

RICORS - ICTUS

IMPRESO SOLICITUD FONDOS SEMILLA “DR. MIGUEL BLANCO”

DATOS PERSONALES (de todos los solicitantes):

CENTRO: IMAS12 (MADRID). Instituto de Investigación Biomédica Hospital Doce de Octubre.

Investigador Junior: Carmen Nieto-Vaquero

carmen.nieto@cnic.es

Investigador principal: Ignacio Lizasoain Hernández

ignacio.lizasoain@med.ucm.es; ilizasoain.imas12@h12o.es

RD24/0009/0001

CENTRO: HU FJD (MADRID). Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Investigador Junior: Marta Oses Lara

marta.oses.lara@gmail.com

Investigadora Principal: Araceli García Torres

AGarciaT@fjd.es

CENTRO: IDIBGI (GIRONA). Institut de Recerca Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta

Investigador Junior: Juan Álvarez-Cienfuegos Rodríguez

jrodrigueza.girona.ics@gencat.cat

Investigadora Principal: Yolanda Silva Blas

ysilva.girona.ics@gencat.cat

RD24/0009/0006

CENTRO: FCRB-IDIBAPS (BARCELONA). Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica Hospital Clínic

Investigador Junior: Antonio Doncel-Moriano Cubero

DONCEL-MORIA@clinic.cat

Investigador Principal: Ángel Chamorro Sánchez

achamorro@clinic.cat

RD24/0009/0002

CENTRO: IIS BIOCRUCES (BIZKAIA). Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

Investigador Junior: Jon Martín Prieto

jon.martinprieto@osakidetza.eus

Investigadora Principal: María del Mar Freijo Guerrero

marimar.freijoguerrero@osakidetza.eus

RD24/0009/0004

RICORS - ICTUS

DESCRIPCIÓN DE LOS OBJETIVOS DEL PROYECTO Y ACTIVIDADES A REALIZAR (5 páginas):

Título: El Receptor de Hidrocarburos Aromáticos (AhR) como Biomarcador y Diana Terapéutica en el Deterioro Cognitivo Post-Ictus

Antecedentes, estado actual del tema y justificación de la propuesta

El ictus es una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial. En los últimos años, los avances en la atención médica han reducido la mortalidad de los pacientes, pero han convertido al ictus en una patología cada vez más incapacitante. Uno de los problemas más relevantes en los supervivientes es el deterioro cognitivo post-ictus, que afecta hasta a un tercio de los pacientes en los cinco años posteriores y tiene un impacto significativo en su calidad de vida. Se ha demostrado que el ictus duplica el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, independientemente de los factores de riesgo tradicionales de la demencia vascular¹⁻⁶. Sin embargo, a pesar de su relevancia clínica, actualmente no existen tratamientos efectivos para prevenir o revertir este deterioro, lo que lo convierte en un problema crítico y no resuelto dentro del campo de la neurología.

En este contexto, la búsqueda de biomarcadores pronósticos y terapéuticos ha cobrado gran importancia en la investigación del ictus isquémico. Los biomarcadores neurodegenerativos, como la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) y la proteína tau, han mostrado una asociación con el deterioro cognitivo post-ictus. Asimismo, marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y diversas interleucinas han sido implicados en la progresión del daño neurológico. Además, se ha identificado el papel de biomarcadores relacionados con la disfunción de la barrera hematoencefálica, como la proteína S100B y las metaloproteinasas de matriz, en la evolución del daño cerebral tras el ictus⁷⁻⁹.

Entre los mecanismos que pueden influir en el deterioro cognitivo post-ictus, recientes estudios han señalado que alteraciones en la respuesta inmune en la fase aguda pueden desencadenar respuestas crónicas maladaptativas, comprometiendo la integridad estructural y funcional del cerebro a largo plazo. En este sentido, el receptor de hidrocarburos aromáticos (Aryl hydrocarbon receptor, AhR) ha surgido como un regulador clave de las respuestas inmunes innata y adaptativa, con un papel relevante en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁰⁻¹². AhR es un factor de transcripción activado por ligandos, cuya función está modulada por diferentes tipos de agonistas derivados de contaminantes ambientales, componentes dietéticos, productos microbianos y metabolitos endógenos¹³⁻¹⁵.

El papel del AhR en la inflamación del sistema nervioso central (SNC) ha sido ampliamente estudiado en modelos experimentales de esclerosis múltiple^{10, 11}, donde se ha demostrado que los agonistas del AhR derivados de la dieta y la microbiota intestinal pueden contribuir al control de la inflamación cerebral. ¿Contribuye la señalización de AhR a otras patologías del SNC? De hecho, datos en vías de publicación por el grupo del IMAS12 indican que AhR juega un papel relevante en la enfermedad de Alzheimer (EA), actuando como puente molecular entre los metabolitos de la microbiota intestinal y las respuestas coordinadas de las células gliales. Entre los hallazgos más relevantes de este proyecto destaca la evaluación de la actividad agonista del receptor AhR mediante un ensayo de luciferasa con secuencias en tándem de elementos de respuesta a xenobióticos (XRE) (**Figura 1**). Este ensayo permite detectar ligandos de AhR en biomuestras de ratón como suero, extractos cerebrales y heces entre otros, así como en muestras humanas. Utilizando este ensayo, en el que células transfectadas con una secuencia XRE regulan la expresión de luciferasa, hemos analizado la presencia de ligandos de

RICORS - ICTUS

AhR en nuestro modelo de EA APP^{NL-F} 16 considerando diferentes sexos y edades. Este sistema nos ha permitido detectar un aumento de la actividad de los ligandos de AhR en muestras de suero y extractos cerebrales de ratones, así como en muestras de suero de pacientes con EA de una cohorte del Hospital 12 de octubre gracias a la colaboración con el Dr. Alberto Villarejo-Galende. Esto, no solo refuerza el potencial traslacional de estos hallazgos, sino también el valor de la actividad agonista de AhR como un posible biomarcador en la EA.

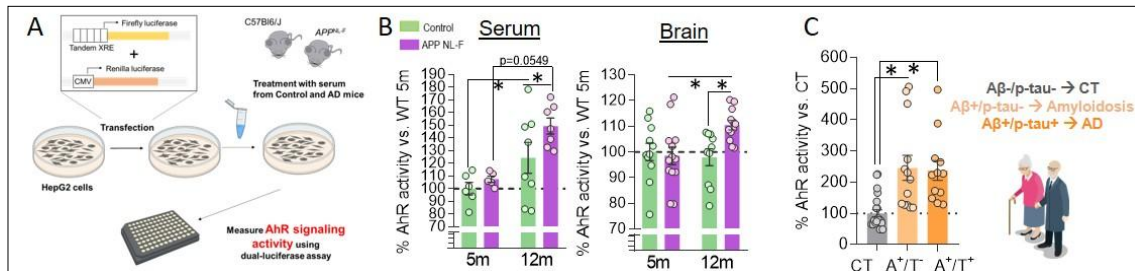
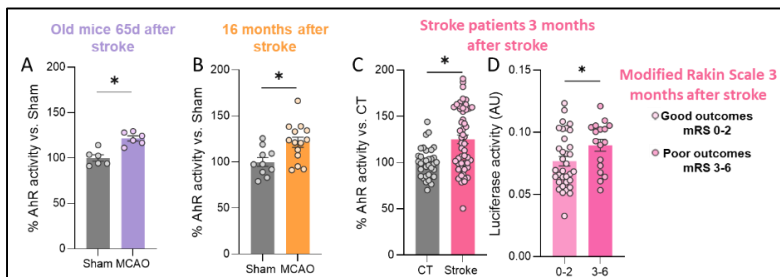


Figura 1. Medida de la actividad agonista de AhR en biomuestras murinas y humanas. (A) Representación esquemática del ensayo de luciferasa con secuencias en tándem de XRE para medir la actividad de AhR en muestras de ratón y humanas. (B) Cuantificación de la actividad de AhR en muestras de ratón WT y APP^{NL-F} a diferentes edades en suero (izquierda) y extractos cerebrales (derecha) mostrando un aumento de la actividad de AhR en el modelo de Alzheimer de manera dependiente de la edad. (C) Cuantificación de la actividad de AhR en muestras de suero de pacientes con la EA de una cohorte del Hospital 12 de Octubre gracias a la colaboración con el Dr. Alberto Villarejo-Galende.

Justificación de la propuesta: “Evaluación de la actividad agonista de AhR en el ictus isquémico”. Dado el impacto del deterioro cognitivo post-ictus y la falta de estrategias efectivas para su prevención, es fundamental profundizar en el estudio de nuevos biomarcadores que permitan una mejor predicción del pronóstico neurológico y el desarrollo de potenciales intervenciones terapéuticas. En este sentido, la exploración de la señalización del receptor AhR como biomarcador y posible diana terapéutica abre una vía prometedora para mejorar la evolución clínica de los pacientes y reducir la carga de la demencia post-ictus. De hecho, contamos con **RESULTADOS PRELIMINARES** que apoyan la propuesta. Nuestros datos en modelos animales de ictus isquémico son indicativos de que existe un incremento en suero en la actividad agonista de AhR. Finalmente, y lo que es más importante, el análisis de los ligandos de AhR en una cohorte de pacientes de ictus isquémico del Hospital 12 de octubre IMAS12 (Madrid) apoya la idea de que ligandos de AhR y la señalización a través de este receptor pueden



estar vinculados con el estado cognitivo y funcional del paciente en fase crónica (Figura 2).

Figura 2. Medida de la actividad agonista de AhR en ictus isquémico. (A-B) Cuantificación de la actividad agonista de AhR en el suero de ratones isquémico 2 o 16 meses tras la cirugía. (C-D) Cuantificación de la

actividad de AhR en muestras de suero de pacientes tras un ictus isquémico de una cohorte del Hospital 12 de Octubre gracias a la colaboración con el Dr. Patricia Calleja. Como se observa en D, aquellos pacientes con peor outcome determinado por mRS a 3 meses presentan mayor actividad agonista de AhR.

Validar esta relación en un estudio multicéntrico que incluya diferentes cohortes de pacientes, así como diversas etiologías, permitiría no solo corroborar estos resultados, sino también ampliar su aplicabilidad clínica. Este enfoque contribuiría a consolidar el papel de AhR como un

RICORS - ICTUS

posible biomarcador y diana terapéutica en enfermedades neurológicas con afectación cognitiva y funcional.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis es que los ligandos del receptor AhR están alterados en pacientes y modelos animales de ictus isquémico, y que estas alteraciones están asociadas con el estado cognitivo y funcional a largo plazo, así como con el desarrollo de deterioro cognitivo post-ictus. Por lo tanto, la señalización a través del receptor AhR y específicamente, la detección de su actividad agonista, podría ser utilizado como un biomarcador de la evolución clínica de los pacientes de ictus isquémico. En base a esto, el objetivo principal de este estudio es esclarecer la relación entre los ligandos del AhR y el deterioro cognitivo post-ictus, mediante el análisis de estos ligandos en modelos animales y en muestras de pacientes tras un episodio isquémico. Para ello, llevaremos a cabo los siguientes subobjetivos:

1.) Evaluar los ligandos del receptor AhR en un modelo animal de ictus isquémico a diferentes tiempos y analizar su relación con el desarrollo del deterioro cognitivo post-ictus a largo plazo. Este subobjetivo nos permitirá estudiar la dinámica de los ligandos del AhR y su señalización a través de este receptor en diversos momentos tras el ictus isquémico, no solo en suero, sino también en muestras de tejido cerebral y heces. A través de la caracterización comportamental, podremos correlacionar la presencia de estos ligandos con el desarrollo del deterioro cognitivo post-ictus a largo plazo, proporcionando una visión integral sobre cómo las alteraciones en el AhR influyen en la función cognitiva tras un ictus.

2.) Caracterizar el papel del receptor AhR en el ictus isquémico mediante el uso de diferentes animales knock-out para el receptor, estudiando su implicación en la neuroinflamación y el desarrollo de deterioro cognitivo post-ictus en fase crónica. Resultados previos del grupo IMAS12 han demostrado que el receptor AhR juega un papel perjudicial en modelos animales de ictus isquémico¹⁷. Sin embargo, se desconoce el papel exacto de este receptor en el desarrollo del deterioro cognitivo post-ictus. En este subobjetivo, se utilizarán diferentes estrategias genéticas, así como el uso de ratones knock-out (KO) constitutivos para AhR o bien, modelos de ratones inducibles y específicos para microglía (AhR^{MIC-KO}) y astrocitos (AhR^{AST-KO}). Esta estrategia permitirá desentrañar el impacto de la señalización mediada por AhR en la neuroinflamación y su relación con el deterioro cognitivo crónico tras un ictus isquémico.

3.) Determinar los ligandos del receptor AhR en muestras de pacientes post-ictus y examinar cómo estas alteraciones se relacionan con el deterioro cognitivo y el estado funcional del paciente a largo plazo. El principal objetivo de este subobjetivo es corroborar y validar los resultados preliminares obtenidos en nuestra cohorte del IMAS12 mediante un estudio multicéntrico que incluya pacientes con ictus isquémico de diversas etiologías, ampliando así el alcance y la generalización de nuestros hallazgos. Además, se pretende esclarecer la dinámica temporal de los ligandos del AhR mediante un análisis detallado en muestras repetidas, lo que permitirá comprender mejor cómo las alteraciones en estos ligandos se asocian con el deterioro cognitivo post-ictus a largo plazo.

METODOLOGÍA Y PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

1. Diseño experimental en animales: Para los objetivos 1 y 2, utilizaremos un modelo experimental de isquemia cerebral en ratón mediante oclusión permanente de la arteria cerebral media (pMCAO) a través de la aplicación tópica de cloruro férrico (FeCl₃) fresco al 20% durante 10 min a través de la duramadre intacta¹⁸. La oclusión se evaluará mediante laser

RICORS - ICTUS

speckle a los 30 minutos de la aplicación del FeCl_3 . Este modelo es de uso rutinario en nuestro laboratorio. La evaluación del volumen de infarto se realizará mediante MRI a las 24h de la lesión. Además, se realizará MRI a diferentes tiempos para evaluar la evolución y la atrofia cortical. El deterioro cognitivo post-ictus se evaluará de manera longitudinal utilizando el test de "Contextual Fear Conditioning" con un protocolo previamente optimizado^{19, 20}, así como el *Open Field*, el *Novel Object Recognition* y el *Nesting Test*. Se tomarán muestras de suero, heces y tejido cerebral según los puntos temporales establecidos en los diseños experimentales de la **Figura 3**. Los ligandos del receptor AhR se evaluarán en las diferentes muestras mediante el ensayo de luciferasa previamente descrito. En algunos casos, el tejido cerebral será almacenado fijado para estudios posteriores de inmunofluorescencia. Los animales utilizados en el estudio serán machos y hembras de 3-4 meses de edad de la cepa C57BL/6J de Envigo. En cuanto a los modelos genéticos, emplearemos ratones KO constitutivos para el receptor AhR²¹, donados por el Dr. Fernández-Salguero, así como ratones KO inducibles y específicos para astrocitos ($\text{GFAP}^{\text{CreERT2}}/\text{AhR}^{\text{fl/fl}}$) y microglía ($\text{Cxcr1}^{\text{CreERT2}}/\text{AhR}^{\text{fl/fl}}$) tras tratamiento con tamoxifeno utilizando el diseño experimental 2 de la figura 3. No se descarta realizar experimentos similares para el objetivo 1, pero utilizando animales envejecidos. Todos los procedimientos experimentales se llevarán a cabo en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) conforme a la normativa legal vigente sobre experimentación animal (PROEX 166.7/24).

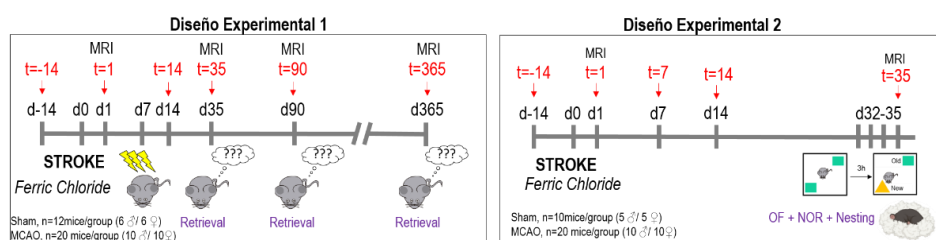


Figura 3. Diseños experimentales propuestos para la evaluación de la dinámica temporal de los ligandos de AhR en diferentes muestras (suero, heces y cerebro) y

el desarrollo de deterioro cognitivo post-ictus en un modelo de isquemia cerebral en ratón. t=X - Recogida de muestras de suero y heces. Además, a punto final recogida de tejido cerebral. MRI – Evaluación del volumen de infarto y/o daño cerebral a largo plazo.

2. Estudio en muestras de pacientes con ictus isquémico: Se determinará la dinámica y cinética de los agonistas del receptor AhR en el suero de pacientes con ictus isquémico. Para ello, contamos con la participación de cuatro grupos clínicos: **IIS BIOCRUCES (BIZKAIA)**, **FCRB (BARCELONA)**, **HU FJD (MADRID)** y **IDIBGI (GIRONA)**. Los centros participantes ya disponen de muestras, las cuales se utilizarán en este estudio una vez obtenida la autorización por parte de los CEIm de los distintos centros participantes en el estudio. Las características de las cohortes de cada centro, así como el número de muestras disponibles, se detallan en la **Tabla 1**. Las muestras provendrán de dos fases: aguda (admisión y/o primeras 24 horas) y crónica (3 meses, 6 meses, 1 año tras el episodio isquémico). Además, se incluirá una caracterización cognitiva y funcional mediante las escalas MOCA y Escala de Rankin modificada (ERm), entre otras, de los pacientes para evaluar la relación entre la dinámica de los ligandos de AhR y el deterioro cognitivo en las fases aguda y crónica. Dada la heterogeneidad de la cohorte, se analizarán de forma independiente los pacientes con diferentes etiologías y se controlarán los resultados por el tamaño del infarto medido en la neuroimagen inicial, y por indicadores de imagen de extensión de la carga microangiopática crónica. No se descarta la inclusión de nuevos pacientes y la recolección de nuevas muestras si es necesario, siempre y cuando se cuente con la previa

RICORS - ICTUS

aprobación del CEIm correspondiente. Los análisis de la actividad luciferasa serán realizados por

Centro	Nº de muestras (% mujeres; edad media)	Etiología	Puntos temporales de las muestras	Escalas cognitivas y funcionales
IMAS12	N = 55 (49,09%; 74,71 años)	Aterotrombótico 38,18%, Cardioembólico 34,55%, Lacunar 1,82%, Criptogénico 10,91%, Coexistencia de causas 10,91% y Causa inusual 3,64%	Suero a los 90 días	NIHSS basales, 24h y 3 meses; ERm previo y 3 meses
IIS BIOCRUCES	Por determinar	Por determinar	Suero basal, 24h y 3 meses	NIHSS basal, 24h, alta y 3 meses
FCRB	N = 62 (17%; 72 años)	Lacunares 50% y pequeñas lesiones isquémicas no lacunares 50%	Suero y microbiota basales y/o 24h Suero 1 año	MOCA, DSST, TMT A&B, 24-72h y 1 año. ERm basal, 3 meses y 1 año
HU FJD	N = 31 (19,35%; 73,9 años)	Aterotrombótico 38,71%, Cardioembólico 32,26%, Lacunar 9,68%, e indeterminado 19,35%	Suero y plasma, basal, 24h, 48h y 90 días	ERm y NIHSS, basal, 24h, 48h y 90 días
IDIBGI	N = 49 (49%; 74,5 años)	Aterotrombótico 22,4%, cardioembólico 69,4%, y Criptogénico 8,2%	Suero basal, 24h y 3 meses	NIHSS basal, 24h, alta, y 3 meses. ERm previo y 3 meses

el grupo del IMAS12 (Madrid) en sus instalaciones del Hospital 12 de Octubre o en las de CNIC. Este enfoque permitirá analizar la evolución de los ligandos de AhR y su relación con el deterioro

cognitivo y estado funcional, tanto en la fase aguda como en la fase crónica del ictus.

IMPACTO CIENTÍFICO: Este proyecto tiene el potencial de generar un impacto significativo en el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo post-ictus, una de las complicaciones más prevalentes y discapacitantes del ictus. La identificación de la señalización del receptor AhR como biomarcador de la evolución clínica y su vínculo con el deterioro cognitivo podría proporcionar nuevas herramientas de diagnóstico más precisas y sensibles, permitiendo una intervención temprana y personalizada. Al explorar la relación entre los ligandos de AhR y la neuroinflamación, este estudio también abre nuevas vías terapéuticas para mitigar y prevenir el deterioro cognitivo en pacientes con un ictus isquémico. La combinación de modelos animales y diferentes cohortes clínicas fortalecerá la aplicabilidad traslacional de los hallazgos, lo que podría mejorar la precisión de los diagnósticos y optimizar las estrategias terapéuticas. Este enfoque innovador, al integrar biomarcadores y terapias dirigidas, tiene el potencial de transformar la gestión clínica del ictus, y mejorar la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

IMPACTO SOCIAL Y ECONÓMICO: El desarrollo de biomarcadores relacionados con AhR tiene el potencial de reducir los costos asociados al manejo clínico de pacientes con deterioro cognitivo. Al facilitar intervenciones terapéuticas más efectivas y dirigidas, se podría disminuir la progresión de la demencia post-ictus, reduciendo la carga económica y social generada por la atención continua a estos pacientes. Entre estas posibles terapias, debido a que muchos de los ligandos de AhR derivan de la dieta, se podrían plantear intervenciones en los hábitos dietéticos, lo que supondría un coste mínimo y una aplicación a gran escala. La creación de nuevos biomarcadores para la predicción y el pronóstico de la evolución clínica post-ictus tiene un gran potencial para ser patentado, lo que podría generar nuevas oportunidades de colaboración con la industria farmacéutica y el desarrollo de terapias innovadoras. Estas innovaciones podrían promover el desarrollo de tratamientos farmacológicos, optimizando recursos y minimizando el uso de intervenciones costosas. En un contexto global donde la prevalencia de ictus y enfermedades neurodegenerativas está en aumento, la implementación de diagnósticos más rápidos y tratamientos más efectivos tendría un impacto directo en la reducción de la carga económica, tanto en términos de costos de atención médica como de pérdida de productividad laboral.

RICORS - ICTUS

PRESUPUESTO:

Producto	Cantidad	Precio	TOTAL
https://www.qiagen.com/us/products/discovery-and-translational-research/functional-and-cell-analysis/gene-reporter-assays/cignal-reporter-assay-kits	7	1300	9100
https://www.promega.es/products/luciferase-assays/reporter-assays/dual_luciferase-reporter-assay-system/?catNum=E1980	2	2700	5400
Envío de Muestras (Girona/Barcelona/Bizkaia)	3	130	390
TOTAL			14890

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Benjamin, E. J.; Blaha, M. J.; Chiuve, S. E.; Cushman, M.; Das, S. R.; Deo, R.; de Ferranti, S. D.; Floyd, J.; Fornage, M.; Gillespie, C.; et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **2017**, *135* (10), e146-e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- (2) Mijajlović, M. D.; Pavlović, A.; Brainin, M.; Heiss, W. D.; Quinn, T. J.; Ihle-Hansen, H. B.; Hermann, D. M.; Assayag, E. B.; Richard, E.; Thiel, A.; et al. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med* **2017**, *15* (1), 11. DOI: 10.1186/s12916-017-0779-7.
- (3) van der Flier, W. M.; Skoog, I.; Schneider, J. A.; Pantoni, L.; Mok, V.; Chen, C. L. H.; Scheltens, P. Vascular cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* **2018**, *4*, 18003. DOI: 10.1038/nrdp.2018.3.
- (4) Zhao, L.; Biesbroek, J. M.; Shi, L.; Liu, W.; Kuijf, H. J.; Chu, W. W.; Abrigo, J. M.; Lee, R. K.; Leung, T. W.; Lau, A. Y.; et al. Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *J Cereb Blood Flow Metab* **2018**, *38* (8), 1299-1311. DOI: 10.1177/0271678X17728162.
- (5) Iadecola, C.; Duering, M.; Hachinski, V.; Joutel, A.; Pendlebury, S. T.; Schneider, J. A.; Dichgans, M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* **2019**, *73* (25), 3326-3344. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.
- (6) Rost, N. S.; Brodtmann, A.; Pase, M. P.; van Veluw, S. J.; Biffi, A.; Duering, M.; Hinman, J. D.; Dichgans, M. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res* **2022**, *130* (8), 1252-1271. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
- (7) Brodtmann, A.; Veldsman, M. Predicting Poststroke Cognitive Impairment: Sharpening the Diffuse? *Stroke* **2021**, *52* (6), 1993-1994. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035038.
- (8) Peng, Y.; Li, Q.; Qin, L.; He, Y.; Luo, X.; Lan, Y.; Chen, X.; Wang, X.; Wang, Q. M. Combination of Serum Neurofilament Light Chain Levels and MRI Markers to Predict Cognitive Function in Ischemic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair* **2021**, *35* (3), 247-255. DOI: 10.1177/1545968321989354.
- (9) Tiedt, S.; Duering, M.; Barro, C.; Kaya, A. G.; Boeck, J.; Bode, F. J.; Klein, M.; Dorn, F.; Gesierich, B.; Kellert, L.; et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology* **2018**, *91* (14), e1338-e1347. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006282.

RICORS - ICTUS

- (10) Rothhammer, V.; Mascanfroni, I. D.; Bunse, L.; Takenaka, M. C.; Kenison, J. E.; Mayo, L.; Chao, C. C.; Patel, B.; Yan, R.; Blain, M.; et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med* **2016**, 22 (6), 586-597. DOI: 10.1038/nm.4106.
- (11) Rothhammer, V.; Borucki, D. M.; Tjon, E. C.; Takenaka, M. C.; Chao, C. C.; Ardura-Fabregat, A.; de Lima, K. A.; Gutiérrez-Vázquez, C.; Hewson, P.; Staszewski, O.; et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature* **2018**, 557 (7707), 724-728. DOI: 10.1038/s41586-018-0119-x.
- (12) Rothhammer, V.; Quintana, F. J. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nat Rev Immunol* **2019**, 19 (3), 184-197. DOI: 10.1038/s41577-019-0125-8.
- (13) Stockinger, B.; Di Meglio, P.; Gialitakis, M.; Duarte, J. H. The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol* **2014**, 32, 403-432. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120245.
- (14) Hubbard, T. D.; Murray, I. A.; Perdew, G. H. Indole and Tryptophan Metabolism: Endogenous and Dietary Routes to Ah Receptor Activation. *Drug Metab Dispos* **2015**, 43 (10), 1522-1535. DOI: 10.1124/dmd.115.064246.
- (15) Han, H.; Safe, S.; Jayaraman, A.; Chapkin, R. S. Diet-Host-Microbiota Interactions Shape Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production to Modulate Intestinal Homeostasis. *Annu Rev Nutr* **2021**, 41, 455-478. DOI: 10.1146/annurev-nutr-043020-090050.
- (16) Saito, T.; Matsuba, Y.; Mihira, N.; Takano, J.; Nilsson, P.; Itohara, S.; Iwata, N.; Saido, T. C. Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* **2014**, 17 (5), 661-663. DOI: 10.1038/nn.3697.
- (17) Cuartero, M. I.; Ballesteros, I.; de la Parra, J.; Harkin, A. L.; Abautret-Daly, A.; Sherwin, E.; Fernández-Salguero, P.; Corbí, A. L.; Lizasoain, I.; Moro, M. A. L-kynurenine/aryl hydrocarbon receptor pathway mediates brain damage after experimental stroke. *Circulation* **2014**, 130 (23), 2040-2051. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011394.
- (18) Karatas, H.; Erdener, S. E.; Gursoy-Ozdemir, Y.; Gurer, G.; Soylemezoglu, F.; Dunn, A. K.; Dalkara, T. Thrombotic distal middle cerebral artery occlusion produced by topical FeCl₃ application: a novel model suitable for intravital microscopy and thrombolysis studies. *J Cereb Blood Flow Metab* **2011**, 31 (6), 1452-1460. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.8.
- (19) de la Parra, J.; Cuartero, M. I.; Perez-Ruiz, A.; Garcia-Culebras, A.; Martin, R.; Sanchez-Prieto, J.; Garcia-Segura, J. M.; Lizasoain, I.; Moro, M. A. AhR Deletion Promotes Aberrant Morphogenesis and Synaptic Activity of Adult-Generated Granule Neurons and Impairs Hippocampus-Dependent Memory. *Eneuro* **2018**, 5 (4). DOI: 10.1523/ENEURO.0370-17.2018.
- (20) Cuartero, M. I.; de la Parra, J.; Pérez-Ruiz, A.; Bravo-Ferrer, I.; Durán-Laforet, V.; García-Culebras, A.; García-Segura, J. M.; Dhaliwal, J.; Frankland, P. W.; Lizasoain, I.; et al. Abolition of aberrant neurogenesis ameliorates cognitive impairment after stroke in mice. *J Clin Invest* **2019**. DOI: 10.1172/JCI120412.
- (21) Bravo-Ferrer, I.; Cuartero, M. I.; Medina, V.; Ahedo-Quero, D.; Peña-Martínez, C.; Pérez-Ruiz, A.; Fernández-Valle, M. E.; Hernández-Sánchez, C.; Fernández-Salguero, P. M.; Lizasoain, I.; et al. Lack of the aryl hydrocarbon receptor accelerates aging in mice. *FASEB J* **2019**, 33 (11), 12644-12654. DOI: 10.1096/fj.201901333R.

RICORS - ICTUS

Firmas:

SOLICITANTES

I. PRINCIPALES

COORDINADOR

Fecha del CVA	23/03/2025
---------------	------------

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Antonio		
Apellidos *	Doncel-Moriano Cubero		
Sexo *	Hombre	Fecha de Nacimiento *	02/07/1993
DNI/NIE/Pasaporte *	44065044b	Teléfono *	(34) 649360249
URL Web			
Dirección Email	DONCEL-MORIA@clinic.cat		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0001-7074-2841	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	Neurólogo		
Fecha inicio	2022		
Organismo / Institución	HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA		
Departamento / Centro	Neurología / Universitat de Barcelona		
País	España	Teléfono	
Palabras clave			

A.2. Situación profesional anterior

Periodo	Puesto / Institución / País
2018 - 2022	Médico residente de neurología / HOSPITAL CLINICO Y PROVINCIAL DE BARCELONA

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Diploma de experto universitario en neurosonología	Universidad de Almería	2024
Graduado o Graduada en Medicina	Universidad de Cádiz	2017

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Tras completar la carrera universitaria en la Universidad de Cádiz, realicé el MIR obteniendo un número de orden del 52. Realicé la residencia de Neurología en el Hospital Clinic, recibiendo la formación en diferentes unidades específicas de referencia autonómica y nacional. Desde que he terminado la residencia me he interesado especialmente por la patología vascular cerebral; en la actualidad desempeño las funciones de atención al ictus agudo, indicación de tratamientos en fase aguda, manejo de la patología vascular cerebral en unidad de ictus y posteriormente en sala convencional, realización de pruebas complementarias (doppler de troncos y transcraneal, detección de shunt derecha-izquierda) y seguimiento ambulatorio. Asimismo he colaborado en proyectos de investigación en el campo de la patología vascular cerebral y me encuentro realizando la tesis doctoral en la Universidad de Barcelona en el campo del ictus isquémico extenso. Actualmente formo parte de la Red RICORS-Ictus en el grupo del Dr. Chamorro, en la Fundació de Recerca Clinic Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer.

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.** 2024. Clinical Relevance of Different Loads of Perivascular Spaces According to Their Localization in Patients with a Recent Small Subcortical Infarct. Journal of Cardiovascular Development and Disease.
- 2 **Artículo científico.** 2024. Computed tomography perfusion as an early predictor of malignant cerebral infarction. European Stroke Journal.
- 3 **Artículo científico.** 2024. Deep medullary veins integrity and relationships with small vessel disease and interstitial diffusivity measures in patients with a recent small subcortical infarct. American Journal of Neuroradiology. American Society of Neuroradiology (ASNR).
- 4 **Artículo científico.** 2024. Utilidad del TC perfusión cerebral en el estatus de inicio focal. Neurorecordings.
- 5 **Artículo científico.** 2023. Effects of malnutrition on length of stay in patients hospitalized in an acute psychiatric ward. Acta Psychiatrica Scandinavica.
- 6 **Artículo científico.** 2023. Impact of Balloon Guide Catheters in Elderly Patients Treated with Mechanical Thrombectomy: Insights from the ROSSETTI Registry. American Journal of Neuroradiology. American Society of Neuroradiology (ASNR).
- 7 **Artículo científico.** 2023. Influence of vascular imaging acquisition at local stroke centers on workflows in the drip-n-ship model: a RACECAT post hoc analysis. Journal of NeuroInterventional surgery.
- 8 **Artículo científico.** Esteller D; Doncel-Moriano A. 2023. Mucormicosis diseminada. Neurorecordings. <https://doi.org/10.26429/nr-6444>
- 9 **Artículo científico.** Massons M; Doncel-Moriano A. 2023. Síndrome cerebeloso secundario a encefalopatía inducida por metronidazol. Neurorecordings. <https://doi.org/10.26429/nr-6572>
- 10 **Artículo científico.** Doncel-Moriano A; Esteller D. 2023. Síndrome de hiperperfusión cerebral tras stenting de estenosis carotídea r dica. Neurorecordings.
- 11 **Artículo científico.** Doncel-Moriano A; Espigol G; René A. 2023. Teaching NeuroImage: Bilateral Internal Carotid Artery Stenosis Due to Aggressive Giant Cell Arteritis. Neurology. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000206823>
- 12 **Artículo científico.** Doncel-Moriano A; Esteller D. 2023. Uso de DWI, ADC y T2/FLAIR en estatus epiléptico. Neurorecordings.
- 13 **Artículo científico.** Doncel-Moriano A; Esteller D. 2022. "Signo del corazón" en ictus de arteria espinal anterior. Neurorecordings. <https://doi.org/10.26429/nr-6164>
- 14 **Artículo científico.** Doncel-Moriano A; Esteller D. 2022. Agenesia de arteria carótida interna izquierda. Neurorecordings. <https://doi.org/10.26429/nr-6255>
- 15 **Artículo científico.** Doncel-Moriano A; Esteller D. 2022. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible inducido por trazodona. Neurorecordings. <https://doi.org/10.26429/nr-6342>
- 16 **Artículo científico.** D. Esteller; A. Doncel-Moriano; M. Claro; L. Tard n; J. Navarro-Otano; E. Martínez-Hernández; M. Suárez-Lledó; A. Alejaldre. 2022. Neuropatía múltiple como manifestación clínica de una recidiva de leucemia. Revista neurología. <https://doi.org/10.33588/rn.7504.2021367>
- 17 **Artículo científico.** Doncel-Moriano, A; Esteller, D. 2022. Neuropatía súbita del VIII par craneal como forma de presentación de una vasculitis primaria del sistema nervioso central. Neurorecordings. <https://doi.org/10.26429/nr-6069>
- 18 **Artículo científico.** Esteller, D; Doncel-Moriano, A; Martínez-Anda, JJ; Cervera, R; Llull, L; Combalia, A. 2022. Recurrent Cervical Subdural Bleeding Because of Atlantoaxial Instability in a Patient with Rheumatoid Arthritis. JBJS CASE CONNECTOR. 12-2, pp.2-5. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.21.00671>
- 19 **Artículo científico.** Doncel-Moriano, A; Esteller, D. 2021. Recidiva tardía de un linfoma primario del sistema nervioso central. Neurorecordings. 3-4. <https://doi.org/10.26429/nr-5914>
- 20 **Artículo científico.** Esteller, D; Doncel-Moriano, A. 2021. Síndrome medular secundario a metástasis miliares de carcinoma pulmonar de células pequeñas. Neurorecordings. 3-4, pp.22-23. <https://doi.org/10.26429/nr-5999>

- 21 **Artículo científico.** Esteller, D; Doncel-Moriano, A. 2020. Epilepsia farmacorresistente secundaria a síndrome de doble córtex. *Neurorecordings*. <https://doi.org/10.26429/nr-5942>
- 22 **Artículo científico.** Bodro, Marta; Compta, Yaroslau; Llanos, Laura; et al; Hosp Clin Neuro-COVID-19 Grp; (5/19) Doncel-Moriano, Antonio. 2020. Increased CSF levels of IL-1 beta, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. *Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 7. ISSN 2332-7812. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000821>

C.2. Congresos

- 1 Factores determinantes de circulación colateral estimada mediante software automatizado de TC perfusión en el ictus de arteria cerebral media. LXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2024. España.
- 2 Futilidad del tratamiento endovascular en el ictus isquémico por oclusión de T carotídea: un estudio multicéntrico. LXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2024. España.
- 3 Ictus hemodinámico por estenosis intracraneal tardía post-trombectomía mecánica. LXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2024. España.
- 4 Lesiones cerebrales no isquémicas captantes de contraste en resonancia magnética como hallazgo tras stenting de estenosis arterial intracraneal. LXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2024. España.
- 5 Predicción de Transformación Hemorrágica tras tratamiento endovascular en el ictus de ACM: Escala ANGEL. LXXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2024. España.
- 6 Computed tomography perfusion as an early predictor of malignant cerebral infarction. 10th European Stroke Organisation Conference – ESOC 2024. European Stroke Organisation. 2024. Suiza.
- 7 Emergent carotid artery stenting during endovascular treatment in patients with acute ischaemic stroke. 10th European Stroke Organisation Conference – ESOC 2024. European Stroke Organisation. 2024. Suiza.
- 8 Hiperactividad simpática paroxística tras hemorragia ventricular, identificación y tratamiento en una unidad de ictus. LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2023. España.
- 9 Linfoma intravascular restringido al SNC: un reto diagnóstico. LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2023. España.
- 10 Oftalmopatía isquémica compresiva secundaria a cirugía de raquis en decúbito prono. LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Sociedad Española de Neurología. 2023. España.
- 11 Atypical cervical spinal cord infarction caused by transient hypoperfusion. 9th Congress of the European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2023. Hungría.
- 12 Cerebral Amyloid Angiopathy Related Inflammation (CAARI) in Down Syndrome. 9th Congress of the European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2023. Hungría.
- 13 Intravascular lymphoma restricted to central nervous system: a diagnostic challenge. 9th European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2023. Hungría.
- 14 MELAS Syndrome Neuroimaging: Perfusion CT at a stroke-like episode. 8th Congress of the European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2022. Austria.
- 15 Doncel-Moriano, A; Pérez, V; Massons, M; Esteller, D; Rodríguez, A; Urra, X. Difusión negativa tras reperusión, ¿es posible? Reporte de dos casos y revisión de la literatura. LXXIII Reunión anual de la SEN. Sociedad Española de Neurología. 2021. España.
- 16 Doncel-Moriano A; Esteller D; Sarto J; Cabrera JM; Fonseca EG; Llufríu S; Amaro S. Neuropatía súbita del VIII par craneal como forma de presentación de una vasculitis primaria del sistema nervioso central. LXXIII Reunión anual de la SEN. Sociedad Española de Neurología. 2021. España.
- 17 Esteller D; Doncel-Moriano A; Claro M; Tardón L; Navarro-Otano J; Martínez-Hernández E; Alejandre A. Isolated multineuritis as clinical manifestation of leukemia relapse. 16th International Congress on Neuromuscular Diseases. World federation of neurology. 2021.

- 18** Doncel-Moriano A; Esteller D; Llansó L; Amaro S. Arteriopatía focal vertebrobasilar progresiva como forma de presentación de un linfoma intravascular. LXXII Reunión anual de la SEN. Sociedad Española de Neurología. 2020.
- 19** Doncel-Moriano A; Ruiz-García R; Esteller D; Llansó L; Saiz A; Dalmau J; Graus F; Martínez-Hernández E. Diagnóstico de la encefalitis anti-receptor GABAb: advertencias sobre la detección de anticuerpos. LXXI Reunión anual de la SEN. Sociedad Española de Neurología. 2019. España.
- 20** Doncel-Moriano A; Munteis E; Esteller D; Llansó L; Amaro S. Ictus isquémico en contexto de síndrome hipereosinofílico: serie de dos casos. LXXI Reunión anual de la SEN. Sociedad Española de Neurología. 2019. España.
- 21** F.J. Vélchez-López; A. Doncel-Moriano; J. Tamayo-Serrato; A. Montero-Galván; M.Á. Bailén-García; M. Aguilar-Diosdado. Results of Nutritional Screening (Conut) Implementation in Non-Critically Ill Inpatients in a Third Level Hospital. 39th ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism.. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. 2017. Holanda.

Fecha del CVA	17/11/2024
---------------	------------

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre	MARTA		
Apellidos	Oses OSES LARA		
Sexo	Mujer	Fecha de Nacimiento	18/06/1989
DNI/NIE/Pasaporte	02293399T		
URL Web			
Dirección Email	marta.oses.lara@gmail.com		
Open Researcher and Contributor ID (ORCID)	0009-0005-5012-5009		

A.1. Situación profesional actual

Puesto	Medico Adjunto		
Fecha inicio	2018		
Organismo / Institución	Fundación Jiménez Díaz		
Departamento / Centro	Neurología / Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz		
País		Teléfono	
Palabras clave			

A.2. Situación profesional anterior (incluye interrupciones en la carrera investigadora - indicar meses totales, según texto convocatoria-)

Periodo	Puesto / Institución / País
2013 - 2013	Colaboradora Docente / Universidad Complutense de Madrid

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Curso Experto Universitario en Neurosonología.	Universidad de Murcia.	2020
Máster en Medicina	Universidad Complutense de Madrid / España	2013
Graduado o Graduada en Medicina	Universidad Complutense de Madrid	2013
Programa Oficial de Doctorado en Neurociencias	Universidad Autónoma de Madrid / España	

Parte B. RESUMEN DEL CV

Concluí mis estudios de Grado y Máster en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en 2013 y actualmente soy médico residente de Neurología, en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HUFJD), con especial interés en la Neurología Vascular (NV), la Neuroinmunología (NI) y la patología Neurodegenerativa. Finalizaré mi periodo de Formación Sanitaria Especializada (FSE) en Mayo 2018.

Desde los primeros años de formación universitaria en la UCM me integré en como alumna interna del departamento de Farmacología (Unidad de Investigación Neurovascular, UIN) donde profundicé en los modelos animales de isquemia cerebral y en las técnicas básicas de procesamiento de tejido cerebral y microscopía, recibiendo varias becas de investigación dirigidas a estudiantes de medicina, que concluyó en la realización de mi trabajo fin de máster "Inmunidad innata e ictus: función del receptor Toll-Like 4 como regulador de la neurogénesis" dirigido por los profesores Lizasoain y Moro, con la calificación de Matrícula de Honor.

Durante mi FSE he desarrollado una trayectoria clínica, investigadora y docente, participando de forma activa en toda la actividad asistencial y académica del HUFJD, colaborando en varios proyectos de investigación clínica multicéntricos en el campo de la NI y la Epilepsia. He participado en congresos nacionales y europeos de Neurología, donde he sido primera autora y colaboradora de un total de 34 comunicaciones orales y poster. He redactado 1 artículo

científico clínico como primera autora en el ámbito de la NV clínica y he colaborado en la redacción de otro en NV experimental. He participado en la redacción de 1 capítulo de un libro de neurociencia traslacional y en 5 capítulos de libros de casos clínicos de NV, siendo finalista en una ocasión y recibiendo el primer premio en otra. He cursado más de 40 talleres, seminarios y cursos de formación académica de diversos campos de la Neurología.

He recibido capacitación en diversas técnicas diagnósticas: Doppler transcraneal y duplex de troncos supraaórticos, video electroencefalograma, tratamiento con toxina botulínica en cefaleas y distonías.

Desde el pregrado he sido colaboradora docente en los programas ECOE y programa de mentorías para estudiantes Medicina de la UCM y posteriormente en la Universidad Autónoma. He sido representante de estudiantes en Junta de Facultad y representante de residentes en la Comisión de Docencia.

He realizado dos estancias clínicas e investigadores en dos centros de excelencia: NV (Unidad de Ictus del Hospital Germans Trias i Pujol Badalona, Dr. Dávalos, director del estudio REVASCAT) y NI (Hospital Clínic Barcelona, Dres Graus y Dalmau, referencia mundial en NI), recibiendo para ello la beca “Astrolabio” para Médicos Residentes estrella coordinada desde el HUFJD.

Desde 2016 soy miembro cofundadora de la asociación EOCO (Each One Counts Organization), formada por personal sanitario con interés en la cooperación internacional, actualmente estamos realizando proyectos de neurocooperación en Camerún y Liberia, orientada hacia la atención de pacientes con discapacidad y enfermedades neurológicas. Me encargo actualmente de coordinar el proyecto de apadrinamiento de niños con discapacidad.

Desde 2018, soy neuróloga adjunta en el Servicio de Neurología del HU Fundación Jiménez Díaz, donde atiendo a pacientes con enfermedad cerebrovascular y realizo mi actividad clínica en la Unidad de Ictus, la consulta de Enfermedad Cerebrovascular, la consulta de Doppler y la Clínica de AIT. Tengo un papel activo a nivel docente e investigador, participando en diversas formaciones, talleres y actividad científica con los neurólogos residentes del servicio, ya que desde 2021 soy tutora acreditada de médicos en formación.

Actualmente estoy realizando mis estudios de doctorado (Programa de Doctorado en Neurociencias, UAM) bajo la dirección de la Dra. García Torres (HU FJD) y la Dra. García-Culebras (UCM, CNIC), acerca de poblaciones monocitarias en el ictus isquémico.

Fecha del CVA	24/03/2025
---------------	------------

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Carmen		
Apellidos *	Nieto Vaquero		
Sexo *	Mujer	Fecha de Nacimiento *	20/02/1999
DNI/NIE/Pasaporte *	54267073E	Teléfono *	
URL Web	https://www.linkedin.com/in/carmen-nieto-vaquero-11b549240		
Dirección Email	carmennieto1999@gmail.com		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *		
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	Investigadora predoctoral		
Fecha inicio	2023		
Organismo / Institución	FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III		
Departamento / Centro	Fisiopatología Neurovascular / FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III		
País		Teléfono	
Palabras clave			

A.2. Situación profesional anterior

Periodo	Puesto / Institución / País
2022 - 2023	Investigadora en prácticas/formación / FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III
2021 - 2022	Estudiante en prácticas Beca CNIC-ACCIONA / FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III
2021 - 2021	Estudiante Beca CICERONE / FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III
2020 - 2021	Estudiante en prácticas Trabajo Fin de Grado / FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Programa Oficial de Doctorado en Investigación Biomédica	Universidad Complutense de Madrid	2026
Master en Bioestadística y Bioinformática	Centro Europeo de Masters y Posgrados	2024
Máster Investigación en Medicina Traslacional	Universidad Complutense de Madrid	2022
Graduado o Graduada en Biología	Universidad Autónoma de Madrid	2021

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.** Sánchez-Puebla; de Hoz R; Salobrar-García E; et al; Ramiírez JM. 2024. Age-Related Retinal Layer Thickness Changes Measured by OCT in APPNL-F/NL-F Mice: Implications for Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences.
- 2 **Artículo científico.** Sánchez-Puebla; López-Cuenca I; Salobrar-García E; et al; Ramiírez JM. 2024. Retinal Vascular and Structural Changes in the Murine Alzheimer's APPNL-F/NL-F Model from 6 to 20 Months. Biomolecules.
- 3 **Revisión bibliográfica.** Granados-Martínez C; Alfageme-López N; Navarro-Oviedo M; et al; Pradillo JM. 2024. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Stroke: Current Knowledge and Future Directions. Biomedicines.
- 4 **Revisión bibliográfica.** Cuartero MI; García-Culebras A; Nieto-Vaquero C; Fraga E; Torres-López C; Pradillo J; Lizasoain I; Moro MA. 2023. The role of gut microbiota in cerebrovascular disease and related dementia. British Journal of Pharmacology.

C.2. Congresos

- 1 Nieto-Vaquero C.; Cuartero MI.; García-Culebras A.; et al; Moro MA.. Identification of novel prognostic biomarkers for the functional and cognitive status of ischemic stroke patients. 11th European Stroke Organization Conference. European Stroke Organization. 2025. Participativo - Póster. Congreso.
- 2 Nieto-Vaquero C. El receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) promueve el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer a través de la modulación microglial.. II Jornadas de Investigación Junior i+12. Hospital Universitario 12 de Octubre. 2024. Participativo - Ponencia oral (comunicación oral). Congreso.
- 3 Nieto-Vaquero C.. Aryl Hydrocarbon Receptor Promotes Alzheimer's Disease Development and Progression Through Microglial Modulation.. 6th International AHR Meeting. Leibniz-Institut für umwelt- medizinische Forschung GmbH. 2024. Participativo - Ponencia oral (comunicación oral). Congreso.
- 4 Nieto-Vaquero C; Cuartero MI; Garcia-Culebras A; Semerano A; Sacristan S; Moro MA. AhR Deletion Reduces Amyloid Plaque Accumulation and Axonal Dystrophy in the APPNL-F Knock-in Alzheimer's Mouse Model. 11th IBRO World Congress of Neuroscience.. IBRO. 2023. Participativo - Póster. Congreso.
- 5 Nieto-Vaquero Carmen. AhR Deletion Reduces Amyloid Plaque Accumulation in the APP NL-F Knock-in Alzheimer's Mouse Model. Brain & Brain PET 2022. International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism (ISCBFM). 2022. Reino Unido. Participativo - Póster. Congreso.
- 6 Nieto-Vaquero Carmen. AhR Deletion Reduces Amyloid Plaque Accumulation and Axonal Dystrophy in the APPNL-F Knock-in Alzheimer's Mouse Model. 19th National Meeting of the Spanish Society of Neuroscience (SENC 2021). Spanish Society of Neuroscience. 2021. España. Participativo - Póster. Congreso.

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 **Proyecto.** Dissecting the role of brain perivascular spaces and glymphatic clearance in vascular-driven dementia (SAPIENCE) PID2022-140616OB-I00. María Ángeles Moro Sánchez. (FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III). 2023-2026. 487.500 €.
- 2 **Proyecto.** Stroke-Immune Mediated Pathways and Cognitive Trajectory (StrokeIMPACT). María Ángeles Moro Sánchez. (FUNDACION CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CARDIOVASCULARES CARLOS III). Desde 2019.

Fecha del CVA	11/03/2025
---------------	------------

Parte A. DATOS PERSONALES

Nombre *	Juan		
Apellidos *	Álvarez-Cienfuegos Rodríguez		
Sexo *	Hombre	Fecha de Nacimiento *	03/09/1988
DNI/NIE/Pasaporte *	71663601V	Teléfono *	(0034) 634575219
URL Web			
Dirección Email	juanalvarezcienfuegos@gmail.com		
Identificador científico	Open Researcher and Contributor ID (ORCID) *	0000-0003-1604-2179	
	Researcher ID		
	Scopus Author ID		

* Obligatorio

A.1. Situación profesional actual

Puesto	FEA Neurología Unidad de Ictus		
Fecha inicio	2021		
Organismo / Institución	Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta		
Departamento / Centro	Sección de Neurovascular/Servicio de Neurología / Instituto Catalán de la Salud		
País		Teléfono	
Palabras clave			

A.2. Situación profesional anterior

Periodo	Puesto / Institución / País
2020 - 2020	FEA Neurología / Complejo Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
2016 - 2020	MIR Neurología / Complejo Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

A.3. Formación académica

Grado/Master/Tesis	Universidad / País	Año
Máster Universitario en Dirección y Gestión Sanitaria	Universidad Internacional de La Rioja	2023
Experto en Neurosonología	Universidad de Almería	2020
Máster Propio en Epilepsia	Universidad de Murcia	2020
Certificado de Especialización en Trastornos del Movimiento	Universitat Oberta de Catalunya	2020
Experto en Estadística Aplicada a las Ciencias de la Salud	Universidad Nacional de Educación a Distancia	2018
Licenciado en Medicina	Universidad de Oviedo	2013

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM

Neurólogo con interés en el campo del ictus y la neurosonología (acreditado por la SEN y SEC - ecocardiografía).

Profesor responsable de la asignatura "Patología en Neurología" en la Facultad de Fisioterapia de la Universidad de Girona (UdG)

Estudiante de Doctorado en el Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina y Salud.

Título de Tesis Doctoral "Implicaciones Clínicas de los NETs en Pacientes con Ictus Isquémico"

Actividad en ensayos clínicos y diferentes estudios

Investigador Principal del centro en Ensayos Clínicos

- A randomized trial on Hemodynamic Optimization of cerebral Perfusion after Endovascular therapy in patients with acute ischemic stroke (**HOPE study**)

- Optimal Detection of Atrial Fibrillation in Transient Ischemic Attack (**ODEA-TIA**)

Investigador Principal en Otros Estudios

- Carotid Free Floating Thrombus Management: A Multicentre Observational Study (**FLOAT-CS**)

- Estudio de validación del protocolo de ecocardiografía focalizada en ictus (**S-FOCUS ESNCH**)

- Registro de pacientes con Carotid Web e Ictus. Estudio clínico y genético

- Análisis del tratamiento de los pacientes con ictus isquémico por oclusión aislada de arteria cerebral posterior. Estudio Multicéntrico.

Investigador Colaborador del Centro en ensayos clínicos

- Estudio aleatorizado, multicéntrico y multinacional, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, con grupos paralelos, de dosis única y diseño adaptativo para evaluar la eficacia y seguridad del glenzocimab utilizado como tratamiento complementario al tratamiento habitual en las 4,5 horas siguientes a un ictus isquémico agudo (**ACTISAVE**)

- Ensayo clínica aleatorizado multicéntrico para valorar la eficacia y seguridad de tirofiban versus aspirina intravenosa en pacientes con ictus isquémico agudo secundario a lesión en tándem sometidos a terapia de recanalización mediante tratamiento endovascular (**ATILA**)

- Estudio de fase 2b multicéntrico operativamente sin interrupciones, doble ciego, de búsqueda de dosis, controlado con placebo, aleatorizado y con grupos paralelos, para evaluar la eficacia y la seguridad de BIIB131 intravenoso en participantes con ictus isquémico entre 4,5 y 24 horas después de la última vez que se vio bien al participante.

- Optimización química de la embolectomía cerebral en pacientes con ictus isquémico agudo tratados con trombectomía mecánica 2 (**CHOICE2**) **Promotor:** Fundació Clínic per a la recerca biomèdica.

- Endovascular therapy plus best medical treatment (BMT) versus BMT alone for medium vessel occlusion stroke - a pragmatic, international, multicentre randomized trial (**DISTAL**).

- Estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos controlado con placebo para demostrar la eficacia i seguridad de Milvexian, un inhibidor oral del factor XIa, para la prevención del accidente cerebrovascular después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo o un ictus isquémico transitorio de alto riesgo (**LIBREXIA**).

- A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of multiple doses of LT3001 Drug Product in Subjects with acute ischemic stroke (**BRIGHT**)

- Ensayo fase III multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de grupos paralelos y determinado por eventos, del inhibidor oral del FXIa -asundexian (BAY 2433334)- para la prevención de ictus isquémicos en pacientes de ambos sexos mayores de edad, tras un ictus isquémico no cardioembólico agudo o AIT de alto riesgo (**OCEANIC STROKE**)

- A phase 2b multinational, randomized, double-blind study to investigate the efficacy and safety of redasemtide (S-005151) compared with placebo in adult participants with acute ischemic stroke who are not eligible for tissue plasminogen activator on thrombectomy.

- Estudio basado en registro, enmascarado, controlado con placebo, aleatorizado, piloto de ApToll para el tratamiento de pacientes con ictus isquémico agudo a nivel pre-hospitalario, utilizando la escala RACE (**RACETOLL**)

Investigador Colaborador del Centro en otros estudios

- Statins Use In intracerebral hemorrhage patients (**SATURN**)

- Stent APERIO y catéter de aspiración Q utilizados de forma conjunta para el tratamiento del ictus isquémico agudo (**AQUAS**)

- Implementation of high value stroke care program (**HARMONICS**)

- Millipede Aspiration for revascularization in Stroke study (**MARSS**)

- The pivotal Study of rapidpulse TM aspiration system as frontline approach for patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusions.

- Somatosensory evoked potentials (SEP) monitoring in patients with acute ischemic stroke (AIS) and large anterior vessel occlusion (LVO) undergoing endovascular thrombectomy (EVT). A clinical validation of the Brain20 medical device. **PROMISE20**

- Estudio retrospectivo multicéntrico de un brazo para confirmar la seguridad y la eficacia de ANA 5F Advanced Neurovascular Access, combinado con un stent retriever en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo (**ANAIS**)

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**. 2024. A Randomized Trial on Hemodynamic Optimization of Cerebral Perfusion after Successful Endovascular Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke (HOPE). Cerebrovascular Diseases. Karger.
- 2 **Artículo científico**. 2023. Snake-Fang Sign on Carotid Ultrasonography: A Source of Free-Floating Thrombus and Embolic Stroke. American Heart Association Journal Stroke.
- 3 **Artículo científico**. 2023. Hypomagnesemia, a Rare Cause of Reversible Ataxia. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. Ubiquity Press.

- 4 **Artículo científico.** 2022. General anesthesia versus conscious sedation during endovascular treatment in posterior circulation large vessel occlusion: A systematic review and meta-analysis. European Stroke Journal. SAGE.
- 5 **Artículo científico.** 2022. Progressive Lacunar Strokes: A Predictive Score. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. Elsevier.
- 6 **Capítulo de libro.** 2018. Contra Todo Pronóstico. VII Concurso de casos clínicos de Unidades de Ictus para residentes de Neurología 2018. LUZAN.
- 7 **Capítulo de libro.** 2017. Triple Terapia: Otro dilema en anticoagulación. VI Concurso de casos clínicos de Unidades de Ictus para residentes de Neurología 2018. LUZAN.
- 8 **Capítulo de libro.** 2017. La duda metódica como herramienta diagnóstica: Hematoma epidural cervical que debuta con clínica de ictus isquémico. V Concurso de casos clínicos de Unidades de Ictus para residentes de Neurología 2018. LUZAN.

C.2. Congresos

- 1 Ictus Cerebeloso: Más allá de los síntomas motores. LXXVI REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2024. España.
- 2 Angiopatia amiloide cerebral iatrogénica tras procedimiento neuroquirúrgico. LXXV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2023. España.
- 3 MicroRNAs como potenciales biomarcadores de placa vulnerable: estudio de cribado y selección de controles endógenos para la validación. LXXV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2023. España.
- 4 Síndrome hipereosinofílico como etiología inhabitual de ictus isquémicos agudos bihemisféricos. LXXV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2023. España.
- 5 Stent y endarterectomía como alternativa al tratamiento médico en pacientes con ictus secundario a web carotídeo sintomático. XXV REUNIÓN ANUAL DE la Sociedad Canaria de Neurología. Sociedad Canaria de Neurología. 2023. España.
- 6 Trombos Carotídeos Flotantes: Manejo de lo infradiagnosticado. LXXIV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2022. España.
- 7 Carotid Free-Floating Thrombus: how to manage the underdiagnosed. 26th Conference of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH 2022). European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. 2022. Portugal.
- 8 THE CONTROVERSY OF MOBILE CAROTID PLAQUE. 26th Conference of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (ESNCH 2022). European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. 2022. Portugal.
- 9 Detección de fibrilación auricular mediante monitorización cardíaca durante 24 horas vs 72 horas tras ictus isquémico agudo o accidente isquémico transitorio. LXXIII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2021. España.
- 10 Diferencias entre trombectomía mecánica de rescate y primaria en el ictus isquémico agudo por oclusión de la arteria basilar. LXXIII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2021. España.
- 11 Influencia del deterioro precoz, la edad y el número de territorios afectados en el pronóstico del ictus maligno craniectomizado. LXXIII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2021. España.
- 12 Trombectomía mecánica primaria o de rescate en función de la etiología del ictus isquémico en las primeras 4,5 horas. LXXII REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2020. España.
- 13 Impact of the disease on Quality Of Life in patients diagnosed of Spinal Muscular Atrophy. 6th Congress of the European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2020.
- 14 Objective and Subjective impact of Nusinersen in Spinal Muscular Atrophy. 6th Congress of the European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2020.

- 15 Factores pronósticos de la craniectomía descompresiva en el ictus isquémico maligno de la arteria cerebral media: edad y número de territorios afectados. LXXI REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2019. España.
- 16 Craniectomía descompresiva precoz en el ictus isquémico maligno de arteria cerebral media: relación del pronóstico funcional con el timing quirúrgico. LXX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA. Sociedad Española de Neurología. 2018. España.
- 17 Differences in serum uric acid concentration between deep cerebral haemorrhages and amyloid angiopathy related cerebral haemorrhage. 4th Congress of the European Academy of Neurology. European Academy of Neurology. 2018.

C.3. Proyectos y Contratos

- 1 **Proyecto.** Red de Enfermedades Vasculares Cerebrales (RD24/0009/0006). Instituto de Salud Carlos III. Yolanda Silva Blas. (FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA). 01/01/2025-31/12/2027. 168.190 €.
- 2 **Proyecto.** CPP2021-008378 Clinical Trial to evaluate the administration of ApTOLL in ambulances and the neuroprotective effect in stroke patients (RACETOLL). FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA. Mikel Terceño Izaga. (FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA). 01/01/2023-31/12/2025. 373.230 €.
- 3 **Proyecto.** 2021 SGR 01608 Grup de Recerca Consolidar Reconegut per la Generalitat de Catalunya. AGENCIA DE GESTIO D'AJUTS UNIVERSITARIS I DE RECERCA. FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA. Yolanda Silva Blas. (FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA). 01/01/2022-30/06/2025.
- 4 **Proyecto.** HARMONICS_EITHEALTH-BP2022, HARMONICS: Implemenration of high value stroke care program (HARMONICS_EITHEALTH-BP2022). FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA. Yolanda Silva Blas. (FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA). 01/01/2022-31/12/2024. 136.652,7 €.
- 5 **Proyecto.** Red de Enfermedades Vasculares Cerebrales RD21/0006/0011. Instituto de Salud Carlos III. Yolanda Silva Blas. (FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO BIOMED DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA). 01/01/2022-31/12/2024. 199.180,3 €.



Jon Martín Prieto

Generado desde: Editor CVN de FECYT

Fecha del documento: 31/05/2024

v 1.4.3

339370e9f979ec99fff9ca065f3f09cb

Este fichero electrónico (PDF) contiene incrustada la tecnología CVN (CVN-XML). La tecnología CVN de este fichero permite exportar e importar los datos curriculares desde y hacia cualquier base de datos compatible. Listado de Bases de Datos adaptadas disponible en <http://cvn.fecyt.es/>

**Jon Martín Prieto**

Apellidos: **Martín Prieto**
Nombre: **Jon**
DNI: **72544373G**
Fecha de nacimiento: **04/09/1994**
Sexo: **Hombre**
País de nacimiento: **España**
C. Autón./Reg. de nacimiento: **País Vasco**
Provincia de contacto: **Vizcaya**
Ciudad de nacimiento: **Lasarte-Oria**
País de contacto: **España**
C. Autón./Reg. de contacto: **País Vasco**
Ciudad de contacto: **Bilbao**
Correo electrónico: **jonmartprie@gmail.com**
Teléfono móvil: **664156692**

Situación profesional actual

Entidad empleadora: Hospital de Cruces

Categoría profesional: Facultativo Especialista en Área

Fecha de inicio: 01/06/2023

Modalidad de contrato: Interino/a

Régimen de dedicación: Tiempo completo



Formación académica recibida

Titulación universitaria

Estudios de 1º y 2º ciclo, y antiguos ciclos (Licenciados, Diplomados, Ingenieros Superiores, Ingenieros Técnicos, Arquitectos)

Titulación universitaria: Titulado Superior

Nombre del título: Graduado o Graduada en Medicina

Entidad de titulación: Universidad del País Vasco **Tipo de entidad:** Universidad

Fecha de titulación: 01/05/2018

Formación sanitaria especializada

Título de la especialidad: Neurología

Entidad de titulación: Hospital de Cruces

Ciudad entidad titulación: Bilbao, España

Fecha de inicio-fin: 25/05/2019 - 25/05/2023

Tipo de entidad: Instituciones Sanitarias

Duración: 4 años

Conocimiento de idiomas

Idioma	Comprensión auditiva	Comprensión de lectura	Interacción oral	Expresión oral	Expresión escrita
Euskera	C1	C1	C1	C1	C1
Inglés	C1	C1	C1	C1	C1



Actividades científicas y tecnológicas

Producción científica

Publicaciones, documentos científicos y técnicos

- 1** Jon Martin Prieto. Carta al editor. Rapid cognitive decline associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: A case report. 37 - 2, pp. 151 - 152. Neurologia, 13/01/2021.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: Sí
- 2** Martin Prieto. Carta al editor. Pandysautonomia and alpha-1 adrenergic receptor autoantibodies: a cause or a consequence? A case report. 30 - 6, Clinical Autonomic Research, 12/12/2020.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: Sí

Trabajos presentados en congresos nacionales o internacionales

Título del trabajo: Recovery of language and domain general abilities during the first three months after anterior circulation stroke.
Nombre del congreso: European Stroke Organisation Conference (ESOC)
Autor de correspondencia: Sí
Ciudad de celebración: Basilea, Suiza
Fecha de celebración: 15/05/2024
Fecha de finalización: 17/05/2024
Entidad organizadora: ESO **Tipo de entidad:** Instituciones Sanitarias
Martin Prieto 1.

Otros méritos

Sociedades científicas y asociaciones profesionales

Nombre de la sociedad: Sociedad Española de Neurología