

RICORS - ICTUS

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

DATOS PERSONALES (de todos los participantes):

Nombre y apellidos: Macarena Hernández Jiménez // Mercedes de Lera Alonso // Lucía Muñoz Narbona // Alicia Alienia Valero

DNI: 52870896Z // 71025619D // 43521977C // 26755942L

Centro: IMAS 12 // HCUV // IGTP // IIS LA FE

Expediente: RD21/0006/0001 // RD21/0006/0020 // RD21/0006/0024 // RD21/0006/0014

Investigador Principal: Ignacio Lizasoain // Juan Arenillas // Mónica Millán // Juan B. Salom Sanvalero

Dirección de correo electrónico: macarenh@ucm.es; mercele23@gmail.com; lmunoz@igtp.cat; a.alienav@gmail.com
ilizasoain.imas12@h12o.es; juanarenillas@gmail.com; mmillan.germanstrias@gencat.cat; salom_jba@gva.es

DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL PROYECTO Y ACTIVIDADES A REALIZAR:

- **Título: Efecto de la modulación de la inflamación mediada por TLR4 en la reducción del daño cerebral tras ictus isquémico pediátrico.**
- **Antecedentes, estado actual del tema y justificación de la propuesta**

El ictus isquémico pediátrico (del inglés, *pediatric Arterial Ischemic Stroke*, pAIS), entendido como aquel que ocurre en el periodo comprendido entre 1 mes y los 18 años de vida, es una condición rara que supone 1-2 por cada 100.000 nacimientos/año. Sin embargo, el pAIS produce una elevada mortalidad, posicionándose entre las 10 principales causas de muerte en los niños y adolescentes, así como discapacidad grave de los pacientes a largo plazo. Los supervivientes al pAIS presentan numerosos hándicaps neurológicos, incluyendo déficits sensorimotores, problemas de comportamiento, discapacidad intelectual, problemas con el lenguaje, y epilepsia¹, que, sumados a la elevada esperanza de vida de estos pacientes en comparación con el adulto, suponen importantes consecuencias en la calidad de vida y un elevado coste social. Además, la tasa de recurrencia es sorprendentemente elevada, con valores del 12% en el primer año tras el ictus². Las causas, al igual que ocurre en los ictus en el adulto, son multifactoriales, pero difieren en la población pediátrica donde se relacionan principalmente con arteriopatías no arterioescleróticas (53%), enfermedades cardíacas (31%), alteraciones en la coagulación (13%), infecciones, etc.^{2, 3}. De manera adicional, el diagnóstico de los pAIS frecuentemente se retrasa en el tiempo^{4, 5} lo que complica la identificación de los factores de riesgo y, de manera destacable, el diagnóstico y la intervención terapéutica. Los síntomas del pAIS en infantes frecuentemente no se reconocen a tiempo, lo que dificulta el tratamiento agudo de esta población y disminuye el beneficio del mismo, reduce las posibilidades del paciente de ser elegido para tratamiento de reperfusión y puede afectar negativamente a la evolución neurológica a largo plazo⁶. En comparación con el adulto, los ensayos clínicos en pAIS son muy reducidos, incluyendo aquellos que soporten la seguridad y eficacia de la aplicación generalizada de terapias de reperfusión^{6, 7, 8}. En consecuencia, encontramos un vacío en el manejo y

RICORS - ICTUS

tratamiento del paciente pediátrico con ictus, que conduce a un intenso debate sobre la correcta valoración beneficio/riesgo de las posibles intervenciones terapéuticas y, en muchas ocasiones, a la consecuente falta de consenso en los tratamientos.

Fisiopatología del ictus isquémico pediátrico

A pesar de las importantes consecuencias en la calidad de vida y el elevado coste social, el ictus pediátrico ha recibido una atención desproporcionadamente escasa. El estudio de la fisiopatología del pAIS refleja un papel relevante de la inflamación^{9, 10, 11}. Es por ello que diversos grupos de investigación han considerado varios enfoques terapéuticos relacionados con la reducción de la inflamación, como es el caso de la aplicación de corticosteroides en pacientes con pAIS¹². Sin embargo, estos estudios no han dado por el momento el resultado esperado y esperan confirmación en ensayos clínicos a mayor escala. Diversos trabajos muestran un amplio perfil de biomarcadores inflamatorios presentes en muestras sanguíneas de pacientes con pAIS, entre los que se incluyen altos niveles de proteína C-Reactiva (CRP), proteína amiloide A del suero (SAA), diversas metaloproteasas, interleuquinas, TNF α , etc.^{10, 11}. Curiosamente, aunque todos estos biomarcadores forman parte de la vía de señalización del receptor TLR4, un receptor con un papel crucial en la fisiopatología del ictus en el adulto¹³, no se encuentran en la bibliografía referencias a este receptor.

Justificación de la propuesta

Ante esta situación, se hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias cerebroprotectoras en estos pacientes, ya sea como intervención única o como terapia combinada con las terapias de reperfusión. Nuestro grupo de investigación ha liderado tradicionalmente el estudio de la implicación de TLR4 en fenómenos isquémicos y ha participado activamente en el desarrollo de ApTOLL, un aptámero modulador de la actividad de TLR4^{14, 15}. En este sentido, el primer ensayo clínico exitoso en años en pacientes adultos con ictus isquémico agudo, el ensayo APRIL, mostró un perfil sólido de seguridad y eficacia en aquellos pacientes que recibieron ApTOLL, reduciendo la mortalidad en un 15% y mostrando una mejora funcional significativa en la escala modificada de Rankin a los 90 días del ictus¹⁶.

• **Objetivos**

Nuestra hipótesis de trabajo es que el receptor TLR4 tiene un papel relevante en la fisiopatología del pAIS, y que su modulación puede mejorar los resultados funcionales de los pacientes pediátricos que han sufrido un ictus isquémico.

Para demostrar nuestra hipótesis, planteamos los siguientes objetivos:

- 1. Determinar el papel de TLR4 en un modelo animal de pAIS.** Aunque la inflamación se ha establecido como uno de los actores principales de la fisiopatología del pAIS, el papel de TLR4 no ha sido estudiado en profundidad hasta el momento. Por este motivo, se pretende determinar el rol de TLR4 y de su vía de señalización en un modelo permanente de MCAO.
- 2. Caracterizar el efecto del tratamiento con ApTOLL en un modelo animal de pAIS.** Los estudios con ApTOLL en humanos demuestran un perfil de seguridad excepcional y prometedores resultados de eficacia. Por ello, se pretende evaluar el efecto de ApTOLL en el

RICORS - ICTUS

modelo de ictus pediátrico para determinar si existen diferencias importantes en su mecanismo de acción al compararlos con resultados previos obtenidos en animales adultos.

3. Determinar el perfil de activación de TLR4 en pacientes con pAIS. El conocimiento del comportamiento de TLR4 en esta patología podría determinar la eficacia y el patrón de administración de ApTOLL en futuros ensayos clínicos en infantes. Por ello, se plantea determinar el perfil temporal de expresión/activación de TLR4 en los pacientes pediátricos.

Metodología y plan de implementación

1. Diseño experimental en animales

Por un lado, implementaremos en nuestro laboratorio (IMAS12) un modelo experimental de pAIS en rata mediante oclusión permanente de la arteria cerebral media (pMCAO). La pMCAO será inducida por la exposición de la ACM a cloruro férrico ($FeCl_3$) fresco al 20% durante 5min a través de la duramadre intacta.

Se realizará una evaluación de los animales tanto a nivel fisiopatológico como funcional. Así, se tomarán muestras de plasma/suero antes de la cirugía ($t=0$), y a las 2 h y 24 h tras pMCAO, para determinar el perfil inflamatorio y la expresión de TLR4 a nivel periférico. Se analizará el volumen de infarto a las 24h utilizando técnicas de imagen por resonancia magnética. Se extraerá el tejido cerebral a las 48h y se conservará para posteriores análisis de parámetros inflamatorios utilizando técnicas de inmunohistoquímica. Además, se extraerán y conservarán todos los tejidos de los animales para futuros estudios. Finalmente, se realizará una evaluación motora y funcional de los animales a las 48h de pMCAO utilizando tests de rutina en nuestro laboratorio¹⁷.

Todos los procedimientos experimentales se llevarán a cabo de acuerdo a la normativa legal vigente de experimentación animal y con previa autorización de los comités éticos de experimentación animal oportunos.

1.1. Grupos experimentales: Se estudiarán un total de 48 ratas Wistar (p21-23) 32 macho y 16 hembra. Los animales serán aleatorizados y asignados a cada uno de los siguientes grupos:

- Papel de TLR4: a) SHAM (N=16 ♂ y ♀), b) pMCAO (N=16 ♂ y ♀).
- Efecto de ApTOLL (i.v., 0.5 mg/kg, 10min tras pMCAO): a) pMCAO-veh (N=8 ♂); pMCAO-ApTOLL (N=8 ♂).

1.2. Procedimientos: Todos los procedimientos se realizarán de manera enmascarada. Las cirugías, tratamiento con ApTOLL, evaluación funcional, análisis de muestras sanguíneas, y evaluación del volumen de infarto, se llevarán a cabo en el **IMAS12**. El estudio histológico de las secciones de cerebro se realizará en el **IIS LA FE** donde se analizará el estado del tejido cerebral, la activación microglial y la infiltración de células periféricas (neutrófilos y monocitos).

2. Estudios en muestras de pacientes con pAIS

Para determinar la posible aplicabilidad de ApTOLL a la población con pAIS, se determinará la dinámica y cinética de modificación de TLR4 y el perfil de citoquinas en muestras de plasma/suero de pacientes con pAIS. Para la realización de este estudio contamos con la participación de dos centros de referencia en el tratamiento del ictus, el **HCUV** y en el **IGTP**, así como con la colaboración de los grupos clínicos asociados al **IMAS12** y al **IIS LA FE** que, dada la

RICORS - ICTUS

baja tasa de incidencia de la patología, colaborarán aportando pacientes. Procedimiento: una vez obtenida la autorización por parte de los CEIm de los centros participantes en el estudio, se obtendrán muestras de plasma y suero de los pacientes a las 0 h/ingreso y a las 24 h desde el inicio de los síntomas (N=8-10). Posteriormente, serán enviadas al **IMAS12** y analizadas utilizando técnicas de ELISA y array de citoquinas. Además, durante el ingreso se obtendrán datos clínicos relativos a la evolución del paciente y a la etiología del ictus. En las Unidades de Ictus se hará un seguimiento de la evolución neurológica y de neuroimagen, y se obtendrán datos relativos al pronóstico mediante visita telefónica a los 3 meses.

• Impacto científico-técnico

La realización del presente proyecto implica, como punto principal, el interés por cubrir la necesidad de estudiar y desarrollar nuevas estrategias en un campo carente de opciones terapéuticas. A nivel técnico, posibilitará el establecimiento de una nueva línea de investigación, el ictus pediátrico, en la red RICORS-ICTUS. En segundo lugar, permitirá la implementación de un nuevo modelo experimental (modelo de pAIS) en el IMAS12 que quedará disponible para posibles colaboraciones futuras entre miembros de la red. Por otro lado, el proyecto cuenta con el apoyo de la empresa biotecnológica aptaTargets S.L., que cederá el fármaco. Además, este proyecto complementará el desarrollo de la molécula ApTOLL que ya está mostrando resultados muy prometedores en ensayos clínicos en pacientes adultos con ictus (ensayo APRIL)¹⁶. Finalmente, el proyecto permitirá la consolidación de colaboraciones entre grupos básicos y clínicos de la red en un nuevo campo de investigación, y permitirá la continuidad de esta nueva línea en proyectos de ámbito nacional/internacional en el futuro.

• Impacto social y económico

En la actualidad, el ictus pediátrico se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte en los niños y adolescentes a nivel mundial, y supone una importante causa de discapacidad en hasta el 80% de los supervivientes. A pesar de ello, el conocimiento sobre la fisiopatología del pAIS es aún escaso. El presente proyecto pretende profundizar en el estudio del papel de la inflamación mediada por TLR4 en esta patología, lo que aportará nuevas evidencias de los mecanismos que subyacen a la enfermedad. Además, con este proyecto pretendemos iniciar una primera aproximación a la extrapolación de los estudios realizados con ApTOLL en pacientes adultos. Esta base permitiría sustentar una futura aplicación del fármaco en pacientes pediátricos lo que supondría una opción terapéutica novedosa y prometedora para estos pacientes. Esto, por otra parte, implicaría una reducción del coste sociosanitario al limitar el daño cerebral de los pacientes y disminuir los hándicaps neurológicos asociados al pAIS, lo que conllevaría en consecuencia una mejora de la calidad de vida de los pacientes y una mejor inserción en la sociedad.

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

Fecha del CVA

31/01/2024

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Macarena		
Apellidos *	Hernández Jiménez		
Sexo *	Mujer	Fecha de Nacimiento *	21/09/1980
DNI/NIE/Pasaporte *	52870896Z	Teléfono *	(+34) 916660198
URL Web			
Dirección Email	macarenh@ucm.es		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0003-3329-3965	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	Profesor Ayudante Doctor		
Fecha inicio	2023		
Organismo / Institución	Universidad Complutense de Madrid		
Departamento / Centro	Farmacología y Toxicología / Facultad de Medicina		
País		Teléfono	
Palabras clave	Farmacología; Biomedicina		

A.2. Situación profesional anterior

Periodo	Puesto / Institución / País
2017 - 2023	Director Científico / APTATARGETS S.L.
2011 - 2017	Investigador Postdoctoral / FUNDACION GENERAL DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
2007 - 2010	Investigador predoctoral / Hospital Ramón y Cajal

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Experto en Seguridad de Medicamentos y Farmacovigilancia	Universidad San Pablo CEU	2020
Master en Neuropsicología Clínica	Instituto Técnico de Estudios Aplicados	2017
Biomedicina	Universidad de Alcalá	2010
Licenciado en Biología Especialidad Biología Sanitaria	Universidad de Alcalá	2004

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

Número de Proyectos de Investigación en los que ha participado: 18

Número de Patentes: 2

Número total de publicaciones: 20 (19 artículos originales y 1 capítulo de libro)

- Número total de publicaciones como primer autor: 10
- Número total de artículos como autor de correspondencia: 4
- Número total de citas en WOS: 536
- Índice h en WOS: 11

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Mi trayectoria docente e investigadora comienza con una colaboración con el grupo de Esclerosis Múltiple en la Universidad de Alcalá (2004-2005) gracias a lo cual realicé los cursos de doctorado en el Dpto. de Bioquímica. Posteriormente, comencé mi periodo predoctoral (Hospital Ramón y Cajal, 2006-2010) enfocado en el estudio de la encefalopatía hipódica isquémica, con un carácter marcadamente traslacional. Así, realicé estudios en modelos experimentales in vitro e in vivo, así como análisis de muestras humanas, para investigar las nuevas dianas terapéuticas y diagnósticas para el tratamiento de esta enfermedad. Durante este periodo, participé en dos proyectos de investigación y las investigaciones realizadas se incluyeron en 4 artículos publicados en Q1 y Q2.

Una vez defendida mi tesis doctoral, tuve acceso a una estancia postdoctoral en la UCM (2011-2017) donde participé en 4 proyectos de investigación para estudiar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del ictus y la demencia vascular. De nuevo, mi área principal era la ciencia básica pero también quise explorar modelos animales más traslacionales para aumentar las posibilidades de éxito de la traslación a la clínica de los resultados obtenidos en preclínica. Por ello, comenzamos varios proyectos de evaluación, implementación y valoración de modelos animales que concluyeron con la defensa de una tesis doctoral (2016-2019), tres trabajos de fin de máster (2014, 2015 y 2017) y un trabajo de pregrado ganador de 3 congresos nacionales (2012). Los resultados obtenidos durante este periodo fueron incluidos en un total de 9 publicaciones en D1 y Q1. Además, durante este periodo participé en la docencia de grado y postgrado como Colaborador Honorífico en las áreas de farmacología y neurociencia.

Durante este periodo postdoctoral, tuve la ocasión de realizar trabajos para la caracterización de un nuevo fármaco para el tratamiento del ictus isquémico. Esto me animó a aceptar una posición como Directora Científica de la empresa biotecnológica aptaTargets, cuyo fin era continuar con su desarrollo hasta ensayos clínicos. Así, realizamos trabajos de investigación preclínica para determinar la actividad de la molécula y su perfil de toxicidad utilizando modelos in vivo e in vitro. Además, comprobamos que la molécula era eficaz, no solo en modelos de ictus, sino también en otras patologías como el infarto de miocardio, esclerosis múltiple, COVID-19 e ictus hemorrágico. Los resultados de estos estudios fueron incluidos en 2 patentes de las que soy primera inventora, en una tesis doctoral que codirijo (2019-2023) y en 5 artículos originales, así como en distintos congresos internacionales.

Una vez concluido el desarrollo preclínico, iniciamos 4 ensayos clínicos, tanto en sujetos sanos como en pacientes, para determinar la seguridad y eficacia de la molécula en humanos. Estos ensayos fueron financiados por 4 proyectos colaborativos en los que fui Coordinadora Científica. Los ensayos en sujetos sanos demostraron que la molécula es segura y justificaron la realización de ensayos clínicos en pacientes. Por su parte, los ensayos en pacientes demostraron que la molécula es segura y capaz de reducir la mortalidad y el daño neurológico en pacientes con ictus. Los resultados obtenidos durante esta etapa fueron publicados en 3 artículos de revistas de alto impacto en los que soy primera autora y/o autora de correspondencia, y comunicados en diferentes congresos internacionales como ponencias invitadas.

Durante esta etapa fui, además, Profesora Asociada de la UCM dentro del Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, impartiendo docencia de grado y postgrado en las áreas de Farmacología y Neurociencia.

Finalmente, en la actualidad soy Profesora Ayudante Doctor en el Dpto. de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina de la UCM, donde realizo mi investigación dentro de un proyecto para determinar el efecto de la translocación bacteriana en la fisiopatología del ictus. Además, codirijo una tesis doctoral (2022-2025) y participo en un proyecto de innovación docente.

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.** Macarena Hernández Jiménez; Ian Gotgrave; Jaime Gallego; Marc Ribó; Francisco Abad. 2023. Safety and Efficacy of ApTOLL in Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment. *JAMA Neurology*. Jun 20:e231660.
- 2 Hernández-Jiménez M; Abad-Santos F; Cotgreave I; et al; Ribo M. 2023. APRIL: A double-blind, placebo-controlled, randomized, Phase Ib/IIa clinical study of ApTOLL for the treatment of acute ischemic stroke. *Frontiers in neurology*. 14, pp.1127585. ISSN 1664-2295. Otros (20) <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1127585>
- 3 Paz-García M; Povo-Retana A; Jaén RI; et al; Boscá L. 2023. Beneficial effect of TLR4 blockade by a specific aptamer antagonist after acute myocardial infarction. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 158, pp.114214. ISSN 0753-3322. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114214>
- 4 Hernández-Jiménez M; Martín-Vilchez S; Ochoa D; et al; Abad-Santos F. 2022. First-in-human phase I clinical trial of a TLR4-binding DNA aptamer, ApTOLL: Safety and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Molecular therapy. Nucleic acids*. 28, pp.124-135. ISSN 2162-2531. Otros (42) <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.03.005>
- 5 Olivé-Gadea M; Requena M; Campos D; et al; Ribo M. 2021. Defining a Target Population to Effectively Test a Neuroprotective Drug. *Stroke*. 52, pp.505-510. ISSN 0039-2499. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032025>
- 6 Pradillo JM; Hernández-Jiménez M; Fernández-Valle ME; et al; Lizasoain I. 2021. Influence of metabolic syndrome on post-stroke outcome, angiogenesis and vascular function in old rats determined by dynamic contrast enhanced MRI. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 41, pp.1692-1706. ISSN 0271-678X. Otros (50) <https://doi.org/10.1177/0271678X20976412>
- 7 Ramirez-Carracedo R; Tesoro L; Hernandez I; Diez-Mata J; Piñeiro D; Hernandez-Jimenez M; Zamorano JL; Zaragoza C. 2020. Targeting TLR4 with ApTOLL Improves Heart Function in Response to Coronary Ischemia Reperfusion in Pigs Undergoing Acute Myocardial Infarction. *Biomolecules*. 10. Otros (38) <https://doi.org/10.3390/biom10081167>
- 8 Peña-Martínez C; Durán-Laforet V; García-Culebras A; et al; Moro MA. 2019. Pharmacological Modulation of Neutrophil Extracellular Traps Reverses Thrombotic Stroke tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) Resistance. *Stroke*. 50, pp.3228-3237. ISSN 0039-2499. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026848>
- 9 Fernández G; Moraga A; Cuartero MI; et al; Lizasoain I. 2018. TLR4-Binding DNA Aptamers Show a Protective Effect against Acute Stroke in Animal Models. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 26, pp.2047-2059. ISSN 1525-0016. Otros (48) <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.019>
- 10 Hernández-Jiménez M; Peña-Martínez C; Godino MDC; Díaz-Guzmán J; Moro MÁ; Lizasoain I. 2017. Test repositioning for functional assessment of neurological outcome after experimental stroke in mice. *PloS one*. 12, pp.e0176770. Otros (35) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176770>
- 11 Moraga A; Pradillo JM; García-Culebras A; Palma-Tortosa S; Ballesteros I; Hernández-Jiménez M; Moro MA; Lizasoain I. 2015. Aging increases microglial proliferation, delays cell migration, and decreases cortical neurogenesis after focal cerebral ischemia. *Journal of neuroinflammation*. 12, pp.87. Otros (26) <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0314-8>
- 12 Hernández-Jiménez M; Martínez-López D; Gabandé-Rodríguez E; Martín-Segura A; Lizasoain I; Ledesma MD; Dotti CG; Moro MA. 2015. Seladin-1/DHCR24 Is Neuroprotective by Associating EAAT2 Glutamate Transporter to Lipid Rafts in Experimental Stroke. *Stroke*. 47, pp.206-13. ISSN 0039-2499. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010810>
- 13 Moraga A; Pradillo JM; Cuartero MI; Hernández-Jiménez M; Oses M; Moro MA; Lizasoain I. 2014. Toll-like receptor 4 modulates cell migration and cortical neurogenesis after focal cerebral ischemia. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 28, pp.4710-8. ISSN 0892-6638. <https://doi.org/10.1096/fj.14-252452>

- 14 Hernández-Jiménez M; Sacristán S; Morales C; García-Villanueva M; García-Fernández E; Alcázar A; González VM; Martín ME. 2013. Apoptosis-related proteins are potential markers of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) injury. *Neuroscience letters*. 558, pp.143-8. ISSN 0304-3940. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.11.019>
- 15 Hurtado O; Hernández-Jiménez M; Zarruk JG; et al; Lizasoain I. 2013. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *Journal of neurochemistry*. 126, pp.819-26. ISSN 0022-3042. <https://doi.org/10.1111/jnc.12269>
- 16 Hernández-Jiménez M; Hurtado O; Cuartero MI; et al; Moro MA. 2013. Silent information regulator 1 protects the brain against cerebral ischemic damage. *Stroke*. 44, pp.2333-7. ISSN 0039-2499. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001715>
- 17 ElAli A; Urrutia A; Rubio-Araiz A; Hernandez-Jimenez M; Colado MI; Doeppner TR; Hermann DM. 2012. Apolipoprotein-E controls adenosine triphosphate-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC1 on cerebral microvessels after methamphetamine intoxication. *Stroke*. 43, pp.1647-53. ISSN 0039-2499. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.648923>
- 18 Hernández-Jiménez M; Ayuso MI; Pérez-Morgado MI; García-Recio EM; Alcázar A; Martín ME; González VM. 2011. eIF4F complex disruption causes protein synthesis inhibition during hypoxia in nerve growth factor (NGF)-differentiated PC12 cells. *Biochimica et biophysica acta*. 1823, pp.430-8. ISSN 0006-3002. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.11.008>
- 19 Ayuso MI; Hernández-Jiménez M; Martín ME; Salinas M; Alcázar A. 2010. New hierarchical phosphorylation pathway of the translational repressor eIF4E-binding protein 1 (4E-BP1) in ischemia-reperfusion stress. *The Journal of biological chemistry*. 285, pp.34355-63. ISSN 0021-9258. Otros (49) <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.135103>
- 20 Piñeiro D; González VM; Hernández-Jiménez M; Salinas M; Martín ME. 2007. Translation regulation after taxol treatment in NIH3T3 cells involves the elongation factor (eEF)2. *Experimental cell research*. 313, pp.3694-706. ISSN 0014-4827. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.07.025>

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 **Proyecto.** Daño en barrera intestinal tras ictus isquémico y hemorrágico: detección temprana mediante resonancia magnética y efecto sobre la inflamación, daño cerebral y función. Ministerio de Ciencia e Innovación. (Universidad Complutense de Madrid). 2021-2024. 157.300 €.
- 2 **Proyecto.** OLIGOFASTX - PLATAFORMA INTEGRAL PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE DE TERAPIAS BASADAS EN OLIGONUCLEÓTIDOS. CDTI. (aptaTargets S.L.). 2021-2024.
- 3 **Proyecto.** APTÁMERO ANTI-TLR4 PARA TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO -ESTUDIO DE BIOMARCADORES. Ministerio de Ciencia e Innovación. (aptaTargets S.L.). 2021-2022.
- 4 **Proyecto.** CHEQUE INNOVACIÓN APTABOLUS. Comunidad de Madrid. (aptaTargets S.L.). 2021-2022.
- 5 **Proyecto.** ApTOLL y sus efectos para el Tratamiento de los Problemas Respiratorios causados por el SARS-COV-2.. Ministerio de Ciencia e Innovación. (aptaTargets S.L.). 2020-2022.
- 6 **Proyecto.** Ensayo Clínico para evaluar biomarcadores de efecto neuroprotector de ApTOLL en pacientes de Ictus Isquémico Agudo. Ministerio de Ciencia e Innovación. (aptaTargets S.L.). 2020-2022.
- 7 **Proyecto.** Doctorado Industrial de la Comunidad de Madrid. Consejería de Educación, Juventud y Deporte. Comunidad de Madrid. Fernando de Castro. (aptaTargets S.L.). 2019-2021.
- 8 **Proyecto.** NeuroToll - Desarrollo y validación clínica de un aptámero terapéutico para tratamiento del ictus isquémico agudo. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. (aptaTargets S.L.). 2018-2021.

- 9 Proyecto.** NUEVAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS PARA APTOLL. Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI). (aptaTargets S.L.). 2018-2020.
- 10 Proyecto.** SAFETOLL - Desarrollo de nuevas aplicaciones terapéuticas de ApTOLL en enfermedades vasculares y autoinmunes. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. (aptaTargets S.L.). 2018-2020.
- 11 Proyecto.** PAPEL DEL TLR4 PLAQUETARIO EN EL ICTUS. Ministerio de Economía y Competitividad. (Universidad Complutense de Madrid). 2015-2017. 302.500 €.
- 12 Proyecto.** RETICS. Enfermedad Vascular Cerebral (ICTUS). Ministerio de Sanidad y Consumo. (Universidad Complutense de Madrid). 2012-2016. 240.720 €.
- 13 Proyecto.** DOBLE FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES TOLL-LIKE EN EL ICTUS: REGULADORES DE DAÑO Y REPARACIÓN. CENTRO DE ACUSTICA APLICADA Y EVALUACION NO DESTRUCTIVA; Ministerio de Ciencia e Innovación. (Universidad Complutense de Madrid). 2011-2013. 254.100 €.
- 14 Proyecto.** PAPEL DE LOS RECEPTORES NUCLEARES PPARGAMMA Y LXR EN LA ISQUEMIA CEREBRAL: DE LA INFLAMACION A LA NEURORREPARACION. Programa de Proyectos de Investigación Fundamental del Plan Nacional de I+D+i 2008-2011. (Universidad Complutense de Madrid). 2008-2011. 251.680 €.
- 15 Proyecto.** Investigación de mecanismos de muerte celular tras isquemia cerebral focal en un modelo experimental de infarto cerebral en ratas. Aplicación en el estudio de dianas terapéuticas. Programa de Ayudas de investigación a investigadores/grupos emergentes en el ámbito del Plan Estratégico de Investigación del Hospital Ramón y Cajal. (Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal). 2009-2009.
- 16 Proyecto.** Mecanismos de muerte y neuroprotección en la isquemia cerebral. Papel de la traducción y los factores de iniciación. Instituto de Salud Carlos III. (Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Ramón y Cajal). 2006-2008. 251.680 €.
- 17 Proyecto de sanidad.** ENSAYO CLÍNICO: FIRST IN HUMAN CLINICAL TRIAL TO COMPARE SAFETY AND TOLERABILITY BETWEEN INTRAVENOUS INFUSION AND BOLUS INTRAVENOUS INJECTION OF ApTOLL IN HEALTHY VOLUNTEERS. (Hospital Universitario de La Princesa). Desde 05/2022. €.
- 18 Proyecto de sanidad.** ENSAYO CLÍNICO: A Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase Ib Clinical Study of ApTOLL for the Treatment of COVID-19. (Hospital Universitario de La Princesa). Desde 02/2022. €.
- 19 Proyecto de sanidad.** ENSAYO CLÍNICO: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase Ib/Ila Clinical Study of ApTOLL for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. (Hospital Universitario Vall d'Hebron). Desde 07/2020. €.
- 20 Proyecto de sanidad.** ENSAYO CLÍNICO: First in Human Dose Ascending, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess Tolerability and Pharmacokinetics of ApTOLL in Healthy Volunteers. (Hospital Universitario de La Princesa). Desde 06/2019. €.

C.4. Actividades de transferencia y explotación de resultados

- 1 Macarena Hernández Jiménez; Ignacio Lizasoain; María Ángeles Moro; Lisardo Boscá; Diego Perez; David Segarra; María Eugenia Zarabozo. US 2022/0233570 A1. TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE WITH APTAMERS TARGETING TLR- 4 Estados Unidos de América. 28/07/2022. aptaTargets S.L..
- 2 Macarena Hernández Jiménez; Carlos Zaragoza; David Piñeiro; Fernando de Castro; Beatriz Fernandez; Ignacio Lizasoain; María Ángeles Moro; Lisardo Boscá; Diego Perez; David Segarra; M. Eugenia Zarabozo. 2. US 2022/0233572. TREATMENT OF TLR-4 MEDIATED DISEASES AND CONDITIONS WITH APTAMERS TARGETING TLR-4 Estados Unidos de América. 28/07/2022. aptaTargets S.L..

Fecha del CVA

31/01/2024

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Mercedes Carlota		
Apellidos *	de Lera Alfonso		
Sexo *	Mujer	Fecha de Nacimiento *	04/02/1988
DNI/NIE/Pasaporte *	71025619D	Teléfono *	(0034) 983420000 - 86620
URL Web			
Dirección Email	mercele23@gmail.com		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0002-3954-9071	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	L.E Neurología		
Fecha inicio	2018		
Organismo / Institución	Hospital Clínico Universitario de Valladolid		
Departamento / Centro	Neurología / Servicio de Neurología		
País		Teléfono	
Palabras clave			

A.2. Situación profesional anterior

Periodo	Puesto / Institución / País
2018 - 2018	Licenciado Especialista en Neurología / FUNDACIÓ PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA
2018 - 2018	Licenciado Especialista en Neurología / HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
2017 - 2018	Licenciado especialista en Neurología / IECSCYL. Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León
2013 - 2017	Médico Interno Residente / Hospital Clínico Universitario de Valladolid

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Licenciado en Medicina y Cirugía	Universidad de Salamanca	2012
DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD	Universidad de Valladolid	

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Mercedes C. de Lera Alfonso estudió Medicina en la Universidad de Salamanca. Hizo la especialidad de Neurología en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (2013-2017), vinculándose desde el segundo año de MIR a la Unidad de Neurovascular (Dr. J.F Arenillas Lara). Realizó durante la formación MIR una estancia de dos meses en la Unidad de Ictus del Hospital Ronald Reagan de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA)- EEUU así como en el laboratorio de Neuroimagen, todo ello dirigido por los Drs. D. Liebeskind y J. Saver.

Durante su formación MIR, ha participado como autora y co-autora en artículos de revistas indexadas y en capítulos de libros. Ha participado activamente en Congresos a nivel nacional e internacional con poster y comunicaciones orales. En Julio de 2016 recibió una beca de la

European Stroke Organization para participar en la Stroke Summer School, así como una beca de la European Academy of Neurology para acudir al Congreso Anual celebrado en Berlín en Junio de 2015.

Por otra parte, durante el período de formación, ha participado activamente en la actividad investigadora el Servicio de Neurología y en especial de la Unidad de Ictus, siendo co-investigadora de varios Ensayos Clínicos en fase aguda (EUROHYP, ACTION 1-2, ASSENT, TASTE, TEMPO-2, CRIPTO-FA, THUNDER, THALES) y fase crónica (SOCRATES, RESPECT-ESUS, NAVIGATE). Además de colaborar de manera activa en la recogida de datos para registros a nivel nacional (ANITA-FA y RENISEN). Por otra parte, es co-investigadora en un proyecto FIS concedido el año 2016 y forma parte de la RETICS INVICTUS plus desde octubre del 2016, junto con el resto de miembros del equipo de la Unidad de Ictus. En el momento actual posee un contrato como Neurólogo de plantilla en el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, desempeñando su actividad diaria en la Unidad de Ictus de dicho centro. Dentro de su jornada laboral compagina la actividad asistencial con la investigación. Participa activamente en varios Ensayos Clínicos en fase aguda (TASTE, TEMPO-2, LASTE, MOTE, SELECT-2, CHARM, ASSIST, PROOF) y en fase crónica (VESALIUS). Por otra parte, ha sido colaboradora en el proyecto FIS "Impacto de la aterosclerosis intracraneal sobre el pronóstico del infarto cerebral agudo con oclusión de gran arteria tratado con terapia de reperfusión endovascular: estudio clínico-básico. **Código/ referencia del Proyecto:** PI19/01398", concedido por el Instituto Carlos III al Dr. Arenillas como IP. Actualmente es colaboradora en dos proyectos FIS concedidos en el año 2022 (Impacto de un Sistema digital de prevención secundaria de ictus sobre la INflamación arTERial en pacientes con ateroscleroSIS de gran vaso cerebral - Proyecto SINTESIS. FIS:PI22/01411. Identificación de determinantes bioológicos y genéticos del grado de circulación colateral y su impacto en el pronóstico funcional de paciente con ictus isquémico) Actualmente se encuentra en fase de redacción de la tesis doctoral.

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.** Jabbour P; Dmytriw AA; Sweid A; et al; Tiwari A; (62/85) de Lera M. 2022. Characteristics of a COVID-19 Cohort With Large Vessel Occlusion: A Multicenter International Study. Neurosurgery. ISSN 0148-396X. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001902>
- 2 **Artículo científico.** Martinez-Galdamez, Mario; Schuller, Miguel; Galvan, Jorge; (4/7) de Lera, Mercedes; Kalousek, Vladimir; Ortega-Gutierrez, Santiago; Arenillas, Juan F. 2022. Safety and feasibility of transradial use of 8F balloon guide catheter Flowgate(2) for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. INTERVENTIONAL NEURORADIOLOGY. 28. ISSN 1591-0199. WOS (2) <https://doi.org/10.1177/15910199211013186>
- 3 Sarraj, Amrou; Kleinig, Timothy J.; Hassan, Ameer E.; et al; Campbell, Bruce C., V. 2023. Association of Endovascular Thrombectomy vs Medical Management With Functional and Safety Outcomes in Patients Treated Beyond 24 Hours of Last Known Well The SELECT Late Study. JAMA NEUROLOGY. 80. ISSN 2168-6149. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4714>
- 4 Pagola, Jorge; Juega, Jesus; Francisco-Pascual, Jaume; et al; Molina, Carlos A. 2023. Intensive 90-day textile wearable Holter monitoring: an alternative to detect paroxysmal atrial fibrillation in selected patients with cryptogenic stroke. HEART AND VESSELS. 38. ISSN 0910-8327. WOS (1) <https://doi.org/10.1007/s00380-022-02141-9>
- 5 Gomez-Vicente, Beatriz; Hernandez-Perez, Maria; Martinez-Velasco, Elena; et al; Francisco Arenillas, Juan. 2023. Intracranial atherosclerotic plaque enhancement and long-term risk of future strokes: A prospective, longitudinal study. JOURNAL OF NEUROIMAGING. 33. ISSN 1051-2284. <https://doi.org/10.1111/jon.13077>

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 **Proyecto.** Identificación de determinantes biológicos y genéticos del grado de circulación colateral y su impacto en el pronóstico funcional de pacientes con ictus isquémico. Instituto de Salud Carlos III. Maria Esther Ramos Araque. 01/01/2023-31/12/2025. 123.420 €.
- 2 **Proyecto.** Impacto de un Sistema digital de prevención secundaria de ictus sobre la INflamación arTERial en pacientes con ateroscleroSIS de gran vaso cerebral - Proyecto SINTESIS. Juan F Arenillas Lara. (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). 01/01/2023-31/12/2025. 220.000 €.
- 3 **Proyecto.** Impacto pronóstico de la circulación colateral sobre la hemorragia post-reperfusión endovascular. Estudio traslacional. GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEON. Maria Esther Ramos Araque. (GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEON). 01/01/2022-31/12/2022. 18.330 €.
- 4 **Proyecto.** PI19/01398 de la aterosclerosis intracraneal sobre el pronóstico del infarto cerebral agudo con oclusión de gran arteria tratado con terapia de reperfusión endovascular: estudio clínico-básico. Instituto de Salud Carlos III. Juan Francisco Arenillas Lara. (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). 01/01/2020-31/12/2022.
- 5 **Proyecto.** PI19/01398, Impacto de la aterosclerosis intracraneal sobre el pronóstico del infarto cerebral agudo con oclusión de gran arteria tratado con terapia de reperfusión endovascular: estudio clínico-básico. FIS. Instituto de Salud Carlos III. Juan Francisco Arenillas Lara. (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). 01/01/2022-01/01/2022.
- 6 **Proyecto.** Impacto de la enfermedad de pequeño vaso cerebral sobre la circulación colateral en ictus isquémico agudo por oclusión de gran arteria. Estudio traslacional.. GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEON. Maria Esther Ramos Araque. (GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEON). 01/01/2021-31/12/2021. 15.600 €.
- 7 **Proyecto.** REALCE POST-CONTRASTE COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE LAS PLACAS DE ATROSCLEROSIS INTRACRANEAL. ESTUDIO CLÍNICO-BÁSICO CON RESONANCIA MAGNÉTICA DE ALTA RESOLUCIÓN. Juan Francisco Arenillas Lara. (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). 2016-2019.
- 8 **Proyecto.** Desarrollo, aplicación y evaluación multimodal de un programa de rehabilitación visual precoz en pacientes con déficit visual campimétrico grave causado por un ictus. GRS/783/A/13. GERENCIA REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEON. (Hospital Clínico Universitario de Valladolid). 01/07/2013-01/07/2014. 17,55 €.
- 9 **Contrato.** Phase Ib/IIa Clinical Study of ApTOLL for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Universidad de Houston. Texas. Desde 28/10/2020.
- 10 **Contrato.** The PROOF Trial.Penumbral Rescue by Normobaric O2 Administration in Patients With Ischemic Stroke and Target Mismatch ProFile (PROOF) European's Horizon 2020. Sven Poli. Desde 01/08/2019.
- 11 **Contrato.** ENSAYO LASTE UNIVERSITY HOSPITAL MONTPELLIER. Desde 01/01/2019.
- 12 **Contrato.** ENSAYO MOSTE UNIVERSITY HOSPITAL OF MONTPELLIER. Desde 01/01/2019.
- 13 **Contrato.** ENSAYO CLINICO THALES AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.. Desde 01/01/2018.

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

IDIBGI. INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE GIRONA. España. GIRONA. 04/10/2018-05/11/2018. 1 mes. Contratado/a.

Fecha del CVA

16/04/2023

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Lucia		
Apellidos *	Muñoz Narbona		
Sexo *	Mujer	Fecha de Nacimiento *	26/12/1973
DNI/NIE/Pasaporte *	43521977C	Teléfono *	(+34) 934978734
URL Web			
Dirección Email	lmunoz@igtp.cat		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0002-0884-3024	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	Coordinadora Investigación Clínica. Área Neurociencias		
Fecha inicio	2012		
Organismo / Institución	FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I PUJOL		
Departamento / Centro			
País		Teléfono	
Palabras clave			

A.2. Situación profesional anterior

Periodo	Puesto / Institución / País
2008 - 2012	Enfermera Área Neurología / Hospital de Mataró
2007 - 2008	Enfermera Coordinadora Ensayos Clínicos Neurología / Fundació Hospital Clínic de Barcelona
2006 - 2007	Enfermera Coordinadora Ensayos Clínicos Neurología / Fundació Hospital Santa Creu i Sant Pau
2023 -	Profesora colaboradora / Universitat Autònoma de Barcelona
2020 -	Profesora colaboradora / Escuela Universitaria de Enfermería Sant Joan de Déu

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Programa de Doctorado Enfermería y Salud	Universitat de Barcelona	2019
Máster Universitario en Liderazgo y Gestión de los Servicios de Enfermería	Universitat de Barcelona	2015
Diplomado en Enfermería	Universitat Autònoma de Barcelona	2006

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Lucia Muñoz Narbona, RN, MSN, PhD. Doctorada en Enfermería y Salud por la Universidad de Barcelona (UB). Máster en Enfermería en Liderazgo y Gestión de Servicios de Enfermería (UB). Licenciada en Enfermería por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB). Su formación y experiencia laboral se desarrolló en el Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Comenzó en el equipo de investigación de la Unidad de Parkinson dirigida por el Dr. Jaume Kulisevsky, como Coordinadora de Investigación Clínica en estudios y ensayos clínicos en la enfermedad de Parkinson Fase II, III y IV. Posteriormente trabajó en el Hospital Clínico i Provincial de Barcelona, en el equipo del Profesor y Dr. Eduardo Tolosa, como Coordinadora de Investigación Clínica en la Unidad de Parkinson. Actualmente trabaja en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol como Coordinadora de Investigación

en el área de Neurociencias liderada por la Dra. Mònica Millán Torné y anteriormente por el Profesor y Dr. Antoni Dávalos. El grupo de investigación forma parte de la red de investigación en enfermedades vasculares cerebrales financiada por el Instituto Carlos III (RICORS-ICTUS) y está acreditado por la AGAUR. Miembro investigador de la Red Temática de Investigación (RETICS) en enfermedades neurovasculares (INVICTUS PLUS) del Instituto de Salud Carlos III del Gobierno español. Así como del Grupo de Investigación Neurovascular del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Es coordinadora y subinvestigadora de múltiples estudios y ensayos clínicos del área de las Neurociencias. En el año 2018 validó la PAINAD-Sp_Hosp, escala de evaluación de dolor Pain Assessment in Advanced Dementia en pacientes hospitalizados con trastornos neurológicos y pacientes oncológicos con dificultad para comunicar el dolor. Herramienta que posteriormente fue implementada en los hospitales del Instituto Catalán de la Salud y centros adscritos, así como en hospitales a nivel nacional. Es reconocida y recomendada en guías de práctica clínica. Es autora principal y coautora de diversos artículos publicados en revistas internacionales y de comunicaciones en conferencias nacionales e internacionales.

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.** 2023. Early and Delayed Infarct Growth in Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy: A Prospective, Serial MRI Study. *Stroke*.
- 2 **Artículo científico.** 2022. Safety and Outcome of Revascularization Treatment in Patients With Acute Ischemic Stroke and COVID-19: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Neurology*.
- 3 **Artículo científico.** 2022. Multi-ancestry GWAS reveals excitotoxicity associated with outcome after ischaemic stroke. *Brain*.
- 4 **Artículo científico.** 2022. A Polygenic Risk Score Based on a Cardioembolic Stroke Multitrait Analysis Improves a Clinical Prediction Model for This Stroke Subtype. *Front Cardiovasc Med*.
- 5 **Artículo científico.** Muñoz-Narbona L; Cabrera Jaime S; Lluch Canut MT; Hurtado Pardos B. 2021. Formación a enfermeras en la valoración del dolor en pacientes con afasia secundaria al ictus. *ROL*.
- 6 **Artículo científico.** 2021. Cerebrospinal Fluid Output as a Risk Factor of Chronic Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*.
- 7 **Artículo científico.** 2021. RP11-362K2.2:RP11-767I20.1 Genetic Variation Is Associated with Post-Reperfusion Therapy Parenchymal Hematoma. A GWAS Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*.
- 8 **Artículo científico.** 2021. Single nucleotide variations in ZBTB46 are associated with post-thrombolytic parenchymal hematoma. *Brain*.
- 9 **Artículo científico.** 2020. Early Neurological Change After Ischemic Stroke Is Associated With 90-Day Outcome. *Stroke*.
- 10 **Artículo científico.** S Reverté-Villarroya; A Dávalos Errando; S Font-Mayolas; et al; R Suñer-Soler. 2020. Coping Strategies, Quality of Life, and Neurological Outcome in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy after an Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH)*.
- 11 **Artículo científico.** Lucia Muñoz-Narbona; Sandra Cabrera-Jaime; Teresa Lluch-Canut; Patricia Barroso; Juan Roldán-Merino. 2020. E-Learning course for nurses on pain assessment in patients unable to self-report. *Nurse Education in Practice*.
- 12 **Artículo científico.** M Gomis; A Dávalos; F Purroy; et al; A van de Groep. 2020. Stroke Risk Analysis, a System With a High Detection Rate of Atrial Fibrillation in Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*.

- 13 Artículo científico.** NP Torres-Aguila; C Carrera; AK Giese; et al; JM Lee. 2019. Genome-Wide Association Study of White Blood Cell Counts in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*.
- 14 Artículo científico.** Lucia Muñoz-Narbona; Juan Roldán-Merino; Teresa Lluch-Canut; Eulàlia Juvé-Udina; Miquel Barberà Llorca; Sandra Cabrera-Jaime. 2019. Impact of a Training Intervention on the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale in Non-communicative Inpatients. *Pain Management Nursing*.
- 15 Artículo científico.** Lucia Muñoz-Narbona; Sandra Cabrera-Jaime; Teresa Lluch-Canut; Natalia Pérez de la Ossa; Jesús Álvarez; Nuria Zarza; Rubén Moreno; Esther Guerrero. 2018. Validation of the Spanish Version of the Pain Assessment in Advanced Dementia Scale (PAINAD-Sp) in Hospitalized Patients with Neurologic Disorders and Oncologic Patients Unable to Self-Report Their Pain. *Pain Management Nursing*.
- 16 Artículo científico.** M Mola-Carminal; C Carrera; C Soriano-Tárrega; et al; I Fernández-Cadenas. 2018. PATJ Low Frequency Variants Are Associated with Worse Ischemic Stroke Functional Outcome: A Genome-Wide Meta-Analysis. *Circulation Research*.
- 17 Artículo científico.** G Thomalla; CZ Simonsen; F Boutitie; et al; WAKE-UP Investigators. 2018. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England journal of medicine*.
- 18 Artículo científico.** I Galinovic; V Dicken; J Heitz; et al; WAKE-UP Investigators. 2018. Homogeneous application of imaging criteria in a multicenter trial supported by investigator training: A report from the WAKE-UP study. *European journal of radiology*.
- 19 Artículo científico.** BCV Campbell; WH van Zwam; M Goyal; et al; HERMES collaborators. 2018. Effect of general anaesthesia on functional outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke having endovascular thrombectomy versus standard care: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology*.
- 20 Artículo científico.** FS Al-Ajlan; AS Al Sultan; P Minhas; et al; REVASCAT Investigators. 2017. Posttreatment Infarct Volumes when Compared with 24-Hour and 90-Day Clinical Outcomes: Insights from the REVASCAT Randomized Controlled Trial. *AJNR. American journal of neuroradiology*.
- 21 Artículo científico.** M Millán; S Remollo; H Quesada; et al; REVASCAT Trial Investigators. 2017. Vessel Patency at 24 Hours and Its Relationship With Clinical Outcomes and Infarct Volume in REVASCAT Trial (Randomized Trial of Revascularization With Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset). *Stroke*.
- 22 Artículo científico.** A Dávalos; E Cobo; CA Molina; et al; REVASCAT Trial Investigators. 2017. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *The Lancet Neurology*.
- 23 Artículo científico.** E López-Cancio; AC Riccardi; T Sobrino; et al; F Campos. 2017. Reported Prestroke Physical Activity Is Associated with Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Good Outcomes after Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
- 24 Artículo científico.** R Garcia-Armengol; S Domenech; C Botella-Campos; FJ Goncalves; B Menéndez; P Teixidor; L Muñoz-Narbona; J Rimbau. 2016. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*.
- 25 Artículo científico.** J Masjuan; J Alvarez-Sabín; S Arias-Rivas; et al; B Zandio. 2016. [Urgent stroke care in hospitals with a stroke unit. Quick Project]. *Revista de neurologia*. ISSN 1576-6578.
- 26 Artículo científico.** M Ribo; CA Molina; E Cobo; et al; REVASCAT Trial Investigators. 2016. Association Between Time to Reperfusion and Outcome Is Primarily Driven by the Time From Imaging to Reperfusion. *Stroke*.

- 27 Artículo científico.** E López-Cancio; M Salvat; N Cerdà; et al; REVASCAT investigators. 2015. Phone and Video-Based Modalities of Central Blinded Adjudication of Modified Rankin Scores in an Endovascular Stroke Trial. *Stroke*.
- 28 Artículo científico.** TG Jovin; A Chamorro; E Cobo; et al; REVASCAT Trial Investigators. 2015. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. ISSN 1533-4406.
- 29 Artículo científico.** AC Ricciardi; E López-Cancio; N Pérez de la Ossa; et al; JF Arenillas. 2014. Prestroke physical activity is associated with good functional outcome and arterial recanalization after stroke due to a large vessel occlusion. *Cerebrovascular diseases*. ISSN 1421-9786.
- 30 Artículo científico.** A Chamorro; S Amaro; M Castellanos; et al; URCO-ICTUS Investigators. 2014. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *The Lancet Neurology*.
- 31 Artículo científico.** AD Mendelow; BA Gregson; EN Rowan; GD Murray; A Gholkar; PM Mitchell; STICH II Investigators. 2013. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*.

Fecha del CVA

31/01/2024

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Alicia		
Apellidos *	Aliena Valero		
Sexo *	Mujer	Fecha de Nacimiento *	30/10/1991
DNI/NIE/Pasaporte *	26755942L	Teléfono *	(0034) 675431206
URL Web			
Dirección Email	a.aliena.v@gmail.com		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0001-8858-0481	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	Investigador Postdoctoral		
Fecha inicio	2021		
Organismo / Institución	Instituto Investigación Sanitaria La Fe		
Departamento / Centro			
País		Teléfono	
Palabras clave	249000 - Neurociencias		

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Programa Oficial de Doctorado en Fisiología	Universitat de València	2019
Máster Neurociencias Básicas y Aplicadas	Universitat de València	2014
Grado en Biotecnología	Universidad Católica de Valencia	2013

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

Publicaciones: 20; Citas (sin autocitas): 232; Índice H: 8; Promedio de citas por artículo: 12.7

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Graduada en Biotecnología por la Universidad Católica de Valencia (UCV) en 2013, durante los últimos años de estudiante de grado colaboradora en el grupo de “Identificación y evaluación terapéutica experimental de productos bioprotectores” de la UCV. En este grupo, participó en líneas de investigación enfocadas en la búsqueda de nuevos productos y extractos sintéticos o naturales para la aplicación en cirugía experimental y biomedicina, utilizando diferentes modelos animales de isquemia. Realiza un estudio experimental sobre el impacto de la hiperuricemia en la isquemia cerebral global, que constituye su Trabajo de Fin de Máster en el Máster en Neurociencias Básicas y Aplicadas de la Universitat de València (2014).

Desde el año 2015 incorporada al Instituto de Investigación Sanitaria La Fe de Valencia como estudiante de doctorado en la Unidad Mixta de Investigación Cerebrovascular (UMIC). Cursó el Programa de Doctorado de Fisiología de la Universitat de València, que finalizó con la lectura de la Tesis Doctoral en septiembre de 2019 con la calificación de sobresaliente “cum laude”. Durante estos años ha estado implicada en proyectos cuyos objetivos se han enfocado en la neuroprotección en el ictus isquémico, mediante tratamiento con moléculas pleiotrópicas, como péptidos natriuréticos, el ácido úrico o el estradiol. Estos estudios de neuroprotección estrogénica incluyen también el uso de fármacos moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Además, ha participado en la aplicación de nanotecnología en la teranóstica del ictus. En el período postdoctoral, ha llevado a cabo una línea de investigación

de estudios preclínicos en el ictus isquémico con ApTOLL, un fármaco desarrollado por la empresa AptTargets.

Méritos profesionales:

- Experiencia de investigación colaborativa en red, en el ámbito cerebrovascular: desde su incorporación en la UMIC ha sido miembro del equipo de investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe en la Red de enfermedades vasculares cerebrales (INVICTUS 2015-16, INVICTUS+ 2017-21 y la actual RICORS-ICTUS 2022-24), financiada por el Instituto de Salud Carlos III.
- Experiencia de investigación preclínica en ictus isquémico, usando modelos animales relevantes: desde la incorporación a la UMIC, manejo de un modelo de isquemia cerebral focal en rata, reflejado en 12 artículos en los que ha contribuido.
- Experiencia de investigación clínica observacional en ictus isquémico, usando muestras y datos de pacientes de ictus isquémico: en los últimos años ha colaborado junto a los neurólogos de la Unidad de Ictus del Hospital La Fe en la recolección y procesado de muestras y datos de pacientes. Esta colaboración queda reflejada en un proyecto (TROMBICTUS), así como en la publicación de un artículo y presentación de una comunicación en el congreso de la Sociedad Española de Neurología.
- Experiencia en técnicas de biología molecular e histología, especialmente en el ámbito cerebrovascular: en los estudios publicados como artículos se pueden observar el uso de una variedad de técnicas de biología molecular (Western Blot, qPCR, histología, inmunohistoquímica, inmunoensayos, etc.).
- Experiencia en la elaboración de resultados, tratamiento estadístico y presentación, así como su difusión (publicaciones y comunicaciones a congresos, especialmente como autor/a relevante y en el ámbito cerebrovascular): un total de 20 artículos, 15 de ellos en el ámbito cerebrovascular y 6 de ellos como autora preferente. Además, un total de 29 presentaciones en congresos.

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.** Burguete Maria C; Jover-Mengual Teresa; (3/8) Castelló-Ruiz Maria; López-Morales Mikahela A; Centeno Jose M; Aliená-Valero Alicia; Alborch Enrique; Torregrosa Germán. 2023. Cerebroprotective Effect of 17 β -Estradiol Replacement Therapy in Ovariectomy-Induced Post-Menopausal Rats Subjected to Ischemic Stroke: Role of MAPK/ERK1/2 Pathway and PI3K-Independent Akt Activation. International Journal of Molecular Sciences. Frontiers. 24-14303, pp.1-18.
- 2 Artículo científico.** Baixaulli-Martín J; (2/8) Aliená-Valero A; Castello-Ruiz M; Burguete MC; López-Morales MA; Muñoz-Espín D; Torregrosa G; Salom JB. 2022. Brain Cell Senescence: A New Therapeutic Target for the Acute Treatment of Ischemic Stroke. J Neuropathol Exp Neurol. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlac048>
- 3 Artículo científico.** Martínez-Alonso E; Escobar-Peso A; (3/12) Aliená-Valero A; et al; Alcázar A. 2022. Preclinical Characterization of Antioxidant Quinolyl Nitrona QN23 as a New Candidate for the Treatment of Ischemic Stroke. Antioxidants (Basel). <https://doi.org/10.3390/antiox11061186>
- 4 Artículo científico.** P García-Belda; H Prima-García; (3/10) A Aliená-Valero; et al; S Gil-Perotín. 2021. Intravenous SPION-labeled adipocyte-derived stem cells targeted to the brain by magnetic attraction in a rat stroke model: An ultrastructural insight into cell fate within the brain. Nanomedicine-Nanotechnology Biology And Medicine. 39, pp.102464. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2021.102464>

- 5 Artículo científico.** (1/5) Alien'a-Valero, A; Baixauli-Martin, J; Torregrosa, G; Tembl, JI.; Salom, JB.2021. Clot Composition Analysis as a Diagnostic Tool to Gain Insight into Ischemic Stroke Etiology: A Systematic Review. JOURNAL OF STROKE. 23-3, pp.327-342. <https://doi.org/10.5853/jos.2021.02306>
- 6 Artículo científico.** (1/7) Alien'a-Valero, A; Rius-Pérez, S; Baixauli-Martín, J; Torregrosa, G; Chamorro, A; Pérez, S; Salom, JB. 2021. Uric Acid Neuroprotection Associated to IL-6/STAT3 Signaling Pathway Activation in Rat Ischemic Stroke. Molecular Neurobiology. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02115-w>
- 7 Artículo científico.** N, DeGregorio-Rocasolano; V, Guirao; J, Ponce; et al; T, Gasull; (5/10) A, Alien'a-Valero. 2020. Comparative Proteomics Unveils LRRKIP1 as a New Player in the DAPK1 Interactome of Neurons Exposed to Oxygen and Glucose Deprivation. Antioxidants (Basel, Switzerland). 9-12, pp.1202. <https://doi.org/10.3390/antiox9121202>
- 8 Artículo científico.** (1/6) A, Alien'a-Valero; J, Baixauli-Martín; M, Castelló-Ruiz; G, Torregrosa; D, Hervás; JB, Salom. 2020. Effect of uric acid in animal models of ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 41-4, pp.707-722. <https://doi.org/10.1177/0271678X20967459>
- 9 Artículo científico.** Pulido, I; Ollosi, S; Aparisi, S; et al; Shimamura, T; (5/26) Alien'a-Valero, A. 2020. Endothelin-1-mediated Drug Resistance in {EGFR}-mutant {NSCLC}. Cancer Research. American Association for Cancer Research ({AACR}). 80-19, pp.4224-4232. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0141>
- 10 Artículo científico.** Acaz-Fonseca E; Castello-Ruiz M; Burguete MC; (4/7) Alien'a-Valero A; Salom JB; Torregrosa G; Garcia-Segura LM. 2020. Insight into the molecular sex dimorphism of ischaemic stroke in rat cerebral cortex: Focus on neuroglobin, sex steroids and autophagy. EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE. 52-1, pp.2756-2770. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0141>
- 11 Artículo científico.** (1/5) Alien'a Valero, A.; Rius Pérez, S.; Pérez, S.; Torregrosa, G.; Salom, JB.2019. Optimised lyophilisation-based method for different biomolecule single-extractions from the same rat brain sample: Suitability for RNA and protein expression analyses after ischemic stroke. Journal of neuroscience methods. 327, pp.108402. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.108402>
- 12 Artículo científico.** Burguete, MC.; Jover Mengual, T.; López Morales, MA.; et al; Salom, JB.; (4/9) Alien'a Valero, A.2019. The selective oestrogen receptor modulator, bazedoxifene, mimics the neuroprotective effect of 17 β -oestradiol in diabetic ischaemic stroke by modulating oestrogen receptor expression and the MAPK/ERK1/2 signalling pathway. Journal of neuroendocrinology. 31-8, pp.e12751. <https://doi.org/10.1111/jne.12751>

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 Proyecto.** TROMBICTUS+: Desarrollo de modelos Deep Learning para el análisis macroscópico de trombos en pacientes de ictus: aplicación en diagnóstico etiológico y pronóstico funcional. FUNDACION PARA LA INVESTIGACION HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE. Juan B. Salom. (Instituto de Investigación Sanitaria La Fe). 01/10/2023-30/09/2025. 35.000 €. Miembro de equipo.
- 2 Proyecto.** CIGE/2022/86, ICTUS ISQUÉMICO AGUDO: ¿UNA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA DE EVOLUCIÓN RÁPIDA?. Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital. 1. (Instituto de Investigación Sanitaria La Fe). 01/01/2023-31/12/2024. 20.000 €. Investigador principal.
- 3 Proyecto.** PID2020-119603RB-100, SENESCENCIA CELULAR CEREBRAL COMO CONDICIÓN ASOCIADA AL ENVEJECIMIENTO QUE AGRAVA EL DAÑO CEREBRAL INDUCIDO POR ICTUS: UNA OPORTUNIDAD PARA LOS FÁRMACOS SENOLÍTICOS. Ministerio de Ciencia e Innovación. Juan Bautista Salom Sanvalero. (Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe). 01/09/2021-30/08/2024. 133.100 €. Miembro de equipo.

- 4 Proyecto.** TROMBICTUS. Análisis de trombos en pacientes de ictus isquémico agudo de gran vaso. Fomento de Acciones Preparatorias para la exploración y formulación de Futuros Proyectos de investigación/innovación. (Instituto de Investigación Sanitaria La Fe). 01/10/2021-30/09/2022. 5.000 €. Miembro de equipo.
- 5 Proyecto.** MAT2015-64139-C4-1-R, NANOMATERIALES INTELIGENTES, SONDAS Y DISPOSITIVOS PARA EL DESARROLLO INTEGRADO DE NUEVAS HERRAMIENTAS APLICADAS AL CAMPO BIOMÉDICO. MINECO Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación. Ramón Martínez Máñez. (Instituto de Investigación Sanitaria La Fe). Desde 2016. 220.000 €.
- 6 Contrato.** DETERMINACIÓN DE LAS POBLACIONES CELULARES A LAS QUE SE UNE ApTOLL EN UN MODELO DE ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL TRANSITORIA EN RATA AptaTargets SL. Juan B Salom Sanvalero. Desde 17/09/2020. 68.325,87 €.
- 7 Contrato.** CARACTERIZACIÓN DE DOSIS-RESPUESTA DE COMPUESTO DE ESTUDIO EN UN MODELO DE ISQUEMIA CEREBRAL FOCAL TRANSITORIA EN RATA Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Juan B. Salom Sanvalero. 04/03/2020-04/09/2020. 14.570 €.
- 8 Contrato.** Caracterización de la dosis-respuesta de ApTOLL en un modelo de isquemia cerebral focal transitoria en rata AptaTargets SL. 12/06/2019-12/06/2020. 31.006,25 €.
- 9 Contrato.** Caracterización de la ventana terapéutica de ApTOLL en un modelo de isquemia cerebral transitoria en rata AptaTargets SL. 29/10/2018-29/10/2019. 25.410 €.

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

- 1 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. España. Barcelona. 19/01/2023-22/02/2023. Posdoctoral.
- 2 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona. Desde 20/06/2023. Posdoctoral.

RICORS - ICTUS

PRESUPUESTO:

	Producto	Precio (€)		Producto	Precio(€)
Animales	8 ratas Wistar hembras preñadas	700€	Estudio plasma/suero	Array de citoquinas	2.900€
				ELISA TLR4	490€
Inmunohistoquímica	Envío muestras	550€	Muestras pacientes	Envío muestras	1.650€
	Inmunohistoquímicas (anticuerpos)	2.000€		ELISA TLR4	490€
				Array de citoquinas	1.160€
					TOTAL = 9.940€

BIBLIOGRAFÍA:

1. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: Epidemiology, risk factors, and management. *Blood Cells Mol Dis.* 2017 Sep;67:23-33. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.03.003. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28336156.
2. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation.* 2024 Jan 24. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209. Epub ahead of print. PMID: 38264914.
3. Cornet MC, Grose C, Vexler Z, Wu YW, Fullerton HJ. The Role of Infection and Inflammation in the Pathogenesis of Pediatric Arterial Ischemic Stroke. *Semin Pediatr Neurol.* 2022 Dec;44:100995. doi: 10.1016/j.spen.2022.100995. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36456035.
4. Gabis LV, Yangala R, Lenn NJ. Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics.* 2002 Nov;110(5):924-8. doi: 10.1542/peds.110.5.924. PMID: 12415031.
5. Rafay MF, Pontigon AM, Chiang J, Adams M, Jarvis DA, Silver F, Macgregor D, Deveber GA. Delay to diagnosis in acute pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke.* 2009 Jan;40(1):58-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.519066. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18802206.
6. Lauzier DC, Galardi MM, Guilliams KP, Goyal MS, Amlie-Lefond C, Hallam DK, Kansagra AP. Pediatric Thrombectomy: Design and Workflow Lessons From Two Experienced Centers. *Stroke.* 2021 Apr;52(4):1511-1519. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032268. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33691502; PMCID: PMC7987698.
7. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billinghurst L, Daniels SR, DeBaun MR, deVeber G, Ichord RN, Jordan LC, Massicotte P, Meldau J, Roach ES, Smith ER; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Mar;50(3):e51-e96. doi: 10.1161/STR.000000000000183. PMID: 30686119.
8. Sporns PB, Sträter R, Minnerup J, et al. Feasibility, Safety, and Outcome of Endovascular Recanalization in Childhood Stroke: The Save ChildS Study. *JAMA Neurol.* 2020;77(1):25-34. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3403
9. Mineyko A, Kirton A, Ng D, Wei XC. Normal intracranial periarterial enhancement on pediatric brain MR imaging. *Neuroradiology.* 2013 Sep;55(9):1161-9. doi: 10.1007/s00234-013-1206-1. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23736678.

RICORS - ICTUS

10. Buerki SE, Grandgirard D, Datta AN, Hackenberg A, Martin F, Schmitt-Mechelke T, Leib SL, Steinlin M; Swiss Neuropediatric Stroke Registry Study Group. Inflammatory markers in pediatric stroke: An attempt to better understanding the pathophysiology. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Mar;20(2):252-260. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.12.006. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26778232.
11. Fullerton HJ, Stence N, Hills NK, Jiang B, Amlie-Lefond C, Bernard TJ, Friedman NR, Ichord R, Mackay MT, Rafay MF, Chabrier S, Steinlin M, Elkind MSV, deVeber GA, Wintermark M; VIPS Investigators. Focal Cerebral Arteriopathy of Childhood: Novel Severity Score and Natural History. *Stroke.* 2018 Nov;49(11):2590-2596. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021556. PMID: 30355212; PMCID: PMC6334774.
12. Steinlin M, Bigi S, Stojanovski B, Gajera J, Regényi M, El-Koussy M, Mackay MT; Swiss NeuroPediatric Stroke Registry. Focal Cerebral Arteriopathy: Do Steroids Improve Outcome? *Stroke.* 2017 Sep;48(9):2375-2382. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016818. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28733481.
13. Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation.* 2007 Mar 27;115(12):1599-1608. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.603431. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17372179.
14. Fernández G, Moraga A, Cuartero MI, García-Culebras A, Peña-Martínez C, Pradillo JM, Hernández-Jiménez M, Sacristán S, Ayuso MI, Gonzalo-Gobernado R, Fernández-López D, Martín ME, Moro MA, González VM, Lizasoain I. TLR4-Binding DNA Aptamers Show a Protective Effect against Acute Stroke in Animal Models. *Mol Ther.* 2018 Aug 1;26(8):2047-2059. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.05.019. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29910175; PMCID: PMC6094477.
15. Hernández-Jiménez M, Martín-Vílchez S, Ochoa D, Mejía-Abril G, Román M, Camargo-Mamani P, Luquero-Bueno S, Jilma B, Moro MA, Fernández G, Piñeiro D, Ribó M, González VM, Lizasoain I, Abad-Santos F. First-in-human phase I clinical trial of a TLR4-binding DNA aptamer, ApTOLL: Safety and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2022 Mar 9;28:124-135. doi: 10.1016/j.omtn.2022.03.005. PMID: 35402075; PMCID: PMC893885.
16. Hernández-Jiménez M, Abad-Santos F, Cotgreave I, Gallego J, Jilma B, Flores A, et al. Safety and Efficacy of ApTOLL in Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment: A Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023 Aug 1;80(8):779-788. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1660. PMID: 37338893; PMCID: PMC10282959.
17. Hernández-Jiménez M, Peña-Martínez C, Godino MDC, Díaz-Guzmán J, Moro MÁ, Lizasoain I. Test repositioning for functional assessment of neurological outcome after experimental stroke in mice. *PLoS One.* 2017 May 4;12(5):e0176770. doi: 10.1371/journal.pone.0176770. PMID: 28472090; PMCID: PMC5417557.

Firmas:

SOLICITANTES

I. PRINCIPALES

COORDINADOR