last 9 years, Dr. Campos is co-author of more than 100 international and original articles in the main journals of Neurosciences, being first or corresponding author in 50 of them (Q1/D1).

He has participated in more than 10 research projects supported by public and private funding, he was principal investigator of 4 national projects (founded by the ISCIII), 3 European Projects H2020 (MADIA, GOTTARG as IP and PLAMED as coordinator). He also was coordinator of a private project (supported by Pharmaceutical Industry, 2015-2018) and an independent clinical trial (founded by the ISCIII, 2020-2023). In the last 5 years Dr. Campos has coordinated more than 4M Euros of funding. In the academic field, Dr. Campos was also supervisor of 7 International Thesis.

Finally, the PL is co-inventor in 5 patents, 3 of them licensed to companies. He is also co-owner of the Lincbiotech company which is a startup that develops innovative tools for the diagnosis and treatment of high prevalent neurological diseases.

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES

C.1. Publicaciones

AC: Autor de correspondencia; (nº x / nº y): posición firma solicitante / total autores. Si aplica, indique el número de citaciones

- 1 **Artículo científico.** da Silva-Candal, A; López-Dequidt, I; Rodríguez-Yañez, M; et al; Campos, F; Hervella, P. (8/10). 2021. sTWEAK is a marker of early haematoma growth and leukoariosis in intracerebral haemorrhage Stroke Vasc Neurol. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000684>
- 2 **Artículo científico.** Heitsch, L; Campos, F; Lee, JM. (20/47). 2021. Early Neurological Change After Ischemic Stroke Is Associated With 90-Day Outcome Stroke. 52-1, pp.132-141. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028687>
- 3 **Artículo científico.** Leira, Y; Dominguez, C; Ameijeira, P; et al; Campos, F; Leira, R. (8/10). 2021. Mild systemic inflammation enhances response to OnabotulinumtoxinA in chronic Migraineurs Scientific Reports. 11-1, pp.1092. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80283-4>
- 4 **Artículo científico.** Zaghmi, A; Dopico-López, A; Pérez-Mato, M; et al; Campos, F (AC); Gauthier, MA. (11/12). 2020. Sustained blood glutamate scavenging enhances protection in ischemic stroke Commun Biol. 3-1, pp.729. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01406-1>
- 5 **Artículo científico.** Dopico-Lopez, A; Perez-Mato, M; da Silva- Candal A; et al; Campos, F (AC). (10/10). 2020. Inhibition of endogenous blood glutamate oxaloacetate transaminase enhances the ischemic damage Translational Research. <https://doi.org/doi:10.1016/j.trsl.2020.10.004>.
- 6 **Artículo científico.** Sobrino T; Rodríguez-Yañez M; Campos F; et al; Castillo J. (3/15). 2020. Association of High Serum Levels of Growth Factors with Good Outcome in Ischemic Stroke: a Multicenter Study. Transl Stroke Res. 11-4, pp.653-663. <https://doi.org/10.1007/s12975-019-00747-2>
- 7 **Capítulo de libro.** Bugallo-Casal, A; Perez-Mato, M; Campos, F (AC). (3/3). 2021. Present and future of adult stem cells and induced pluripotent stem cells therapy for ischemic stroke Recent Advances in iPSCs for Therapy. 3, pp.67-95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822229-4.00014-0>
- 8 **Artículo científico.** Ibanez L; Cruchaga C. et al. 2022. Multi-Ancestry GWAS Reveals Excitotoxicity Associated with Outcome after Ischemic Stroke Brain.

- 9 **Artículo científico.** Diaz-Gomez L; Gonzalez-Prada I; Millan R; Da Silva-Candal A; Bugallo-Casal A; Campos F; Concheiro A; Alvarez-Lorenzo C. 2022. 3D Printed carboxymethyl cellulose scaffolds for autologous growth factors delivery in wound healing *Carbohydr Polym.* 278, pp.118924.
- 10 **Artículo científico.** Correa-Paz C; Navarro Poupard F.; Polo E; et al; Campos F. 2022. Sonosensitive capsules for brain thrombolysis increase ischemic damage in a stroke model *J Nanobiotechnol.* 20-1, pp.46. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01252-9>
- 11 **Artículo científico.** Silva-Candal A.; López-Dequidt I; Rodríguez-Yáñez M; et al; Hervella P. 2022. sTWEAK is a leukoaraiosis biomarker associated to neurovascular angiopathy *Annals of Clinical and Translational Neurology.*
- 12 **Artículo científico.** Ávila-Gómez P; Pérez-Mato M; Hervella P; et al; Campos F. 2022. Associations between RNA-binding motif protein 3, fibroblast growth factor 21, and clinical outcome in patients with stroke *J. Clin. Med.* 11-4, pp.949. <https://doi.org/10.3390/jcm11040949>
- 13 **Artículo científico.** Iglesias Rey R; Custodia A; Alonso-Alonso ML; et al; Hervella P. 2022. The smoking paradox in stroke patients under reperfusion treatment is associated with endothelial dysfunction *Frontiers in Neurology.*
- 14 **Artículo científico.** Carrera C; Cárcel-Márquez J; Cullell N. et al. (8/51). 2021. Single nucleotide variations in ZBTB46 are associated with post-thrombotic parenchymal hematoma *Brain.* 144-8, pp.2416-2426.
- 15 **Artículo científico.** Millán M; DeGregorio-Rocasolano N; Pérez de la Ossa N; et al; Gasull T. 2021. Targeting pro-oxidant iron with deferoxamine as a treatment for ischemic stroke: Safety and optimal dose selection in a ran- 3 domized clinical trial *Antioxidants.* 10-8, pp.1270.
- 16 **Artículo científico.** Muiño E; Cárcel-Márquez J; Carrera C. et al.2021. RP11-362K2.2:RP11-767I20.1 genetic variation is associated with post-reperfusion therapy parenchymal hematoma. A GWAS meta-analysis.*Journal Clinical Medicine.* 10-14, pp.3137.
- 17 **Artículo científico.** Da Silva-Candal A; Dopico-López A; Pérez-Mato M; et al; Campos F; Iglesias-Rey R. (9/11). 2021. Characterization of a temporal profile of biomarkers as an index for ischemic stroke onset definition *Journal Clinical Medicine.* 10-14, pp.3136.
- 18 **Artículo científico.** Iglesias-Rey R; da Silva-Candal A; Rodríguez-Yáñez M; et al; Hervella P. 2021. Neurological Instability in Ischemic Stroke: Relation with Outcome, Latency Time, and Molecular Markers.*Translational Stroke Research.*
- 19 **Artículo científico.** Correa-Paz C; Silva-Candal A; Polo E; Parcq J; Vivien D; Maysinger D; Pelaz B; Campos F (AC). (8/8). 2021. New Approaches in Nanomedicine for Ischemic Stroke *Pharmaceutics.* 13-5, pp.757. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050757>
- 20 **Artículo científico.** Fernandez-Lozano C; Hervella P; Mato-Abad V; et al; Campos F; Iglesias-Rey R. (9/12). 2021. Random forest-based prediction of stroke outcome *Scientific Reports.* 12-1, pp.10071.
- 21 **Artículo científico.** Hervella P; Perez-Mato M; Rodriguez-Yañez M; et al; Iglesias-Rey R. 2021. sTWEAK as Predictor of Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients Treated With Reperfusion Therapies *Front Neurol.* 12, pp.652867.
- 22 **Artículo científico.** Gago-Dominguez, M; Sobrino, T; Torres-Español, M; Calaza, M; Rodriguez-Castro, E; Campos, F; Castillo, J; Carracedo, A. (6/8). 2021. Obesity-related Genetic Determinants of Stroke *Brain Communications.*
- 23 **Artículo científico.** Ibanez, L; Heitsch, L; Carrera, C; Farias, FHG; Dhar, R. (50/75). 2020. Multi-ancestry genetic study in 5,876 patients identifies an association between excitotoxic genes and early outcomes after acute ischemic stroke *medRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222257>

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 **Proyecto.** Enfermedades vasculares cerebrales. RICORS-ICTUS (RD21/0006/0003). Campos F.(Health Research Institute of Santiago de Compostela). 2022-2024. 251.381 €.
- 2 **Proyecto.** Biomimetic platelet-derived nanomedicines for treatment of thromboembolic

- stroke (PLATMED study).. Ministry of Innovation and Science. Carlos III Health Institute (Spain) and ERA-Net Cofund Action on Nanomedicine under Horizon 2020. (Code: AC20/00031). Campos, F. (Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS)). 2021-2023. 655.368 €. Coordinador.
- 3 **Proyecto.** Modeling CADASIL vascular pathologies from patients with mild and severe phenotype.. Ministry of Innovation and Science. Carlos III Health Institute. (Code: PI20/01014). Campos Perez, F. (Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS)). 2021-2023. 165.770 €. Investigador principal.
 - 4 **Proyecto.** Desarrollo clínico de la enzima recombinante GOT1 para el tratamiento del ictus isquémico agudo. Estudio GOTIS.. Carlos III Health Institute (Code: ICI19/00032). Campos, F. (Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS)). 2020-2023. 969.200 €. Investigador principal.
 - 5 **Proyecto.** Desenvolvemento de nanocapsulas celulares para a optimización do tratamento trombolítico no ictus agudo cerebral. Campos F.(Health Research Institute Santiago de Compostela (IDIS)). 2020-2022. 65.000 €.
 - 6 **Proyecto.** Glutamate Oxaloacetate Transaminase Nanoparticles targeted to the Brain for Neuroprotection in Ischemic Stroke (GOTTARG study).. Ministry of Innovation and Science. Carlos III Health Institute (Spain) and ERA-Net Cofund Action on Nanomedicine under Horizon 2020 (Code: AC19/00066). Francisco Campos Pérez. (Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS)). 2020-2022. 811.873 €. Investigador principal.
 - 7 **Proyecto.** Development of personalized medicine for the study and treatment of cerebrovascular diseases: CADASIL study.. Carlos III Health Institute (Code: PI17/00540). Francisco Campos Pérez. (Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS)). 2018-2020. 99.220 €. Investigador principal.

C.4. Actividades de transferencia y explotación de resultados

- 1 Castillo J; Isabel Lema; Sobrino T; Campos F. EP15382060. BIOMARKERS FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CORNEAL ECTASIA. . Lema I, Sobrino T, Campos F, Castillo J. España. 2016. SERVICIO GALEGO DE SAUDE (SERGAS)/Universidad de Santiago de Compostela/Fundación Ramón Domínguez.
- 2 Castillo J; Sobrino T; Campos F; Mabel Loza; Jose Manuel Brea. EP15382229. RIBOFLAVIN FOR THE TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE AND/OR OTHER GLUTAMATE EXCITOTOXICITY-ASSOCIATED DISEASES. España. 2015. SERVICIO GALEGO DE SAUDE (SERGAS)/Universidad de Santiago de Compostela/Fundación Ramón Domínguez..
- 3 Castillo J; Campos F; Sobrino T; Ramos-Cabrer P; Agulla J; Argibay B. PCT/ES2011/070344. USE OF OXALOACETATE IN THE TREATMENT OF CEREBRAL ISCHEMIA. España. 2012. SERVICIO GALEGO DE SAUDE (SERGAS)/Universidad de Santiago de Compostela/Fundación Ramón Domínguez.

C.5. Estancias en centros de I+D+i públicos o privados

- 1 Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School.. chusetts General Hospital, Harvard Medical School.. Estados Unidos de América. Boston. 01/06/2015-30/09/2015. 3 meses. Invitado/a.
- 2 Universidad de Caen. Universidad. Francia. Caen. 01/05/2014-15/05/2014. 15 días. Invitado/a.
- 3 Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO). Universidad de Granada. España. Granada. 01/03/2013-31/05/2013. 3 meses. Invitado/a.
- 4 Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School.. chusetts General Hospital, Harvard Medical School.. Estados Unidos de América. Boston. 01/01/2011-30/04/2012. 1 año - 4 meses. Posdoctoral.
- 5 Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC). Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC). España. Barcelona. 01/04/2007-31/12/2008. 1 año - 9 meses. Contratado/a.
- 6 University of Bath. Reino Unido. Bath. 01/08/2005-28/10/2005. 2 meses - 28 días. Invitado/a.



| | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------|----|------------|--|
| Parte A. DATOS PERSONALES | | Fecha del CVA | | 18-05-2022 | |
| Nombre y apellidos | Alberto Alcazar González | | | | |
| DNI/NIE/pasaporte | 50808539K | Edad | 59 | | |
| Núm. identificación del investigador | Researcher ID | | | | |
| | Código Orcid | 0000-0002-7904-481X | | | |

A.1. Situación profesional actual

| | | | | | |
|-----------------------|--|--------------------|--|--|--|
| Organismo | Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) | | | | |
| Dpto./Centro | Depto. Investigación / Hospital Universitario Ramón y Cajal | | | | |
| Dirección | Ctra de Colmenar Km 9,1 – Madrid 280034 | | | | |
| Teléfono | 913368400 | correo electrónico | alberto.alcazar@hrc.es | | |
| Categoría profesional | Biólogo Adjunto de Investigación | Fecha inicio | 2006 | | |
| Espec. cód. UNESCO | Neurociencias: 230221, 249002, 320711 | | | | |
| Palabras clave | cultivos celulares, señalización celular, muerte neuronal, isquemia cerebral, neuroprotección, proteómica, | | | | |

A.2. Formación académica (*título, institución, fecha*)

| Licenciatura/Grado/Doctorado | Universidad | Año |
|------------------------------|-----------------------------------|------|
| Ldo. en Ciencias Biológicas | Universidad Complutense de Madrid | 1985 |
| Tesis de Licenciatura | Universidad Complutense de Madrid | 1986 |
| Doctor en Biología | Universidad Complutense de Madrid | 1992 |
| Master en Biotecnología | Universidad Autónoma de Madrid | 1993 |

A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (*véanse instrucciones*)

Nivel 4 de Carrera Profesional (más de 4 quinquenios de actividad de investigación) acreditado por el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), de la Comunidad de Madrid.

No proceden sexenios al no ser personal de universidades o de agencias estatales de investigación.

Número de tesis doctorales dirigidas en los últimos 10 años: 2.

Citas totales últimos 10 años: 233.

Citas/año durante los últimos 5 años: 32

Publicaciones totales en primer cuartil (Q1) últimos 10 años: 20.

Índice H = 27; Publicaciones en primer cuartil: 76%; Publicaciones con autoría en posición senior o autor de correspondencia: 79%

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM (*máximo 3500 caracteres, incluyendo espacios en blanco*)

Actividades más destacadas.

El Dr. Alberto Alcázar, dirige el Laboratorio de Neuroproteínas e Isquemia del Hospital Ramón y Cajal (Depto. Investigación); es responsable del Grupo de Neuroproteínas-Ictus del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) y de la Unidad de Proteómica del IRYCIS. Posee una larga experiencia de más de 25 años en el estudio de la isquemia cerebral en modelo experimental y en cultivos primarios neuronales. Como IP, tiene una trayectoria de 30 años de financiación ininterrumpida por las Agencias Estatales en los sucesivos Planes Nacionales y Acciones Estratégicas en Salud.

Pertenencia a un grupo de investigación incluido en estructuras estables de investigación cooperativa: CIBER, RETICS; etc. (últimos 5 años)

1. RD21/0006/0019, Red de Enfermedades Vasculares Cerebrales, RICORS-ICTUS. Instituto de Salud Carlos III. RICORS. Investigador principal: Alberto Alcázar (Grupo Instituto IRYCIS). Coordinador de la Red: Ignacio Lizasoain. Desde 01/01/2022 A: 31/12/2024.

2. RD16/0019/0006, Red de Investigación en Ictus, INVICTUS+. Instituto de Salud Carlos III. RETICS. Investigador principal: Jaime Masjuan Vallejo. (Grupo Hospital Universitario Ramón y Cajal). Coordinador de la Red: José Castillo. Desde: 01/01/2017 A: 31/12/2021.

Grupos/equipos de investigación, desarrollo o innovación. (últimos 5 años)

1. Nombre Grupo: Grupo Neuroproteínas-Ictus. Objeto grupo: Grupo del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). <https://www.irykis.org/es/investigacion/grupos/10/neuroproteinas-ictus>. Código: Area.1.07. Nº componentes: 9. Entidad: Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS. Instituciones Sanitarias. Investigador Responsable: Alberto Alcázar González

2. Nombre Grupo: Unidad de Proteómica. Objeto grupo: Unidad Central de Apoyo a la Investigación. <https://www.irykis.org/es/servicios/13/unidad-de-proteomica> Código: UCAPROT. Nº componentes: 3. Entidad: Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS. Instituciones Sanitarias. Investigador Responsable: Alberto Alcázar González

Contratos de recursos humanos en convocatorias públicas competitivas (últimos 5 años).

1. PEJD-2018-PRE/BMD-9556. Programa: Ayudantes Predoctorales. Agencia financiadora: Fondo Social Europeo y CM. Personal contratado: Predoctoral. 29/04/2019-28/04/2021

2. IFI18/00011. Programa: Predoctorales PFIS. Agencia financiadora: Instituto Salud Carlos III. Personal contratado: Predoctoral. 12/02/2019-11/02/2023

3. PTA2017-14093-I. Programa: Personal Técnico de Apoyo. Agencia financiadora: MICINN. Personal contratado: Titulado Superior. 18/01/2019-10/05/2022

4. PEJ16/MED/AI-0800. Programa: Ayudantes de Investigación. Agencia financiadora: Fondo Social Europeo y CM. Personal contratado: Titulado Superior. 10/02/2017-10/02/2019

PREMIOS

XII PREMIO Madri+D de la Comunidad de Madrid, Accésit a la MEJOR PATENTE 2017. Patente 'Uso de esteronitronas para el tratamiento y prevención del ictus o accidente cerebrovascular, enfermedades de alzhéimer, párkinson y esclerosis lateral amiotrófica'. Autores: J.L. Marco Contelles, A. Alcázar González

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES (ordenados por tipología, últimos 5 años)

C.1. Publicaciones (10 publicaciones destacadas)

1. Artículo científico. Martínez-Alonso, Emma; Guerra-Perez, Natalia; Escobar-Peso, Alejandro; Peracho, Lorena; Vera-Lechuga, Rocio; Cruz-Culebras, Antonio; Masjuan, Jaime; Alcazar, Alberto (AC). (8/8). 2022. Phosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 4G1 (eIF4G1) at Ser1147 Is Specific for eIF4G1 Bound to eIF4E in Delayed Neuronal Death after Ischemia. INT. J. MOL. SCI. 23, 1830. <https://doi.org/10.3390/ijms23031830>

2. Artículo científico. Martínez-Alonso, Emma; Guerra-Perez, Natalia; Escobar-Peso, Alejandro; Regidor, Ignacio; Masjuan, Jaime; Alcazar, Alberto (AC). (6/6). 2021. Differential Association of 4E-BP2-Interacting Proteins Is Related to Selective Delayed Neuronal Death after Ischemia INT. J. MOL. SCI. 22, 10327. <https://doi.org/10.3390/ijms221910327>

3. Artículo científico. Alonso, Jose M.; Escobar-Peso, Alejandro; Palomino-Antolin, Alejandra; et al; Alcazar, Alberto (AC); Marco-Contelles, Jose. (9/10). 2021. Privileged Quinolinylnitrones for the Combined Therapy of Ischemic Stroke and Alzheimer's Disease. PHARMACEUTICALS. 14-9. <https://doi.org/10.3390/ph14090861>

4. Artículo científico. Martínez-Alonso, Emma; Escobar-Peso, Alejandro; Ayuso, I, Maria; et al; Alcazar, Alberto (AC). (10/10). 2020. Characterization of a Cholesteronitron (ISQ-201), a



Novel Drug Candidate for the Treatment of Ischemic Stroke. ANTIOXIDANTS. 9-4, pp.291.
<https://doi.org/10.3390/antiox9040291>

5. Artículo científico. Martínez-Alonso, Emma; Alcazar, Paula; Camafeita, Emilio; Fernandez-Lucas, Milagros; Ruiz-Roso, Gloria; Alcazar, Alberto (AC). (6/6). 2020. Proteomic analysis of plasma proteins of high-flux haemodialysis and on-line haemodiafiltration patients reveals differences in transthyretin levels related with anaemia. SCIENTIFIC REPORTS 10, 16029. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72104-5>

6. Artículo científico. Chioua, Mourad; Martínez-Alonso, Emma; Gonzalo-Gobernado, Rafael; et al; Alcazar, Alberto (AC); Marco-Contelles, Jose. (10/11). 2019. New Quinolylnitrones for Stroke Therapy: Antioxidant and Neuroprotective (Z)-N-tert-Butyl-1-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)methanimine Oxide as a New Lead-Compound for Ischemic Stroke Treatment JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 62-4, pp.2184-2201. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01987>

7. Artículo científico. Chioua, Mourad; Salgado-Ramos, Manuel; Diez-Iriepa, Daniel; et al; Alcazar, Alberto (AC); Marco-Contelles, Jose. (8/9). 2019. Novel Quinolylnitrones Combining Neuroprotective and Antioxidant Properties ACS CHEMICAL NEUROSCIENCE. 10-6, pp.2703-2706. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00152> 4

8. Artículo científico. Ayuso, Ml.; Martínez Alonso, E.; Chioua, M.; Escobar Peso, A.; Gonzalo Gobernado, R.; Montaner, J.; Marco Contelles, J.; Alcázar, A. (AC). (8/8). 2017. Quinolinyl Nitron RP19 Induces Neuroprotection alter Transient Brain Ischemia. ACS CHEMICAL NEUROSCIENCE. 8-10, pp.2202-2213. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00126>

9. Artículo científico. Carron-Herrero, A.; Fernandez-Lozano, C.; Peracho, L.; Martínez-Alonso, E.; Alcazar, A.; Martínez-Botas, J.; de-La-Hoz-Caballer, B.; Gonzalez-De-Olano, D.(5/8). 2022. Custard Apple Allergy With Glycosyltransferase as the Culprit Allergen JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. 32-1, pp.73-74. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0711>

10. Capítulo de libro. Escobar-Peso, A.; Chioua, M.; Frezza, V.; Martínez-Alonso, E.; Marco-Contelles, J.; Alcázar, A. (AC). (6/6). 2017. Nitrones, old fellows for new therapies in ischemic stroke Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease. Springer Verlag. Inc.. pp.251-283. ISBN 978-3-319-45344-6.

C.2. Participación en proyectos de I+D+i (como INVESTIGADOR PRINCIPAL)

1. Proyecto. RD21/0006/0019, Red de Enfermedades Vasculares Cerebrales, RICORS-ICTUS - Grupo IRYCIS. Instituto de Salud Carlos III. Alberto Alcázar González. (Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)). 01/01/2022- 31/12/2024. 201.012,9 €.

2. Proyecto. PI18/00225, Descubriendo el interactoma humano en el ictus. Identificación de mediadores de daño o protección en la isquemia cerebral. Instituto de Salud Carlos III. Alberto Alcázar González. (Hospital Universitario Ramón y Cajal). 01/01/2019- 31/12/2022. 123.420 €.

3. Proyecto. RTC-2017-6697-1, FARMAICTUS: Nuevos fármacos para el tratamiento del Ictus.. Ministerio de Ciencia e Innovación. Investigación. Alberto Alcázar González. (FUNDACION INVEST. BIOMEDICA HOSPITAL UNIV. RAMON Y CAJAL). 01/07/2018-30/06/2021. 198.727 €.

4. Proyecto. PI14/00705, Mecanismos de muerte y neuroprotección en la isquemiacerebral. Estudio traslacional de reguladores de la traducción e identificación de dianasterapéuticas. Instituto de Salud Carlos III. Alberto Alcázar González. (Hospital Universitario Ramón y Cajal). 01/01/2015-30/06/2019. 98.615 €.



5. Proyecto. IDI-20170702, Desarrollo de un nuevo fármaco para el Tratamiento del Ictus Isquémico Agudo. Proyecto TrIIA. Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial. Alberto Alcázar González. (FUNDACION INVEST. BIOMEDICA HOSPITAL UNIV. RAMON Y CAJAL). 20/03/2017-30/11/2018. 76.499 €.

C.3. Participación en contratos de I+D+i

1. Contrato explotación patente WO2014188046A1 (PCT/ES2014/070421). Desarrollo preclínico de esterónitronas para el tratamiento de ictus isquémico. Empresa: ISQUAEMIA BIOTECH S.L.U. Alberto Alcázar. 03/03/2017-. 59.622 €.

2. Contrato explotación patente ES2525503. Uso de esterónitronas para el tratamiento y prevención del ictus o accidente cerebrovascular. Empresa: CANAAN RESEARCH & INVESTMENT S.L. Alberto Alcázar. 08/06/2015- 31/01/2017. 57.940 €.

C.4. Patentes

1. Patente de invención. Jose L. Marco Contelles; Alberto Alcázar González; Javier Egea Maíquez; Alejandra Palomino Antolín. P202130259. Derivados de quinolilnitronas para su uso en la prevención y el tratamiento de la isquemia cerebral, ictus isquémico y enfermedades neurodegenerativas. España. 23/03/2021. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal.

2. Patente de invención. Juan J. Montoya Miñano; Alberto Alcázar González; Emma Martínez Alonso; Daniel González Nieto. WO2021/176085A1. Steroidal nitrone for the treatment and/or prevention of a cerebral stroke or ischaemia España. 05/03/2021. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Isquaemia Biotech SL. Patente Lda.

3. Patente de invención. Alberto Alcázar González; Emma Martínez Alonso; José L. Marco Contelles; Mourad Chioua Asri. WO2020074666A1. Quinolilnitrones for the treatment and prevention of a cerebral stroke or ischaemia España. 16/04/2020. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Patente Lda.

4. Patente de invención. Juan J. Montoya Miñano; Alberto Alcázar González; Emma Martínez Alonso; Daniel González Nieto. EP3875095A1. Steroidal nitrone for the treatment and/or prevention of a cerebral stroke or ischaemia España. 05/03/2020. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Isquaemia Biotech SL. Patente Lda.

5. Patente de invención. Jose L. Marco Contelles; Alberto Alcázar González. EP3000469A1. Steroidal nitrones for the treatment and prevention of a cerebral stroke or ischaemia, alzheimer and parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis Alemania. 13/03/2019. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Patente Lda.

6. Patente de invención. Jose L. Marco Contelles; Alberto Alcázar González. CN105377264A. Steroidal nitrones for the treatment and prevention of cerebral stroke or ischaemia, Alzheimer and Parkinson disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. China. 15/02/2019. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Patente Lda.

7. Patente de invención. Jose L. Marco Contelles; Alberto Alcázar González. JP2016524610A. Steroidal nitrones for treatment and prevention of stroke or ischemia, Alzheimer and Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. Japón. 26/10/2018. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Patente Lda.

8. Patente de invención. Jose L. Marco Contelles; Alberto Alcázar González. US10071106. Steroidal nitrones for the treatment and prevention of cerebral stroke or ischaemia, alzheimer and parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. Estados Unidos de América. 11/09/2018. Fundacion Invest. Biomedica Hospital Univ. Ramon y Cajal. Patente Lda.

RICORS – ICTUS

PRESUPUESTO:

Fungibles tales como medio para bacterias, placas y medios de cultivos, así como todo lo necesario para los cultivos celulares no serán imputados al proyecto puesto que los diferentes laboratorios disponen de los mismos.


| | Reactivo | Precio (€) | | Reactivo | Precio (€) |
|--------------------|----------------------|------------|------------------------------|--------------|------------|
| Plásmidos | RFP-Rhoa | 75 | Viabilidad celular | LDH | 424 |
| | myc-XDH | 75 | | Activador I | 194 |
| Extracción ADN | MidiPreps | 103 | Activadores/Inhibidores | Fasudil | 71 |
| Cultivos celulares | Lipofectamine2000 | 1044 | | SB 220025 | 96 |
| | Células endoteliales | 1950 | | LX-4 | 82 |
| | Pericitos | 1950 | | VEGF | 293 |
| | Insertos | 402 | | CBO-P11 | 456 |
| Anticuerpos | αmyc | 586 | Permeabilidad BHE | Rodamina 123 | 168 |
| | αRFP | 461 | | | |
| | α-p38 MAPK | 306 | Cuantía total: 9983 € | | |
| | α-p38 MAP Kinase CST | 371 | | | |
| | α-VE-cadherin | 450 | | | |
| | α-IL6 | 426 | | | |

Bibliografía:


1. Krishnamurthi R V., Feigin VL, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Heal.* 2013;1:e259.
2. Johnson CO, Nguyen M, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:439.
3. Crilly S, Withers SE, et al. Revisiting promising preclinical intracerebral hemorrhage studies to highlight repurposable drugs for translation. *Int J Stroke.* 2021;16:136.
4. Hemorrhagic Stroke Academia Industry (HEADS) Roundtable Participants. Basic and Translational Research in Intracerebral Hemorrhage: Limitations, Priorities, and Recommendations. *Stroke.* 2018;49:1308-1314.
5. Hemorrhagic Stroke Academia Industry (HEADS) Roundtable Participants. Unmet Needs and Challenges in Clinical Research of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2018;49:1299-1307.
6. Jafarzadeh-Esfehani, R.; Soudyab, M et al. Circulating Exosomes and Their Role in Stroke. *Curr. Drug Targets* 2019, 21, 89–95.
7. Otero-Ortega L, Laso-García F, et al. Role of Exosomes as a Treatment and Potential Biomarker for Stroke. *Transl Stroke Res.* 2019;10:241-249.
8. Chen KH, Chen CH, et al. Intravenous administration of xenogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes markedly reduced brain infarct volume and preserved neurological function in rat after acute ischemic stroke. *Oncotarget.* 2016 15;7:74537-74556.
9. Yasuhara T, Shingo T, Date I. The potential role of vascular endothelial growth factor in the central nervous system. *Rev Neurosci.* 2004;15:293-307.
10. Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res.*2005;15:11-8.
11. Nakagawa S, Ohara H, et al. Defective Function of the Blood-Brain Barrier in a Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat: Evaluation in an In Vitro Cell Culture Model. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42:243-253.
12. Teppola H, Sarkanen JR, Jalonen TO, Linne ML. Morphological Differentiation Towards Neuronal Phenotype of SH-SY5Y Neuroblastoma Cells by Estradiol, Retinoic Acid and Cholesterol. *Neurochem Res.* 2016;41:731-747.
13. Karuppagounder SS, Alin L, et al. N-acetylcysteine targets 5 lipoxygenase-derived, toxic lipids and can synergize with prostaglandin E2 to inhibit ferroptosis and improve outcomes following hemorrhagic stroke in mice. *Ann Neurol.* 2018 854-872.

Firmas:

SOLICITANTES


CORREA PAZ
CLARA -
32702585N
Firmado digitalmente
por CORREA PAZ CLARA
32702585N
Fecha: 2022.05.29
20:22:14 +02'00'

I. PRINCIPALES


Blanca Fuentes
77002126N

CAMPOS
PEREZ
FRANCISCO
77002126N
Firmado digitalmente
por CAMPOS PEREZ
FRANCISCO -
77002126N
Fecha: 2022.05.30
09:34:42 +02'00'

COORDINADOR


AAS