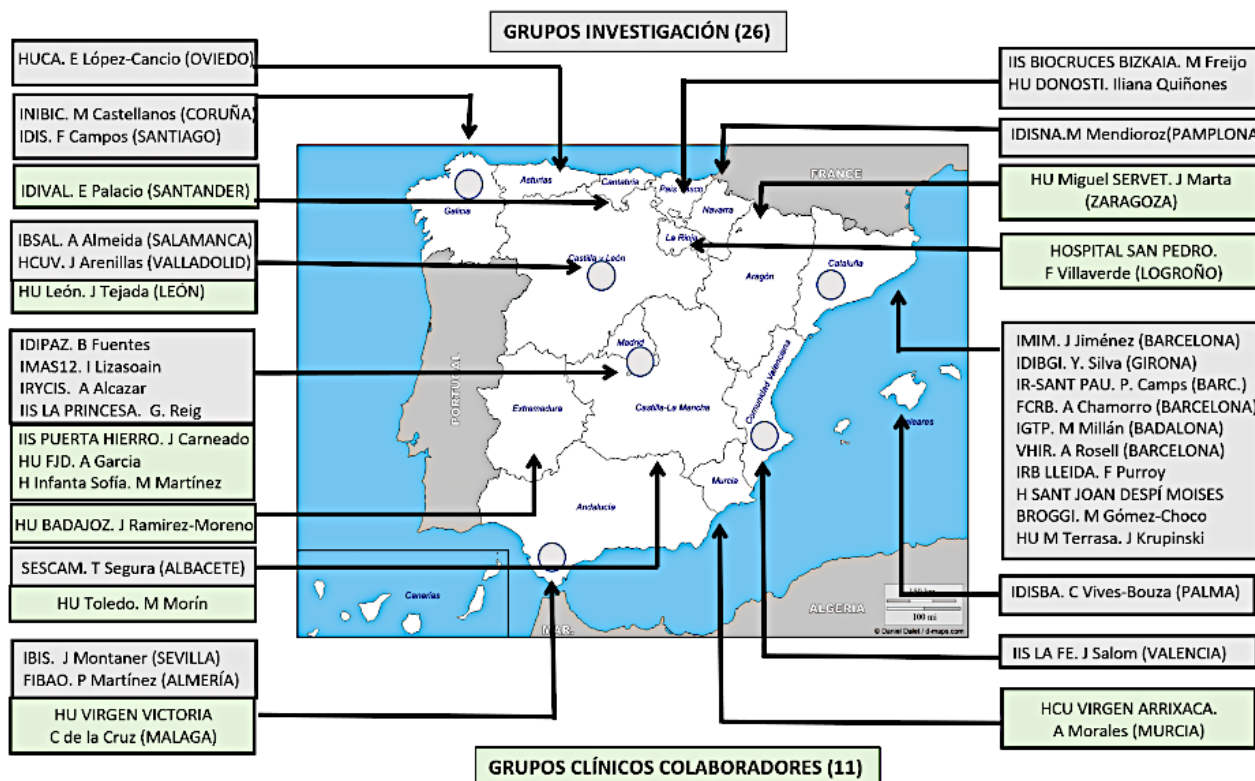


Estudio traslacional de los **M**ecanismos
del **I**ctus Mi**N**or en el **D**eterioro
cognitivo: integración clínica,
radiológica y proteómica (**MIND**)

Cristina Pereira Priego y Laia Llucià Carol

PROYECTOS COLABORATIVOS PARA INVESTIGADORES EMERGENTES

PROYECTOS COLABORATIVOS PARA INVESTIGADORES EMERGENTES



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

Dr. Antonio Dopico
López



Dra. Cristina Moreno
Loscertales



Dra. Cristina Pereira
Priego



Dra. Laia Lluçia Carol

Ictus Isquémico y Deterioro Cognitivo



ICTUS ISQUÉMICO



Una de las principales causas de **mortalidad** y **discapacidad**



Incremento estimado del **32%** para 2035

DETERIORO COGNITIVO POST-ICTUS (DCPI)



>40%

de los supervivientes



Funciones ejecutivas



Atención

IMPACTO CLÍNICO



Disminución de la **autonomía**



Reducción de la **calidad de vida**

IMPACTO ECONÓMICO

Hasta

600.000€

por paciente



Elevada carga para los **sistemas sanitarios**

Ictus Minor: un problema infravalorado

ICTUS MINOR



NIHSS ≤ 5



Lesión isquémica aguda

¿Benignidad?

>70%

A los 3 meses

DCPI IM

42,5

Deterioro clínicamente relevante
(MoCA < 26)

63%

Al alta

LIMITACIONES

ACTUALES



Infrarepresentado en ensayos clínicos

Percepción errónea de benignidad

Biomarcadores estudiados en **ictus moderados-graves**

Factores de riesgo no evaluados específicamente en IM

Hipótesis y Objetivo



NECESIDAD URGENTE: desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces

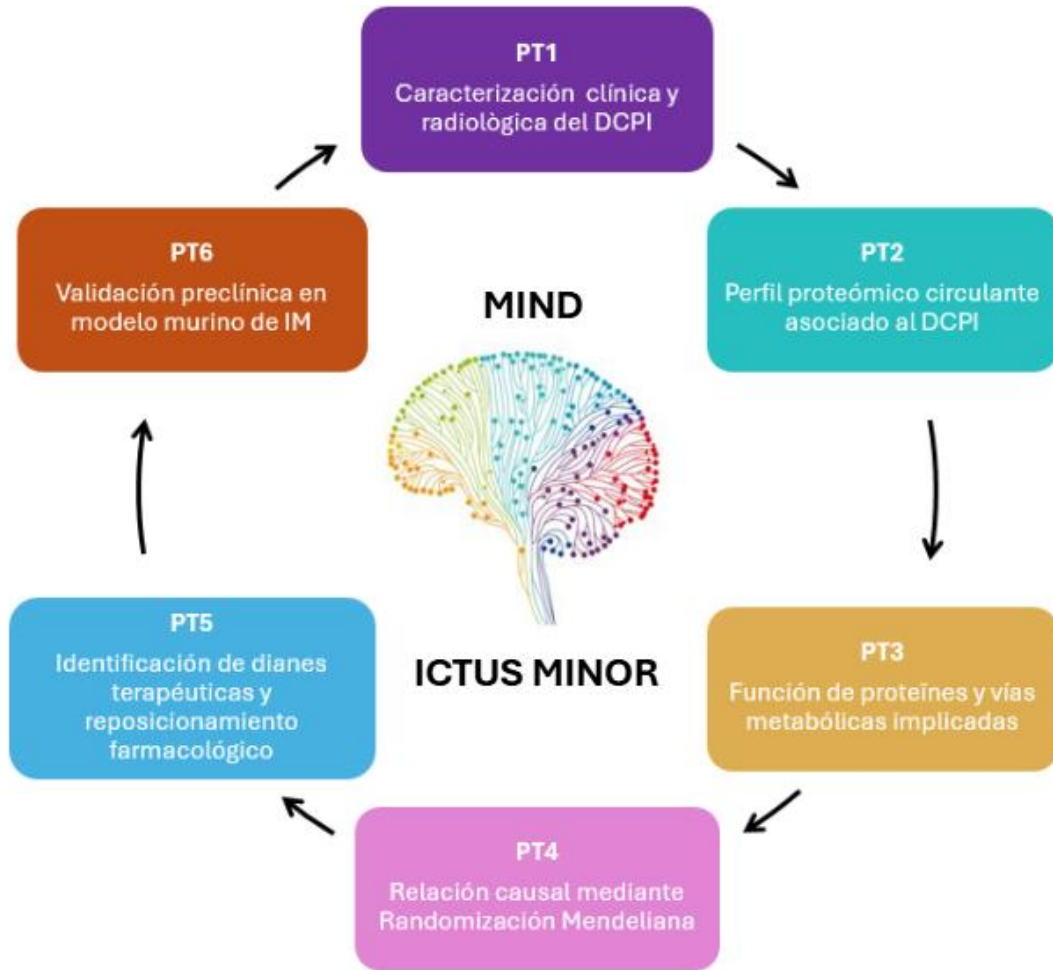


El **DCPI** en pacientes con **IM** se asocia a un **perfil específico** que puede ser utilizado para la **identificación precoz** de pacientes con **alto riesgo de deterioro cognitivo** a pesar de presentar una sintomatología clínica leve.



El estudio **MIND** tiene el objetivo de caracterizar las vías moleculares asociadas al **DCPI** en pacientes con **IM** e identificar potenciales **biomarcadores** clínicos, radiológicos o proteómicos para reducir el riesgo de DCPI.

Objetivos secundarios



1. Identificar las variables **clínicas y radiológicas** asociadas al **DCPI**

2. Evaluar la identificación de **biomarcadores proteómicos** circulantes asociados al DCPI en pacientes con IM

3. Caracterizar el perfil proteómico asociado al DCPI y las principales **vías moleculares** implicadas.

4. Evaluar la **relación causal** entre las proteínas identificadas y el DCPI mediante análisis de aleatorización mendeliana.

5. Explorar estrategias de **reposicionamiento farmacológico** para identificar fármacos ya existentes, utilizados en otras patologías, que tengan como diana las proteínas identificadas.

6. **Validar** el efecto terapéutico de los fármacos candidatos en un **modelo murino de IM**.

PT1

Caracterización clínica y radiológica del DCPI en pacientes con IM

COHORTES DE ESTUDIO



N= 210 pacientes con IM

PSICOICTUS

n=



100
2018-

2020



Hospital Universitari
Arnau de Vilanova Lleida



CEIm

ICTUSCOG

n=



210
2022-

2025*



Hospital Universitario
Miguel Servet

* Reclutamiento activo

CRITERIOS



IM (NIHSS ≤ 5)
Lesión isquémica aguda



Edad entre 18-85 años



mRS previo ≤ 3



Deterioro cognitivo o
demencia previos

VARIABLES ANALIZADAS

CLÍNICAS



Siociodemográficas



Factores de
riesgo vascular



Antecedentes
médicos

RADIOLÓGICAS



TAC



RMe

EVALUACIÓN DEL DCPI

MoCA



Momento agudo

Seguimiento al año

DCPI definido
como
MoCA < 24

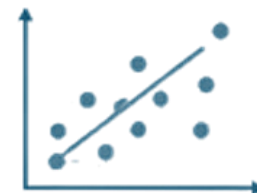
PSICOICTUS

- 17% DCPI en el momento agudo
- 25% DCPI al año de seguimiento

ICTUSCOG

- 37% DCPI en el momento agudo
- 23% DCPI al año de seguimiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y COMPARACIÓN



Modelos de regresión logística

Identificación **predictores** clínicos y radiológicos del DCPI en el momento agudo y al año de seguimiento

Comparación con estudios previos

Comparación con estudios en pacientes con ictus **moderados-graves** para evaluar si los mismos biomarcadores se replican en IM o no



PT2

Perfil proteómico circulante asociado al DCPI en pacientes con IM

MUESTRAS



Sangre periférica
momento agudo

N=
167

PSICOICTUS

n=
93

ICTUSCOG

n=
74



Hospital Universitari
Arnau de Vilanova Lleida



Hospital Universitario
Miguel Servet

ANÁLISIS PROTEÓMICO DIRIGIDO

Tecnología Multiplex: cuantificación simultánea de proteínas plasmáticas implicadas en neuroinflamación, disfunción endotelial, activación inmunitaria y daño renal

PANEL DE PROTEÍNAS

11

IL-6 IL-8 IL-18 IL-17A TNF- α
MMP-9 ICAM-1 MCP-1 HSPA4
MIP-1 α VCAM-1



BIOMARCADORES ADICIONALES

1. De analítica de urgencias (episodio agudo)



Fibrinógeno



Creatinina

2. De muestras almacenadas:

determinación laboratorio clínico HUAV



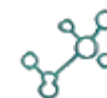
Ácido úrico



Proteína reactiva



Cistatina C



Homocisteína

INTEGRACIÓN EN
MODELOS PREDICTIVOS
(PT1)



Variables
clínicas



Variables
radiológicas



Biomarcadores
proteómicos



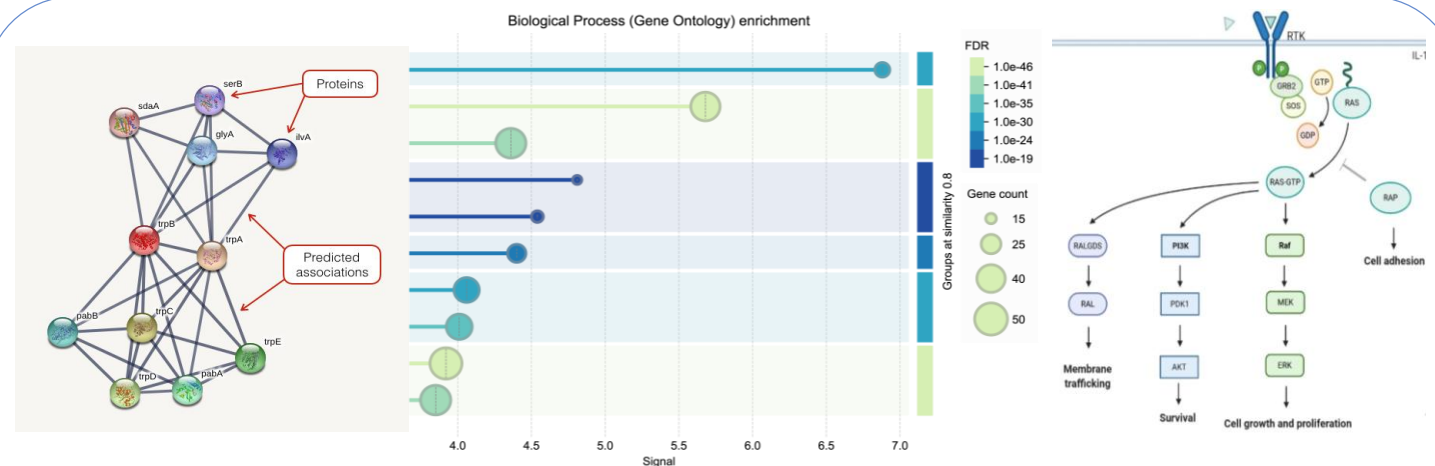
Evaluar si la
incorporación de
datos proteómicos
mejora el poder
predictivo para
identificar a
pacientes con IM con
alto riesgo de DCPI,
tanto en el momento
agudo como al año

PT3

Caracterización de las proteínas asociadas al DCPI y de las vías metabólicas implicadas

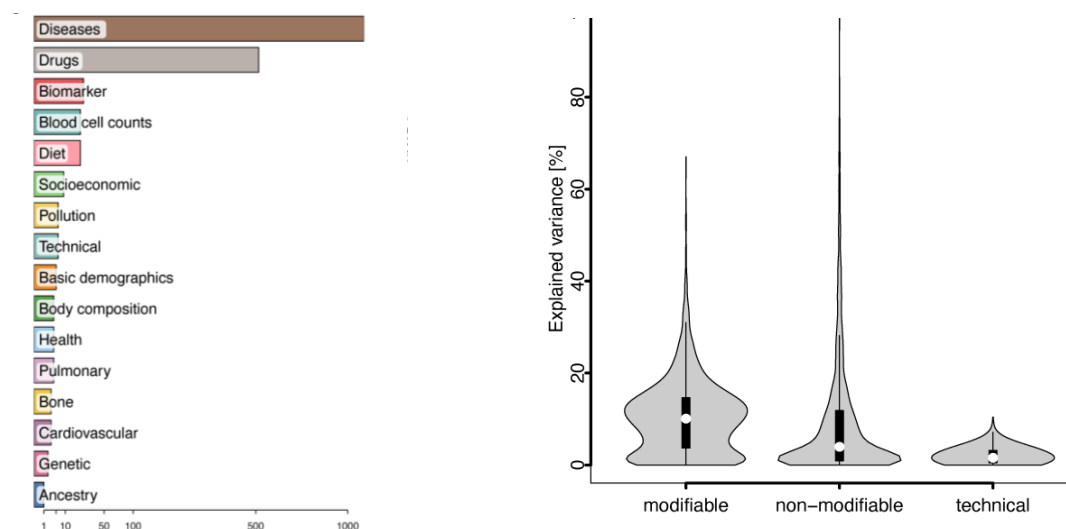
CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL

Identificar las vías moleculares en las que participan las proteínas diferencialmente expresadas en los pacientes con DCPI (***Over-Representation Analysis***; FDR $\leq 0,05$).

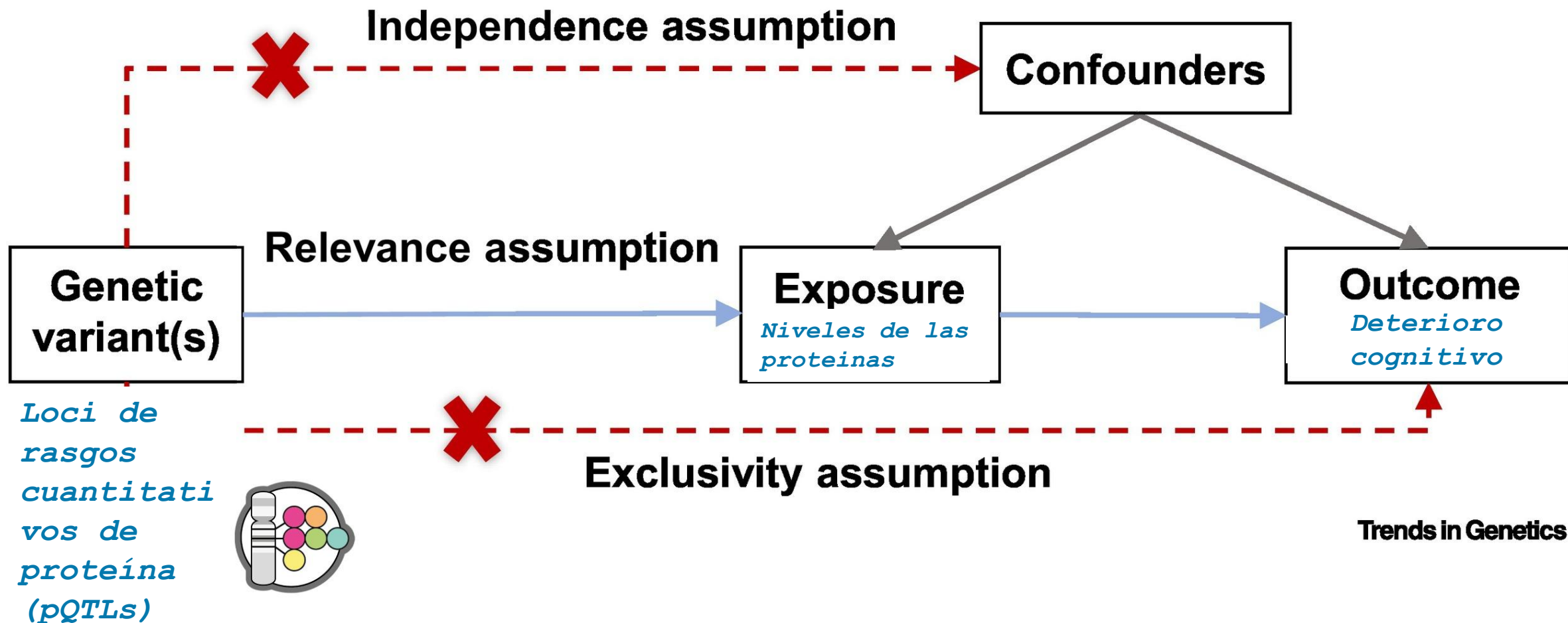


FACTORES DE VARIABILIDAD PORTEICA

Se evaluará la influencia de variables clínicas/demográficas sobre los niveles proteicos utilizando paquetes como ***variancePartition*** en R y ***Prodente*** que utiliza datos de 40.000 participantes del UK Biobank ($FDR \leq 0,05$ y odds ratio > 5).



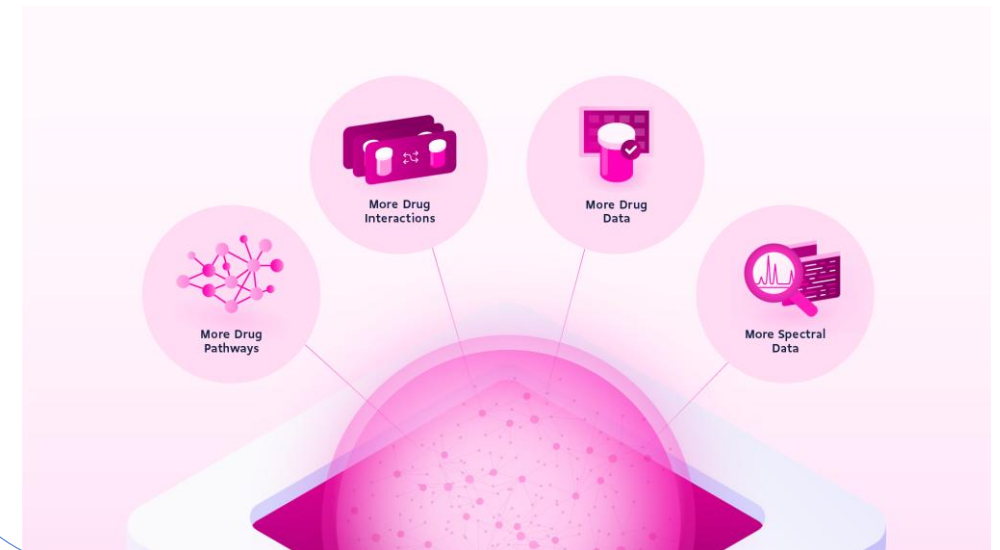
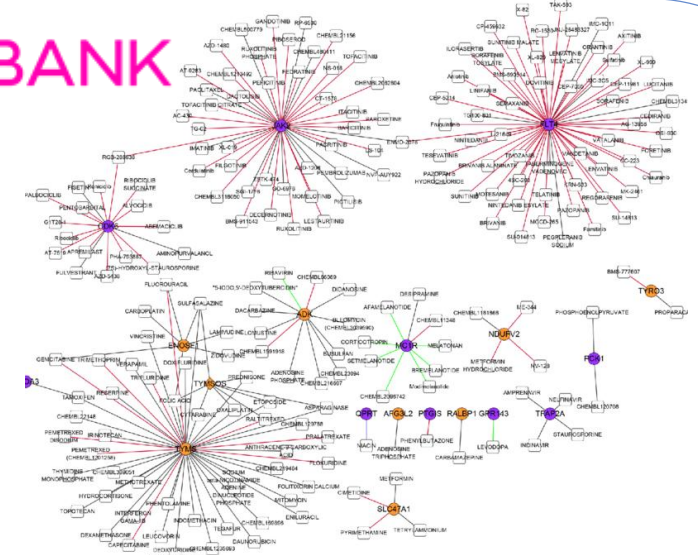
RANDOMIZACIÓN MENDELIANA



REPOSICIONAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se explorará si hay algún **fármaco** utilizado actualmente que tenga como diana las proteínas de interés consultando las principales bases de datos de fármacos más importantes, incluyendo DrugBank²⁶.

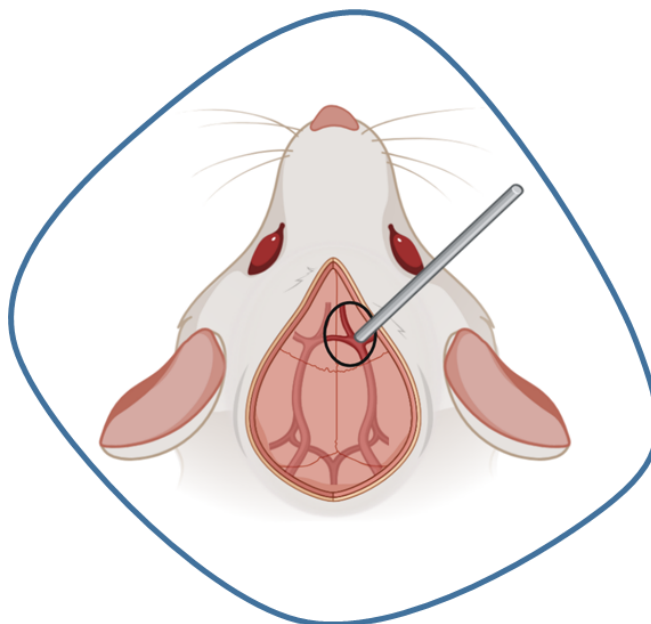
DRUGBANK



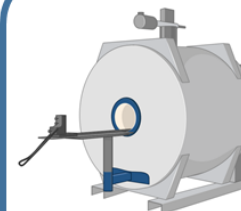
VALIDACIÓN PRECLÍNICA

Se realizará la puesta a punto de un **modelo murino de ictus menor**, con el fin de poder **evaluar** el efecto terapéutico de los **fármacos** identificados en el paquete de trabajo anterior.

Los outcomes primarios del estudio serán el **volumen de infarto** y el **deterioro cognitivo**. La evolución del daño isquémico se realizará a través de imagen por resonancia magnética, mientras que, para evaluar el deterioro cognitivo, se realizará una batería de test conductuales.



Oclusión de la arteria cerebral media



MRI

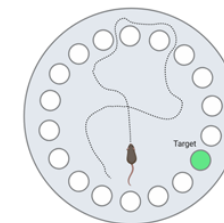
Análisis de imagen por resonancia magnética a 1, 3 y 7 días



Nest building



Open field



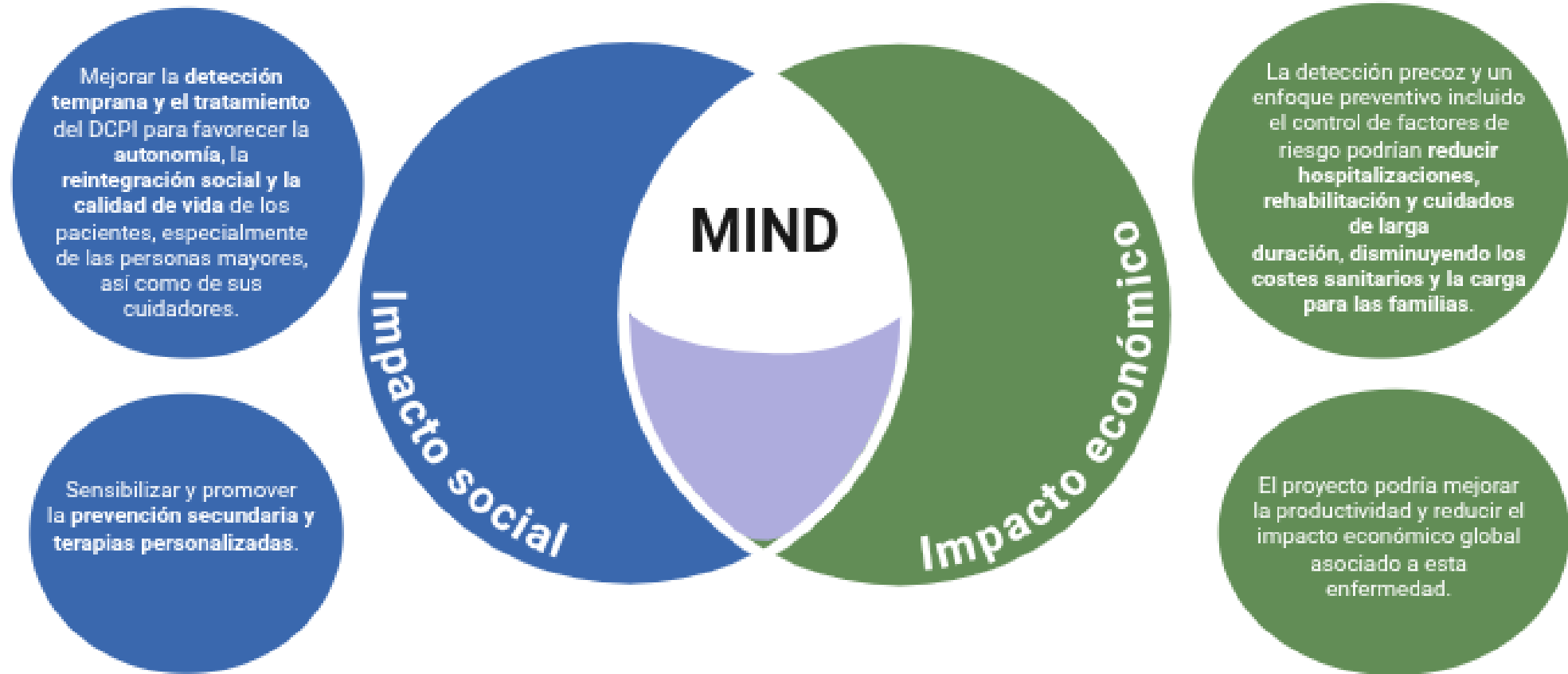
Barnes maze

Test funcionales previos a la cirugía y a 7 días

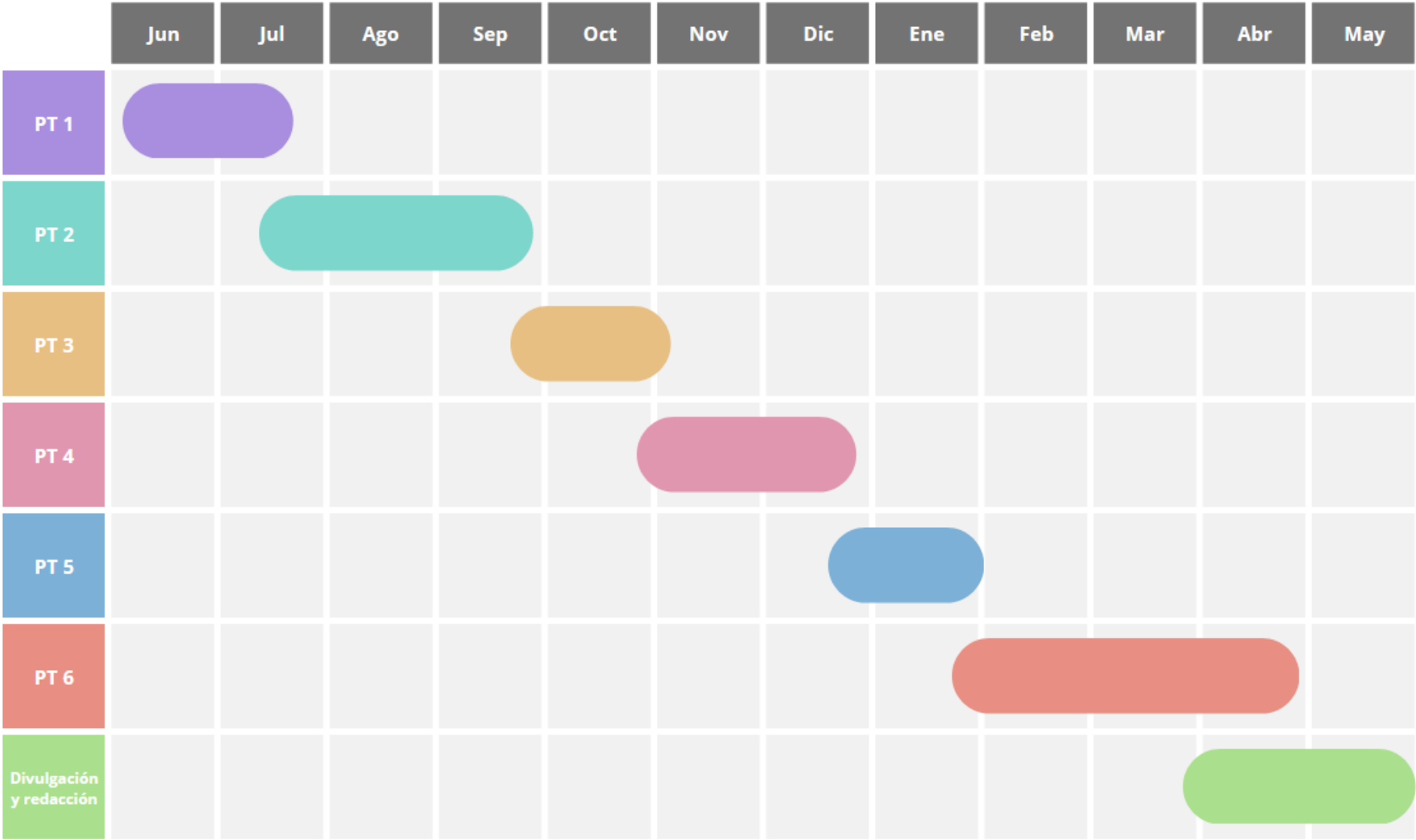


Fármaco, dosis y vía de administración determinados en el PT 5

Impacto previsto



Cronograma



Presupuesto



Paquete de trabajo 2	10.400 €
Envío de muestras	200
Análisis de muestras en laboratorio clínico	500
Análisis de muestras por Multiplex	9.700
Paquete de trabajo 6	2.600 €
Animales de experimentación	800
Material quirúrgico (anestesia, analgesia...)	800
Fármacos a evaluar	1.000
Gastos de publicación	2.000 €
Total	15.000 €

Gracias por su atención

... y a todos los participantes
y a sus familias



Referencias bibliográficas

1. Pandian JD, Gall SL, Kate MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet*. 2018;392(10154):1269-1278. doi:10.1016/S0140-6736(18)31269-8
2. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: A post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1677-1691. doi:10.2147/NDT.S67184
3. Lucas-Noll J, Clua-Espuny JL, Lleixà-Fortuño M, et al. The costs associated with stroke care continuum: a systematic review. *Health Econ Rev*. 2023;13(1):1-18. doi:10.1186/s13561-023-00439-6
4. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardio. *Stroke*. 2009;40(6):2276-2293. doi:10.1161/STROKEAHA.108.192218
5. Ferrari J, Reynolds A, Knoflach M, Sykora M. Acute Ischemic Stroke With Mild Symptoms-To Thrombolyse or Not to Thrombolyse? *Front Neurol*. 2021;12(November):1-8. doi:10.3389/fneur.2021.760813
6. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731. doi:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
7. Carnés Vendrell A, Deus Yela J, Molina Seguin J, Pifarré Paredero J, Purroy García F. Actualización de la depresión postictus: nuevos retos en pacientes con ictus minor o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol*. 2016;62(10):460. doi:10.33588/rn.6210.2015473
8. Suda S, Nishimura T, Ishiwata A, et al. Early Cognitive Impairment after Minor Stroke: Associated Factors and Functional Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(5):104749. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104749
9. Sharma R, Mallick D, Llinas RH, Marsh EB. Early Post-stroke Cognition: In-hospital Predictors and the Association With Functional Outcome. *Front Neurol*. 2020;11(December):1-9. doi:10.3389/fneur.2020.613607
10. Ma, Y., Chen, Y., Yang, T., He, X., Yang, Y., Chen, J., & Han L. Blood biomarkers for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024;33(6):107632. doi:https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107632
11. Lu Q, Yu A, Pu J, et al. Post-stroke cognitive impairment: exploring molecular mechanisms and omics biomarkers for early identification and intervention. *Front Mol Neurosci*. 2024;17(May):1-17. doi:10.3389/fnmol.2024.1375973
12. Maglinger B, Harp JP, Frank JA, et al. Inflammatory-associated proteomic predictors of cognitive outcome in subjects with ELVO treated by mechanical thrombectomy. *BMC Neurol*. 2023;23(1):1-9. doi:10.1186/s12883-023-03253-z
13. Liu X, Lv Z, Shi Z, et al. Correlation between blood biomarkers and post-stroke cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2026;17(January):1-7. doi:10.3389/fnagi.2025.1736338
14. Zhou H, Han Y, Xie D, et al. Predictors and clinical implications of post-stroke cognitive impairment: a retrospective study. *Sci Rep*. 2025;15(1):1-16. doi:10.1038/s41598-025-08048-5
15. Filler J, Georgakis MK, Dichgans M. Risk factors for cognitive impairment and dementia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Heal Longev*. 2024;5(1):e31-e44. doi:10.1016/S2666-7568(23)00217-9
16. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(9):1145-1151. doi:10.1111/jphp.13273
17. Ziad S. Nasreddine, Natalie A. Phillips, Valerie Bedirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead, Isabelle Collin, Jeffrey L. Cummings and HC. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment Ziad. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x Ayuda RD24/0009/0001 financiada por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciada por la Unión Europea <https://www.ricors-ictus.es>
18. McLennan SN, Mathias JL, Brennan LC, Stewart S. Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a screening test for Mild Cognitive Impairment (MCI) in a cardiovascular population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011;24(1):33-38. doi:10.1177/0891988710390813
19. Narasimhalu K, Lee J, Leong YL, et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke*. 2015;10(4):513-518. doi:10.1111/ijls.12001
20. Kim, K. Y., Shin, K. Y., & Chang KA. Potential Biomarkers for Post-Stroke Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):602. doi:https://doi.org/10.3390/ijms23020602
21. Pu M, You Y, Wang X. Predictive value of serum matrix metalloproteinase 9 combined with tissue inhibitor of metalloproteinase 1 for post-stroke cognitive impairment. *J Clin Neurosci*. 2022;105:103-108. doi:10.1016/j.jocn.2022.09.002
22. Sun BB, Chiou J, Traylor M, et al. Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank. *Nature*. 2023;622(7982):329-338. doi:10.1038/s41586-023-06592-6
23. S. Chlamydas. Large-scale protein-disease risk association analysis in the UK Biobank. *Eur Heart J*. 2025;46(Issue Supplement_1):ehaf784.4835. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf784.4835
24. Eldjarn GH, Ferkingstad E, Lund SH, et al. Large-scale plasma proteomics comparisons through genetics and disease associations. *Nature*. 2023;622(7982):348-358.