



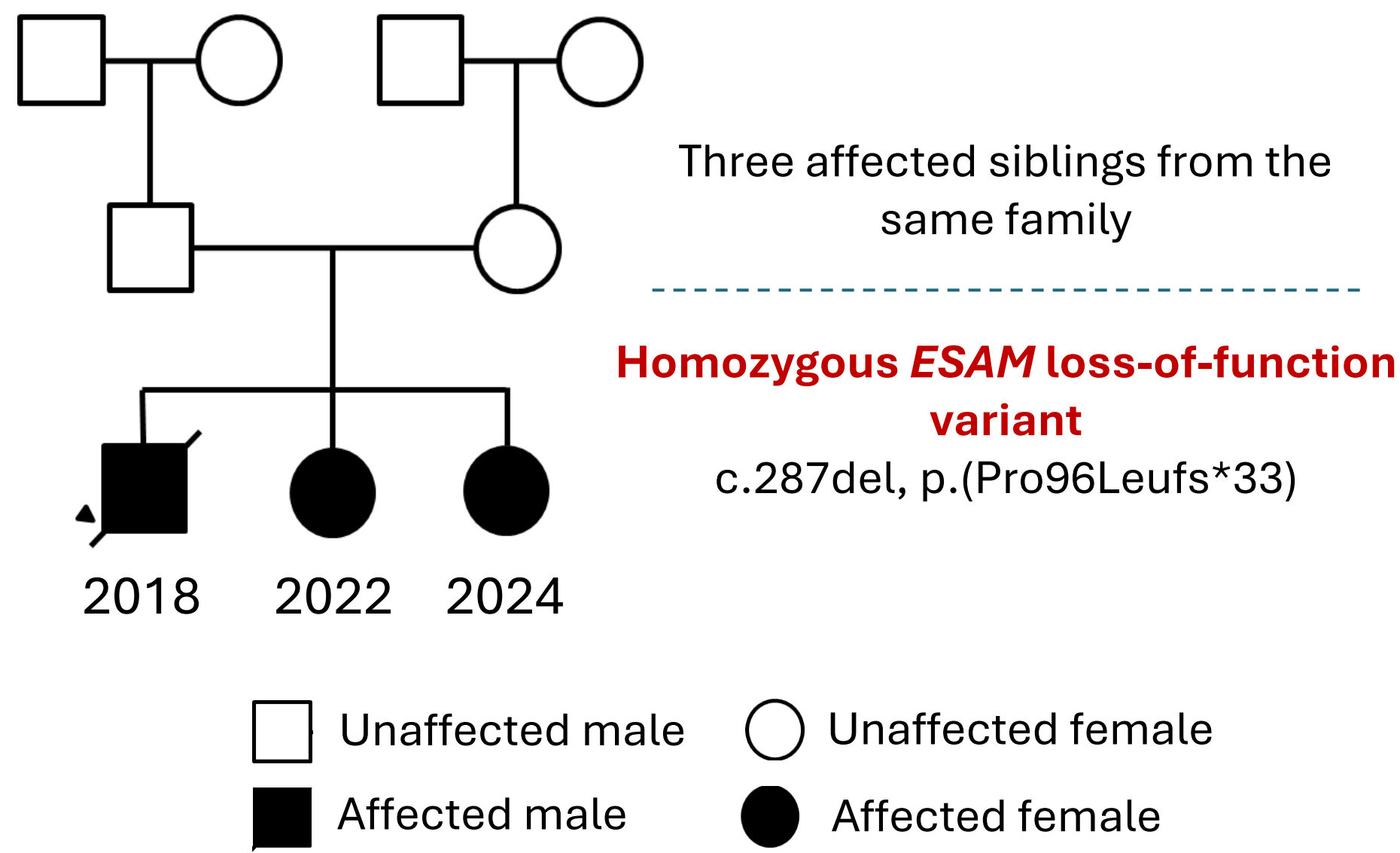
Patient-Specific iPSC-Derived Endothelial Cells Reveal BBB Defects in ESAM Associated Perinatal Stroke

Tania García-Martínez¹, Denise G. Gornatti^{1,2}, Ana Bugalló³, Isabela Corina Fortunato¹, Viktoria Luise Peschko², Silvia Gomila¹, Marina Ortiz¹, Guillem Cañellas^{1,2}, Noelia Otero-Rial³, Aina Vaquer-Picó¹, Miguel García-Gabilondo⁴, Anna Rosell⁴, Damià Heine-Suñer¹, Francisco Campos³, Cristòfol Vives-Bauza^{1,2}

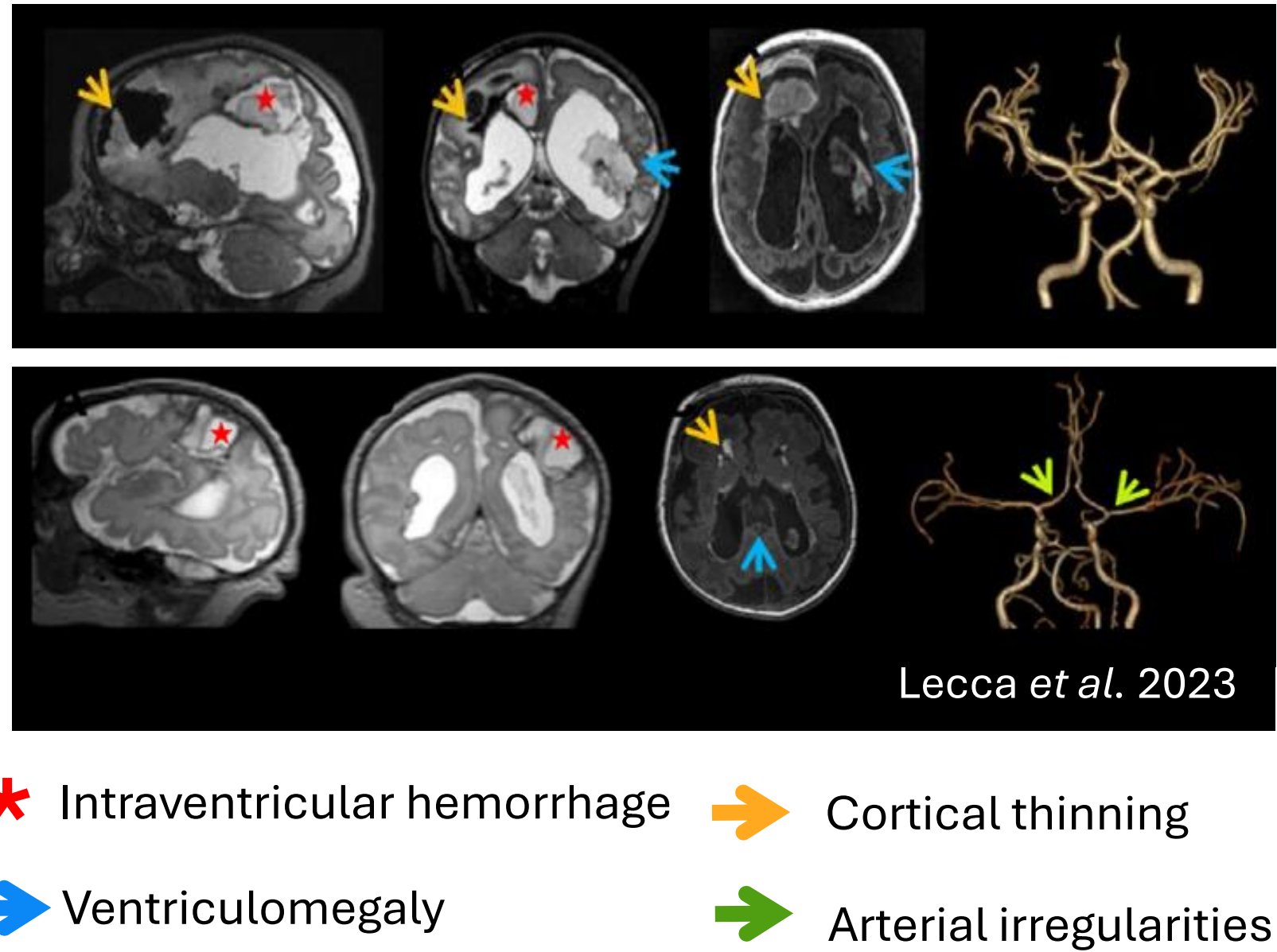
¹ Research Unit, Hospital Universitari Son Espases (HUSE), Health Research Institute of Balearic Islands (IdISBa), Palma, Spain; ² Cellular Neurobiology, Department of Biology, University of the Balearic Islands (UIB), Institut Universitari d'Investigacions en Ciències de la Salut (IUNICS), Palma, Spain; ³ Translational Stroke Laboratory Group (TREAT), Clinical Neurosciences Research Laboratory (LINC), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Spain; ⁴ Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebrón Institut de Recerca (CHIR), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain.

BACKGROUND / CLINICAL CONTEXT

1. Family pedigree



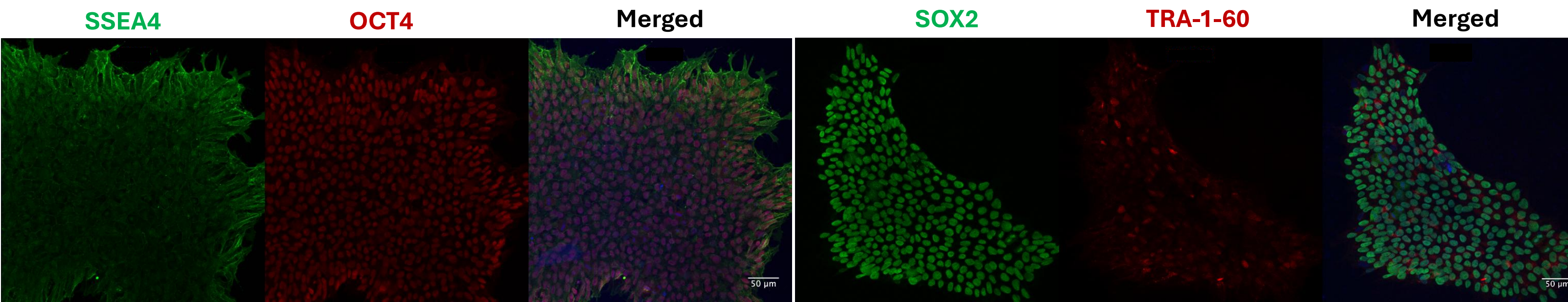
2. Representative neuroimaging findings



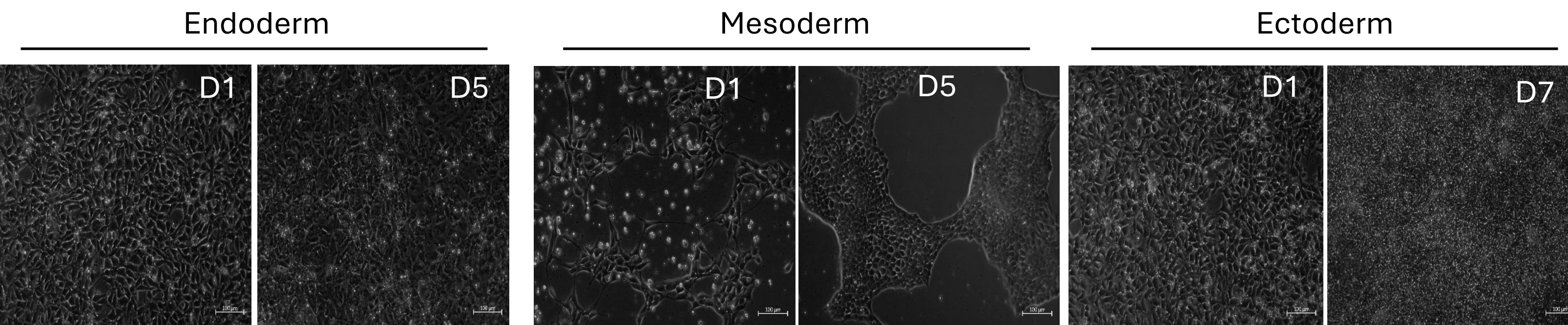
RESULTS

Figure 1. Pluripotency validation, genetic authentication and integrity of hiPSC lines

(A) Immunofluorescence showing expression of pluripotency markers (OCT4, SOX2, SSEA4, TRA-1-60) in a representative iPSC clone derived from the patient.



(B) Trilineage differentiation assay confirming the capacity of the patient-derived iPSCs to generate ectoderm, mesoderm and endoderm layers.



(C) G-Banded Karyotype (46, XX).



(D) Sanger sequencing confirming the homozygous *ESAM* p.Pro96Leufs*33 variant.

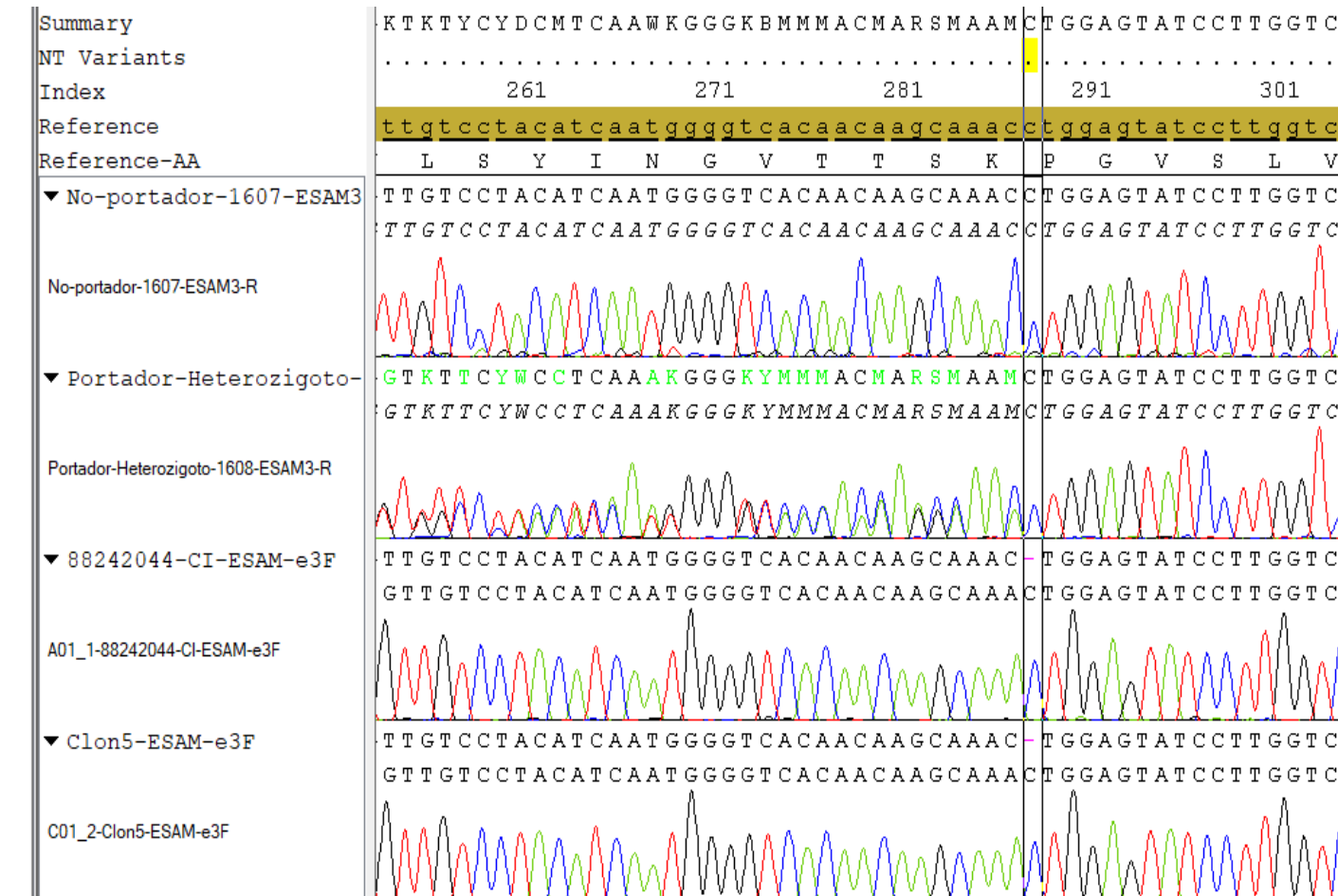
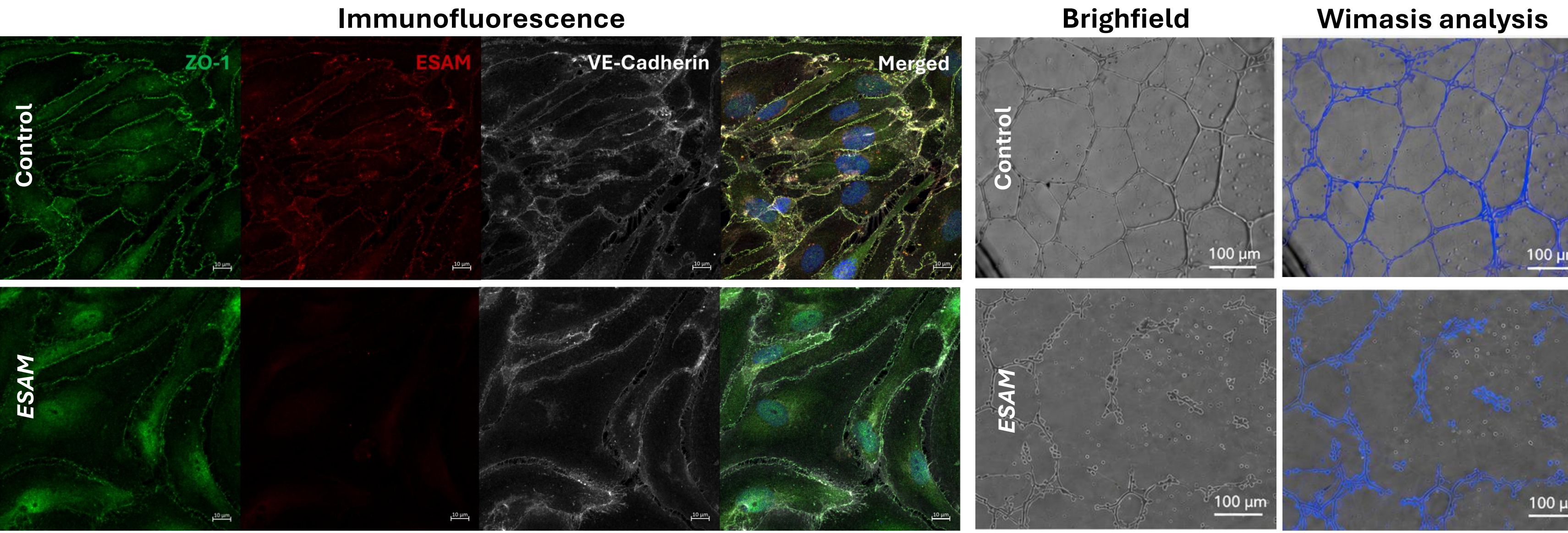
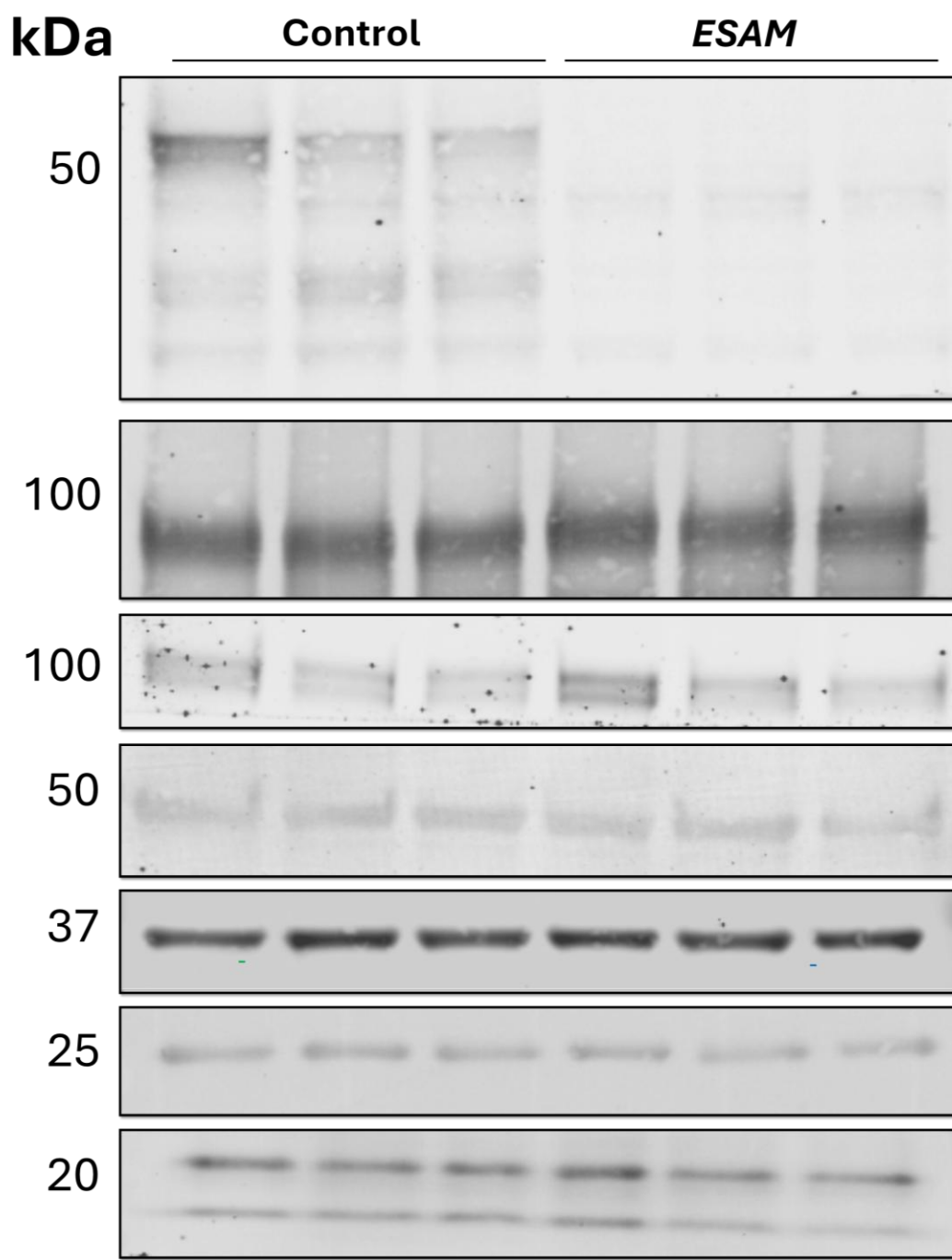


Figure 2. Functional characterization of hiPSC-ECs

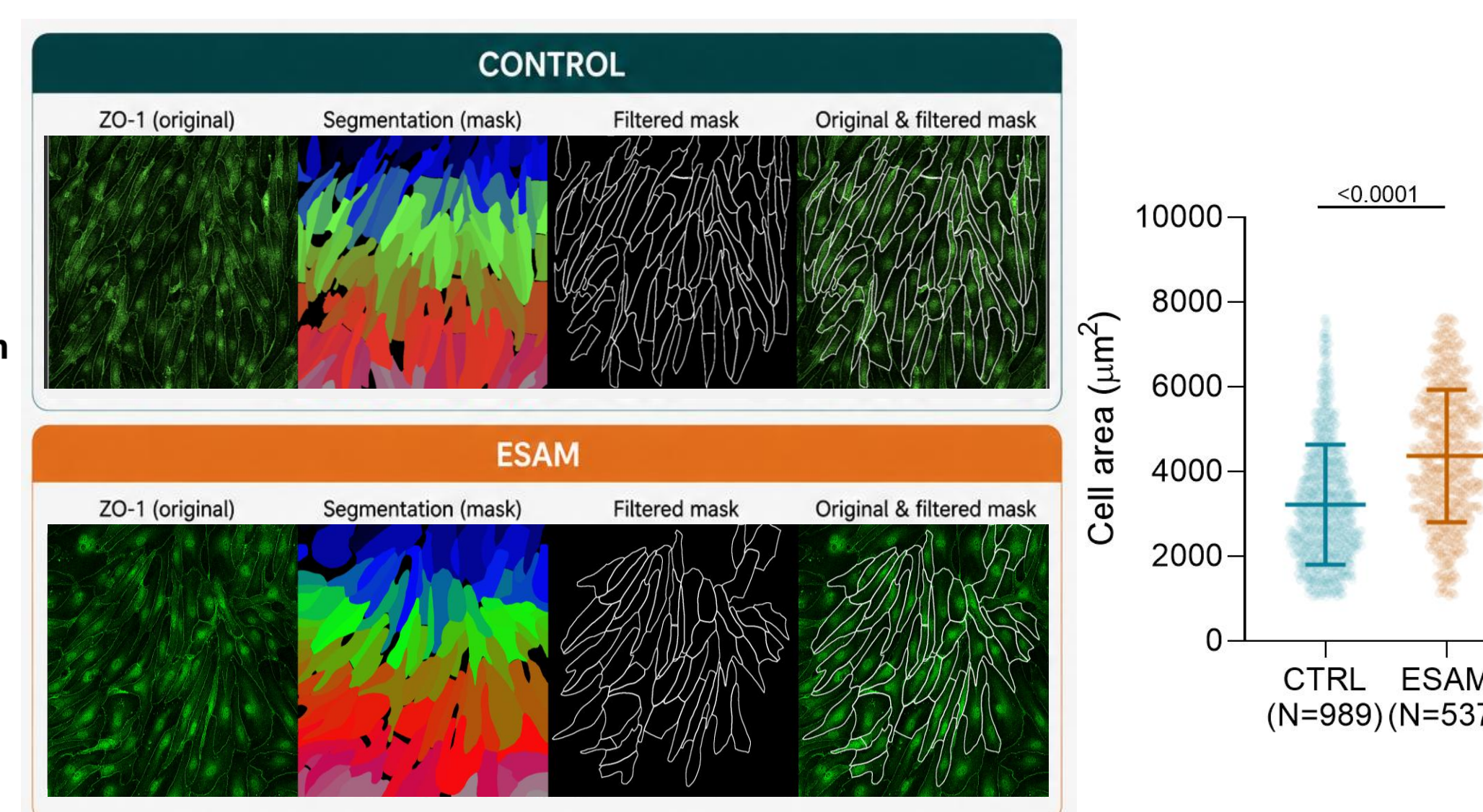
(A) Patient-specific hiPSC lines were successfully differentiated into endothelial cells expressing canonical markers. Tube formation assay at 24h. *ESAM*-mutant hiPSC-ECs showed reduced angiogenic capacity



(B) Western blot of endothelial junction proteins. *ESAM*-mutant hiPSC-ECs lacked *ESAM* protein and showed altered tight-junction protein profiles, including VE-Cadherin, ZO-1, and PECAM.



(C) *ESAM* deficiency is associated with altered endothelial morphology

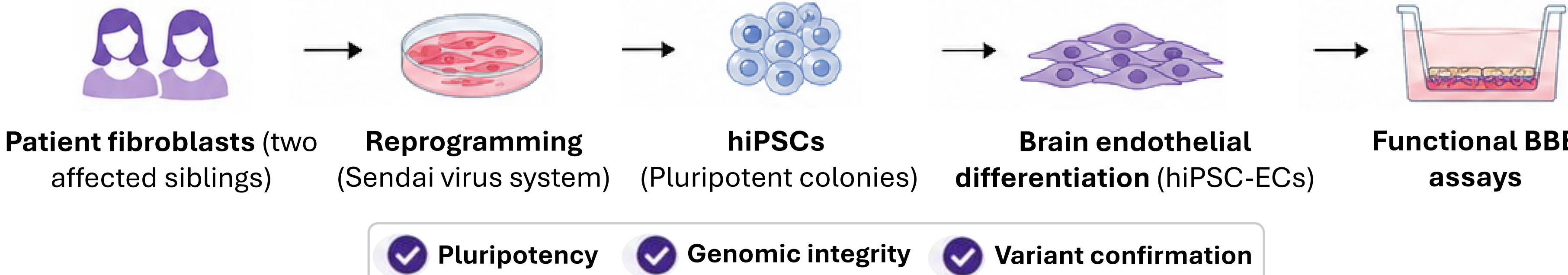


HYPOTHESIS

ESAM, an endothelial cell-cell junction protein, is required for vascular stability during neurovascular development. We hypothesize that biallelic loss-of-function variants in *ESAM* compromise endothelial junction integrity, leading to **blood-brain-barrier dysfunction** and increased vulnerability to prenatal hemorrhagic stroke.

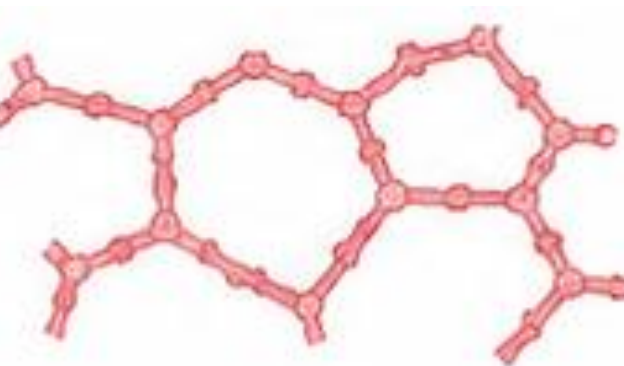
METHODS / MODEL AND APPROACH

1. Patient-specific model generation



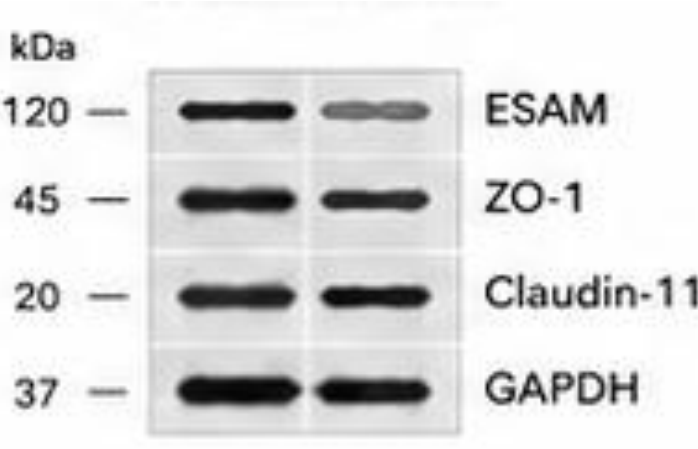
2. Functional assessment

Endothelial tube formation (Matrigel assay)



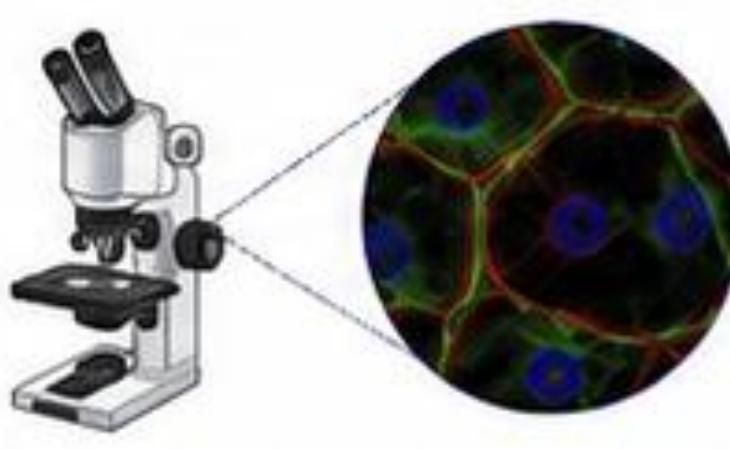
Angiogenic capacity

Western blot



Tight junction protein expression

Immunofluorescence

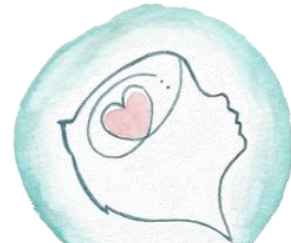


Endothelial integrity (ZO-1, Ve-cadherin)

CONCLUSION

This first patient-derived hiPSC-EC model of *ESAM*-associated prenatal hemorrhagic stroke enables mechanistic studies of **endothelial dysfunction** and provides a platform to explore targeted strategies for restoring BBB integrity. These phenotypic alterations underscore the critical role of *ESAM* in maintaining **endothelial barrier integrity** and **vascular remodeling processes**.

Acknowledgments



IMP12/22
PMMPER24/00021



Son Espases
hospital universitari



Illes Sostenibles



Dra. Ana Bugalló
Dr. Francisco campos



Ana M. Mayoral, Irene Alonso, Marina Ruiz, Paloma Menéndez, Joan Montaner



Dra. Anna Rosell
Miguel Gabilondo



The authors have no conflicts of interest to disclose.

Contact details

silvia.gomila@idisba.es
tania.garcia@idisba.es
cristofol.vives@uib.cat
denise-gala.gornatti@uib.cat

NEUROIMÁGEN Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL COMO CORRELATOS DE LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA EN JÓVENES CON ICTUS FRONTOESTRIATAL CRÓNICO

Amaya-Pascasio Laura¹, Rodríguez Herrera Rocio², Sánchez-Kuhn Ana^{2,3}, Fernández-Martín Pilar^{4,6}, León José Juan², García-Pinteño José⁵, Alonso de Leciñana María⁶, Flores Pilar², Martínez-Sánchez Patricia¹

¹Servicio de Neurología y Centro de Ictus, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ²Facultad de Psicología. Grupo Neurociencia clínica y experimental CTS-280. Centro de Investigación para el Bienestar y la Inclusión Social (CIBIS). Universidad de Almería. ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de La Rioja. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria de las Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca. ⁵Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental "Alejandro Otero" (FIBAO), Almería. ⁶Laboratorio Ciencias Neurológicas y Cerebrovascular. Departamento de Neurología y Centro de ictus. Grupo Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares. Área de Neurociencias. Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ (Hospital Universitario la Paz-Universidad Autónoma de Madrid).

INTRODUCCIÓN

Síndrome disejecutivo: Afecta a la memoria de trabajo (MT), planificación, inhibición y flexibilidad. Prevalencia 20-70% tras un ictus, aunque los tests tradicionales, con frecuencia, carecen de validez ecológica.

Objetivo: Evaluar la disfuncion ejecutiva por dominios en jóvenes con ictus mediante el uso de realidad virtual (RV) inmersiva, en relación a las características de la lesion y la conectividad funcional.

Evaluación de las funciones ejecutivas. Caracterización ecológica y neurofuncional.

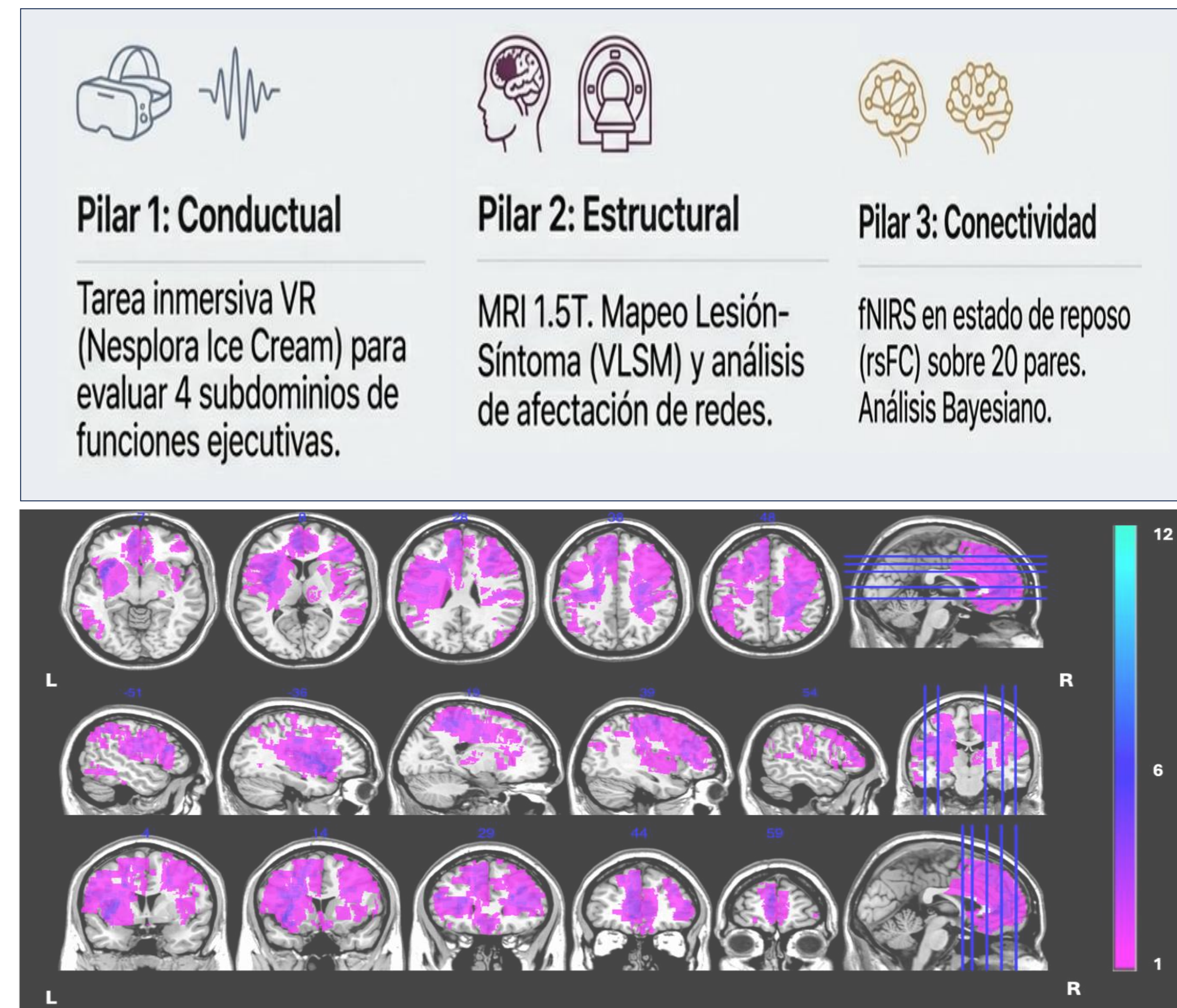


Figura 1. Distribución y solapamiento de lesiones.

CONCLUSIONES La disfunción ejecutiva en ictus frontoestriatal crónico es específica por dominios y se asocia a correlatos estructurales y de red. La RV permitió detectar déficits en planificación y MT frente a controles que se relacionaron con lesiones orbitofrontales y conectividad entre el córtex motor y parietal posterior. Estos hallazgos apoyan la caracterización multimodal de la función ejecutiva postictus más allá de la carga lesional global.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), proyecto **PI25/01527** y co-financiado por la Unión Europea on (ERDF, 'A way to make Europe'). Red RICORS (RD21/0006/0012). Ministerior de Ciencia e Innovación, Proyectos I+D+i: Generación de Conocimiento, PID2023-147063NB-100).

MÉTODOS

ESTUDIO MULTICÉNTRICO CASO-CONTROL

- Casos:** 21 sujetos con ictus crónico frontal o de ganglios basales (22.7 meses post-ictus), mediana edad 45; 41.7% mujeres.
- Controles:** Sujetos sanos pareados por sexo, edad y nivel educativo.

RESULTADOS

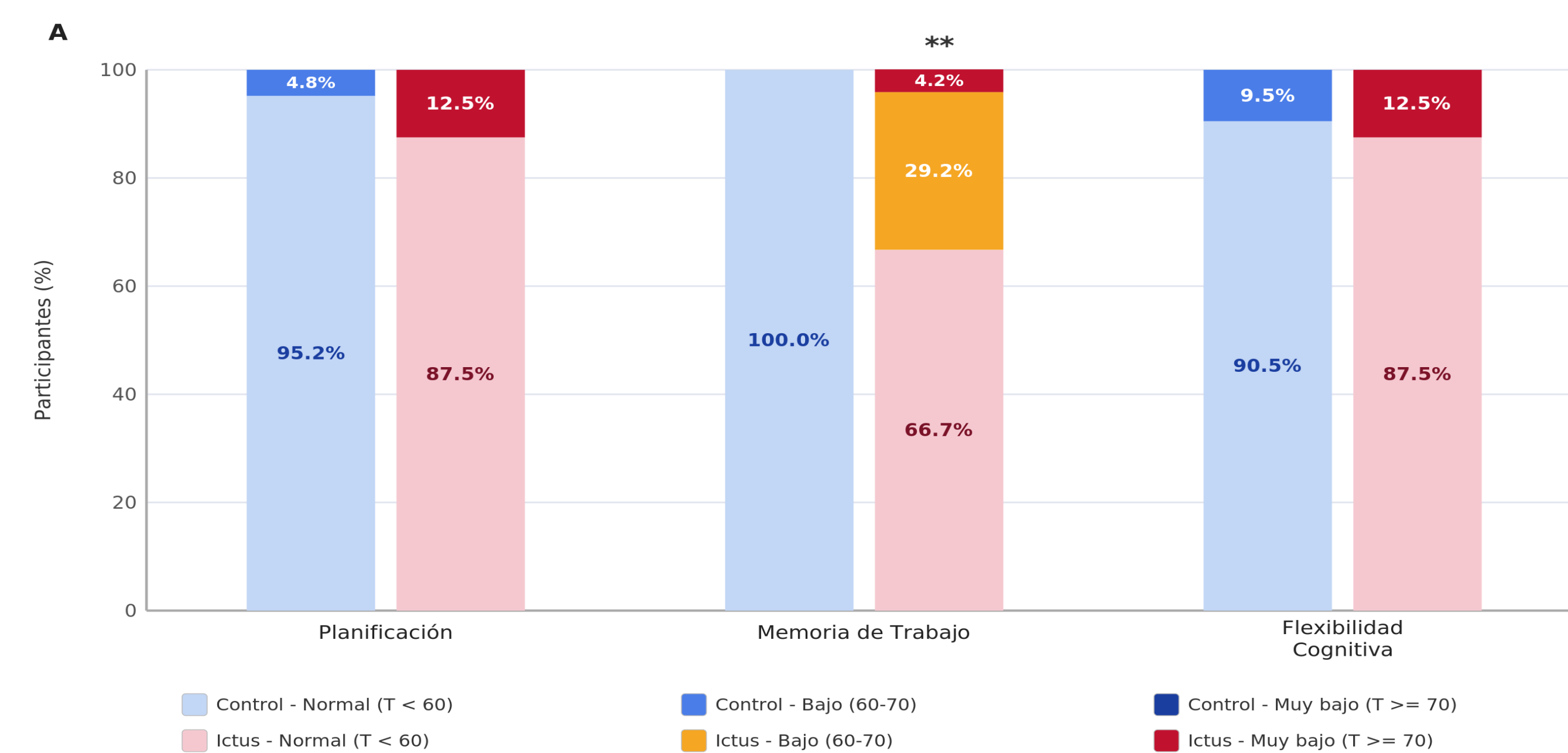


Figura 3. Distribución de la disfunción ejecutiva por dominios en cada grupo (puntuaciones T).

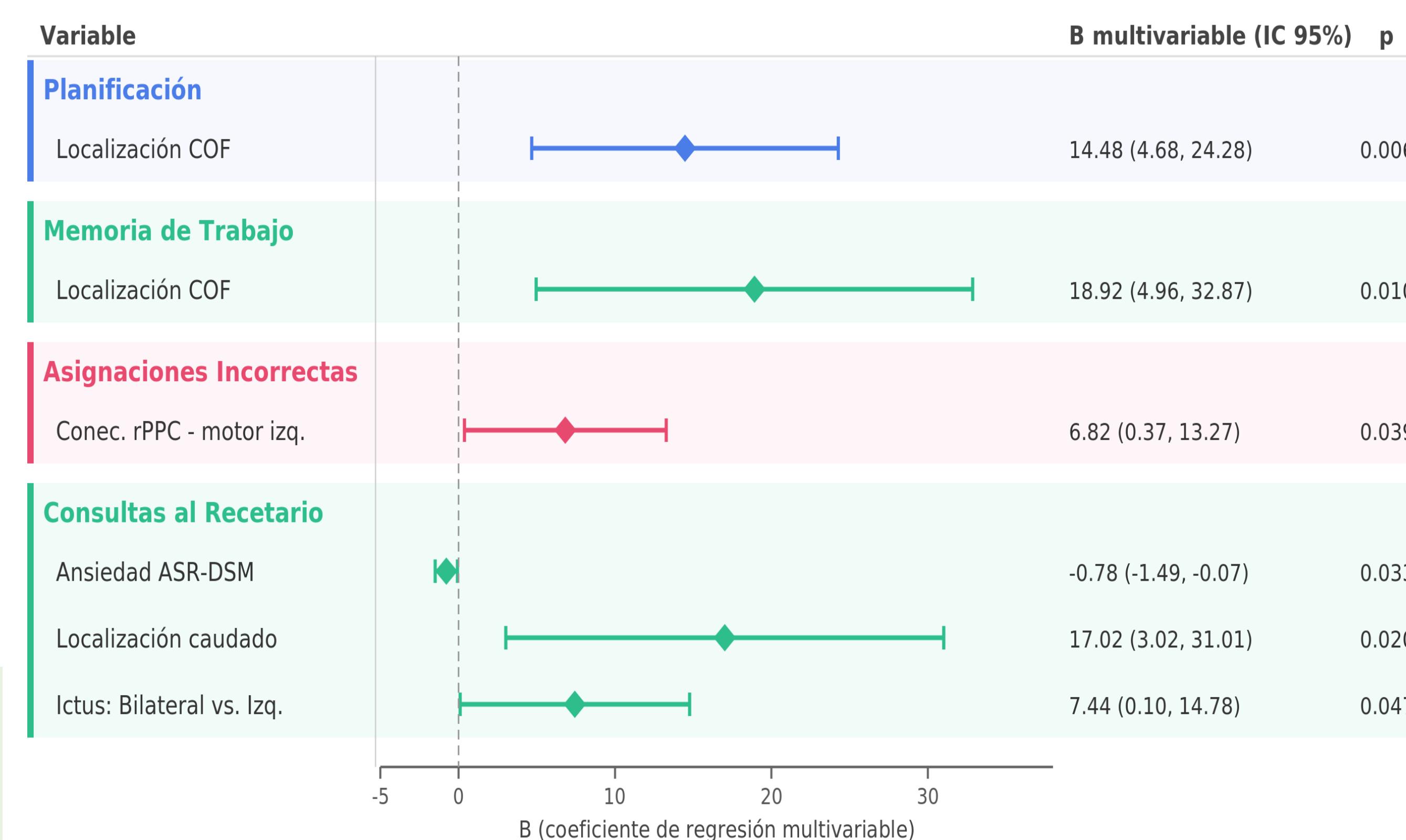


Figura 4. Predictores independientes del rendimiento en funciones ejecutivas. COF, corteza orbitofrontal; rPPC, córtex parietal posterior derecho; Conec., conectividad funcional; ASR-DSM, subescala de ansiedad del Achenbach System of Empirically Based Assessment; Izq., izquierdo.

- Participantes con ictus mostraron peor **planificación** ($p < 0.001$) y **MT** ($p = 0.003$), más errores de asignación ($p = 0.007$).
- Un cluster específico de voxels en la **ínsula y el putámen izquierdos** se asociaron con las respuestas perseverativas (afectación en flexibilidad).
- Un aumento entre la conectividad de reposo entre el **córtex parietal posterior derecho y motor derecho** en el grupo con ictus se relacionó con peores puntuaciones cognitivas.
- La localización **orbitofrontal** de la lesión se asoció de forma independiente con peor **planificación y MT**.
- La conectividad entre el **córtex parietal posterior derecho y motor izquierdo** se asoció de forma independiente con mayor número de asignaciones erróneas.

DETERMINANTES MULTIDIMENSIONALES DEL PRONÓSTICO FUNCIONAL TRAS ICTUS FRONTOESTRIATAL CRÓNICO EN ADULTOS JÓVENES

Amaya-Pascasio Laura¹, Rodríguez Herrera Rocio², Sánchez-Kuhn Ana^{2,3}, Fernández-Martín Pilar^{4,6}, León José Juan², García-Pinteño José⁵, Alonso de Leciñana María⁶, Flores Pilar², Martínez-Sánchez Patricia¹

¹Servicio de Neurología y Centro de Ictus, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. ²Facultad de Psicología. Grupo Neurociencia clínica y experimental CTS-280. Centro de Investigación para el Bienestar y la Inclusión Social (CIBIS). Universidad de Almería. ³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de La Rioja. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria de las Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca. ⁵Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental “Alejandro Otero” (FIBAO), Almería. ⁶Laboratorio Ciencias Neurológicas y Cerebrovascular. Departamento de Neurología y Centro de ictus. Grupo Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares. Área de Neurociencias. Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ (Hospital Universitario la Paz-Universidad Autónoma de Madrid).

INTRODUCCIÓN

Síndrome disejecutivo: El pronóstico funcional tras un ictus es heterogéneo y no se explica solo por el volumen lesional. La discapacidad persistente en supervivientes jóvenes de ictus se atribuyen cada vez más a los efectos convergentes de déficits cognitivos, topografía lesional estratégica y la reorganización de redes neuronales.

Objetivo: Determinantes multidimensionales de discapacidad en ictus frontoestriatal crónico en adultos jóvenes, integrando variables clínicas, ejecutivas, lesionales y de conectividad en reposo (rsFC) mediante fNIRS.

MÉTODOS

ESTUDIO MULTICÉNTRICO OBSERVACIONAL

24 sujetos con ictus crónico frontal o de ganglios basales (22.7 meses post-ictus), mediana edad 45; 41.7% mujeres. Evaluación ejecutiva mediante realidad virtual (RV) inmersiva (Nesplora Ice Cream).

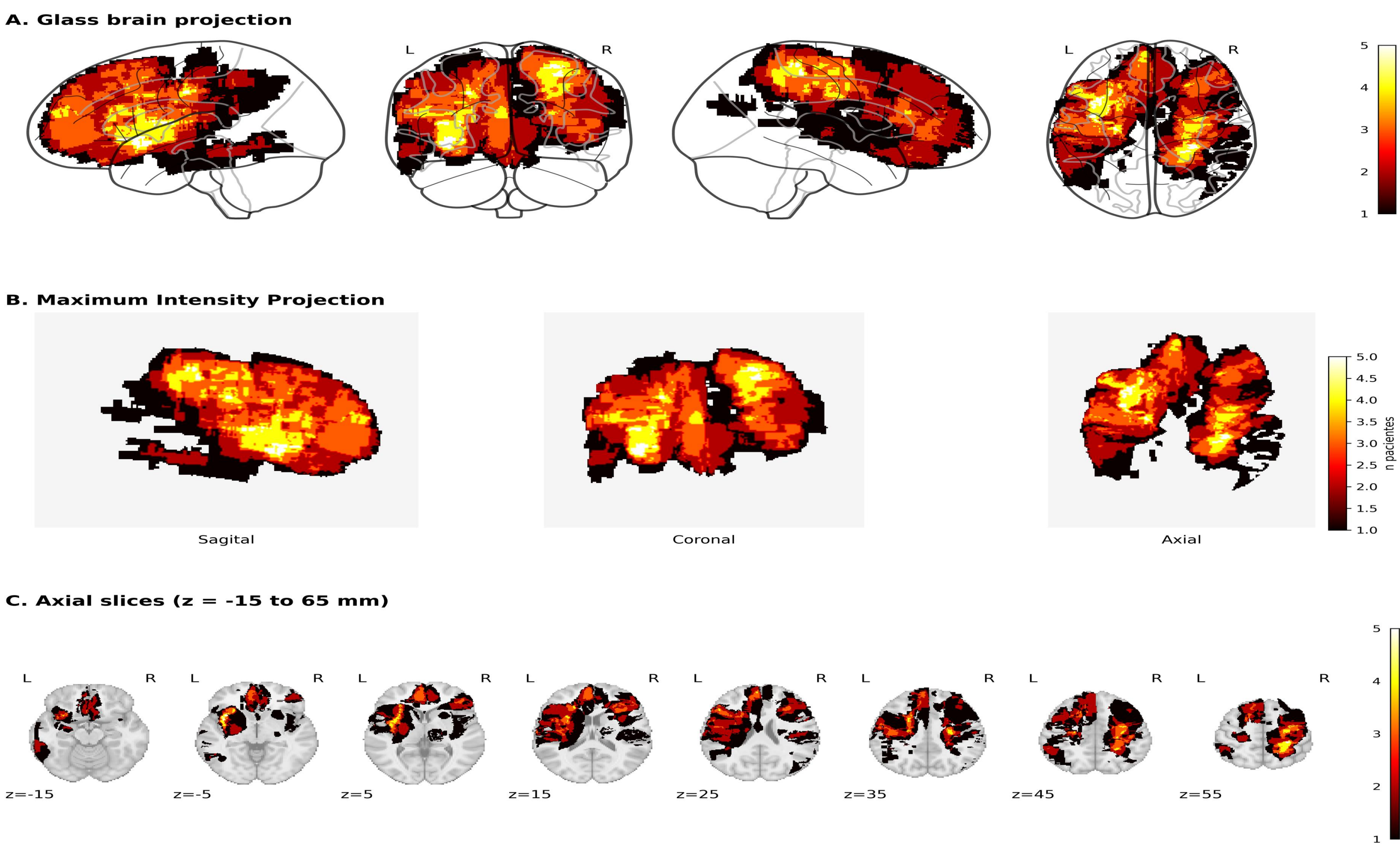
Dominios ejecutivos:

Planificación, memoria trabajo (MT), flexibilidad (errores perseverativos) y control inhibitorio.

Variables dependientes:

Estado funcional (discapacidad mRS>1) y retorno laboral.

RESULTADOS



- Mayor **discapacidad** (definida como mRS > 1) se asoció con peor **flexibilidad** (perseveración) y menor rendimiento en **MT**. Más perseveración mostró tendencia a menor retorno laboral.
- En el modelo multivariable, mayor conectividad del cortex parietal posterior derecho y orbitofrontal derecho (**rPPC-rOFC**) predijo mejor **mejor pronóstico funcional y retorno laboral**.
- Mayor perseveración y volumen lesional se asociaron a peor pronóstico funcional.
- El modelo mostró alta capacidad predictiva (AUC=0.93), superior a modelos alternativos. La MT no mejoró la predicción.

Figura 1. Distribución y solapamiento de lesiones de los participantes. Cortes axiales, sagitales y coronales en espacio MNI que muestran la distribución espacial de las máscaras de lesión en todos los participantes con ictus. La barra de color indica el grado de solapamiento lesional. L y R corresponden a los hemisferios izquierdo y derecho.



Figura 2. Correlaciones entre el rendimiento en funciones ejecutivas y los resultados funcionales. Los rombos indican correlaciones significativas ($p < 0.05$) y los círculos vacíos tendencias marginales ($p < 0.10$). Las variables no significativas se indican como n.s. El color refleja el dominio ejecutivo: naranja, flexibilidad cognitiva; verde, memoria de trabajo; azul, planificación; rojo, control inhibitorio.

	Modelo principal rPPC-rOFC	Sensibilidad 1 rOFC-IM1	Sensibilidad 2 rDLPFC-IPPC
Panel A. Resultado funcional favorable (mRS 0-1 vs 2-5)			
Predictores — OR por 1-DE (IC 95%)			
Resp. perseverativas	0.35 (0.22-0.70)	0.36 (0.21-0.73)	0.39 (0.20-0.91)
Vol. de lesión total	0.67 (0.34-1.34)	0.61 (0.33-1.21)	0.55 (0.29-1.12)
Conectividad	3.45 (1.75-6.53)	2.96 (1.50-5.89)	2.31 (1.12-5.73)
Rendimiento del modelo — LOOCV			
AUC	0.931	0.900	0.823
Brier score	0.118	0.135	0.174
Log loss	0.379	0.423	0.512
Exactitud	0.870	0.783	0.739
Panel B. Reincorporación laboral (sí vs no)			
Predictores — OR por 1-DE (IC 95%)			
Resp. perseverativas	0.52 (0.20-1.04)	0.51 (0.19-1.06)	0.57 (0.22-1.14)
Vol. de lesión total	0.66 (0.33-1.24)	0.59 (0.30-1.16)	0.61 (0.34-1.13)
Conectividad	2.60 (1.18-5.88)	1.82 (0.83-5.39)	2.38 (0.95-5.49)
Rendimiento del modelo — LOOCV			
AUC	0.754	0.698	0.754
Brier score	0.193	0.228	0.196
Log loss	0.578	0.660	0.604
Exactitud	0.783	0.652	0.783

Figura 3. Modelos de regresión logística binaria. Odds ratio (OR) por 1 desviación estándar (DE) con intervalos de confianza (IC) al 95% para cada predictor en el modelo principal (rPPC-rOFC) y dos modelos de sensibilidad con conectores de conectividad alternativos. LOOCV, validación cruzada dejando uno fuera; mRS, modified Rankin Scale; rPPC, cortex parietal posterior derecho; rOFC, cortex orbitofrontal derecho; IM1, cortex motor izquierdo; rDLPFC, cortex prefrontal dorsolateral derecho; IPPC, cortex parietal posterior izquierdo.

CONCLUSIONES

El pronóstico funcional en ictus frontoestriatal crónico en jóvenes depende de un perfil multidimensional. La perseveración y la conectividad rPPC-rOFC son predictores clave, superando al volumen lesional. Estos hallazgos respaldan la integración de evaluaciones ejecutivas ecológicamente válidas y biomarcadores de conectividad funcional en reposo en los modelos pronósticos post-ictus.

Financiación: Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), proyecto **PI25/01527** y co-financiado por la Unión Europea on (ERDF, 'A way to make Europe'). Red RICORS (RD21/0006/0012). Ministerior de Ciencia e Innovación, Proyectos I+D+i: Generación de Conocimiento, PID2023-147063NB-100).

Contacto: laura.amaya.pascasio@gmail.com

Referencias

- Miyake et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. Cogn Psychol. 2000;41(1):49–100.
- Rebón-Ortiz et al. Nesplora Ice Cream test: a normative study of a virtual reality-based executive function assessment in adults. Front Psychol. 2025 Mar;16:1561802.
- Hu Z et al. Applications of Resting-State fNIRS in the Developing Brain: A Review From the Connectome Perspective. Front Neurosci. 2020 Jun 3;14:476.

miR-199a-3p and miR-376c-3p regulate neuronal viability and regeneration under hypoxic stress

Lorena Fernández-Díaz, Marta Vallverdú-Prats, Carla Aguilera-Pereira, Isabel Fernández-Pérez, Joan Jiménez-Balado, Marc Arreaza-Baena, Abel Palacio-Gili, Adrià Macias-Gómez, Eva Giralt-Steinhauer, Elisa Cuadrado-Godia, Jordi Jiménez-Conde

Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Spain

BACKGROUND AND AIMS:

MicroRNAs are key modulators of post-ischemic brain injury and recovery. miR-199a-3p and miR-376c-3p have been associated with poor prognosis, but their role in neuronal damage under ischemia remains unclear. This study aims to evaluate their involvement in neuronal damage and regenerative capacity, and their potential as therapeutic targets to promote neuronal repair.

METHODS:

SH-SY5Y cells were transfected with miR-199a-3p or miR-376c-3p mimics alone or in combination with their respective inhibitors and exposed to hypoxia (1% O₂, 6 h). miRNA modulation was validated by qPCR analysis of their target genes YAP1 (miR-199a-3p) and CCND1 (miR-376c-3p). BIRC5 expression was also assessed, while cell migration, wound closure capacity, and viability were evaluated using scratch and MTT assays (Figure 1).

RESULTS:

Validation of miRNA Modulation

Effective modulation of miR-199a-3p and miR-376c-3p activity was confirmed by qPCR analysis of their predicted target genes, YAP1 and CCND1, respectively (Figure 2). Overexpression of both miRNA mimics resulted in a marked downregulation of their corresponding target genes compared to control conditions. In contrast, transfection with specific miRNA inhibitors reversed this effect, leading to an increase in target gene expression relative to mimic-treated cells. These results confirm the efficiency of both miRNA overexpression and inhibition strategies.

Neurite Growth Marker

Analysis of the neurite growth-associated marker BIRC5, expression levels were reduced in cells treated with either miR-199a-3p or miR-376c-3p mimics. Inhibition of the miRNAs partially restored BIRC5 expression (Figure 3).

Scratch Wound Assay

Scratch wound assays demonstrated impaired wound closure in cells transfected with miR-199a-3p or miR-376c-3p mimics, indicating reduced migratory and regenerative capacity (Figure 4). Inhibition of miR-199a-3p markedly enhanced wound closure, restoring and even exceeding control levels. Inhibition of miR-376c-3p also substantially improved wound closure compared with its mimic condition.

MTT assay

MTT assays revealed reduced absorbance in cells transfected with miR-199a-3p and miR-376c-3p mimics (Figure 5), indicating decreased metabolic activity and reduced cell viability. Inhibition of both miRNAs restored metabolic activity to levels comparable to the control condition.

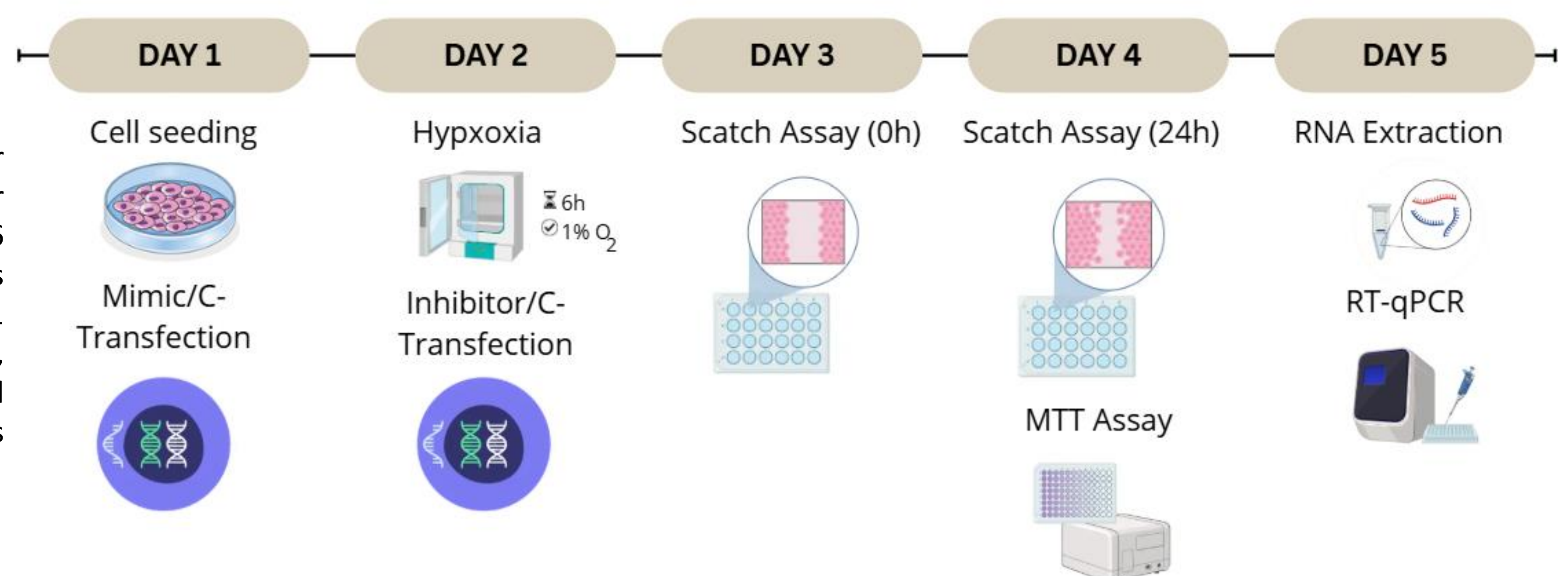


Figure 1. Experimental design and study timeline.

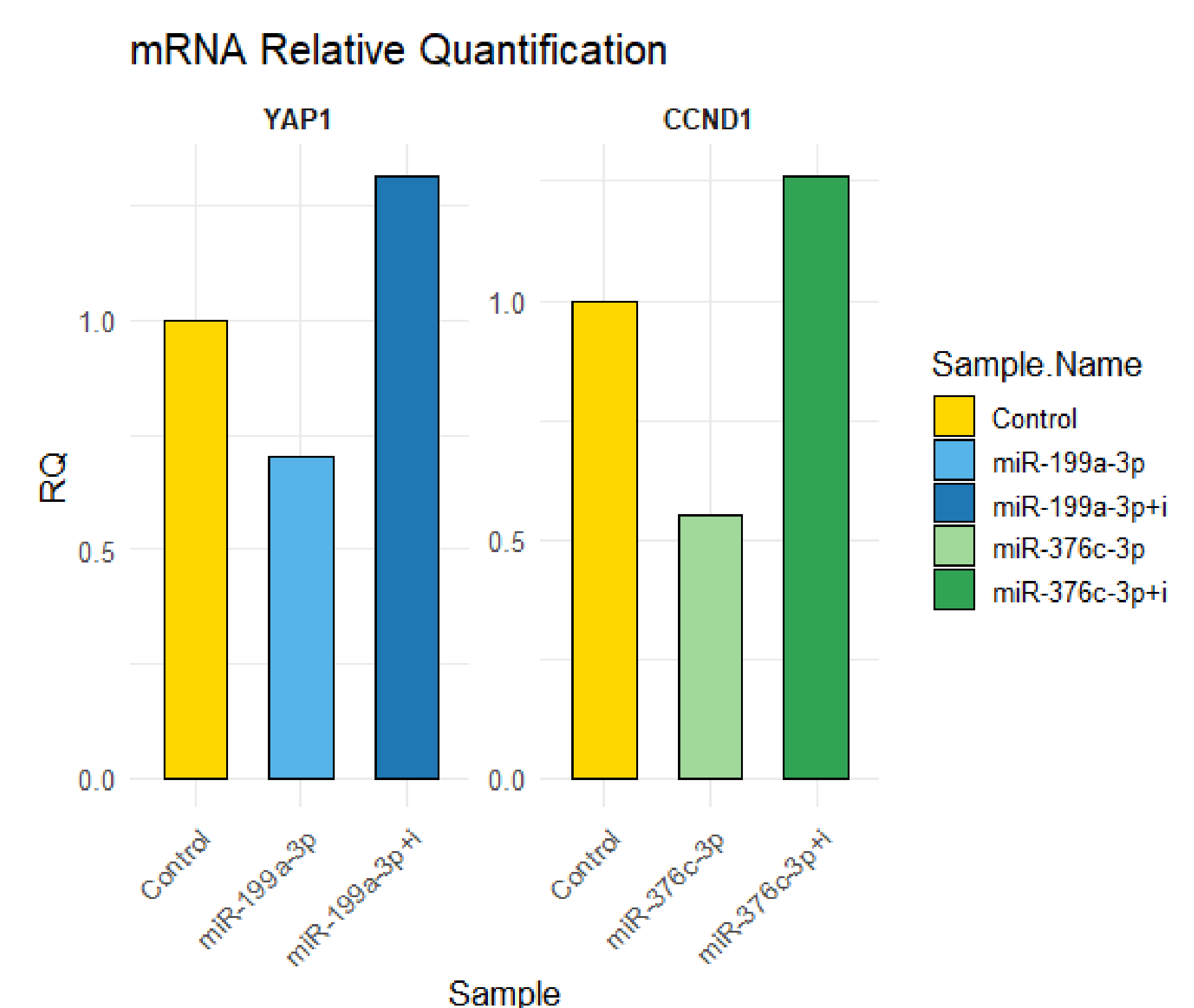


Figure 2. Gene expression of target genes following miRNA modulation

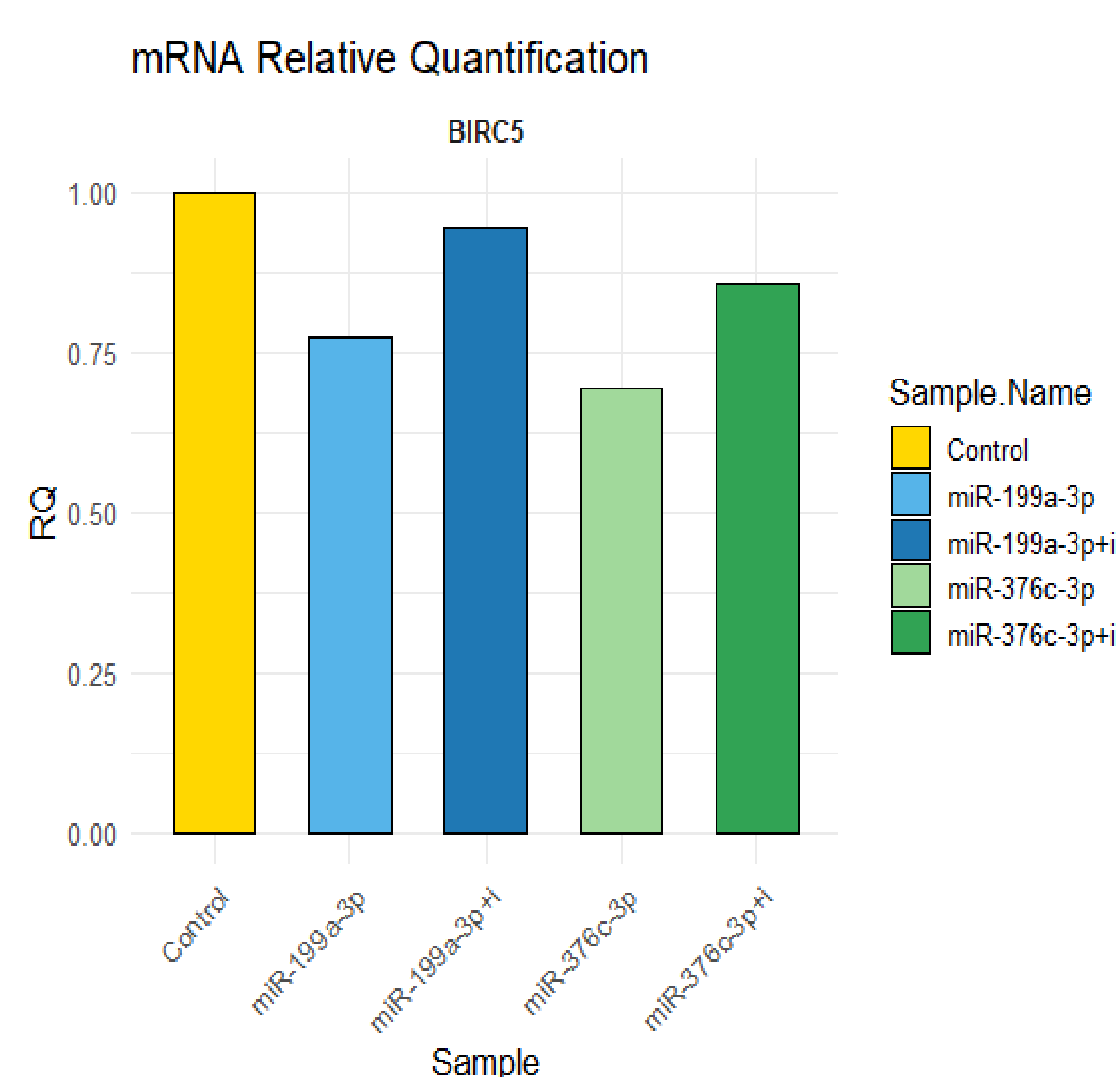


Figure 3. Expression of neurite growth marker BIRC5

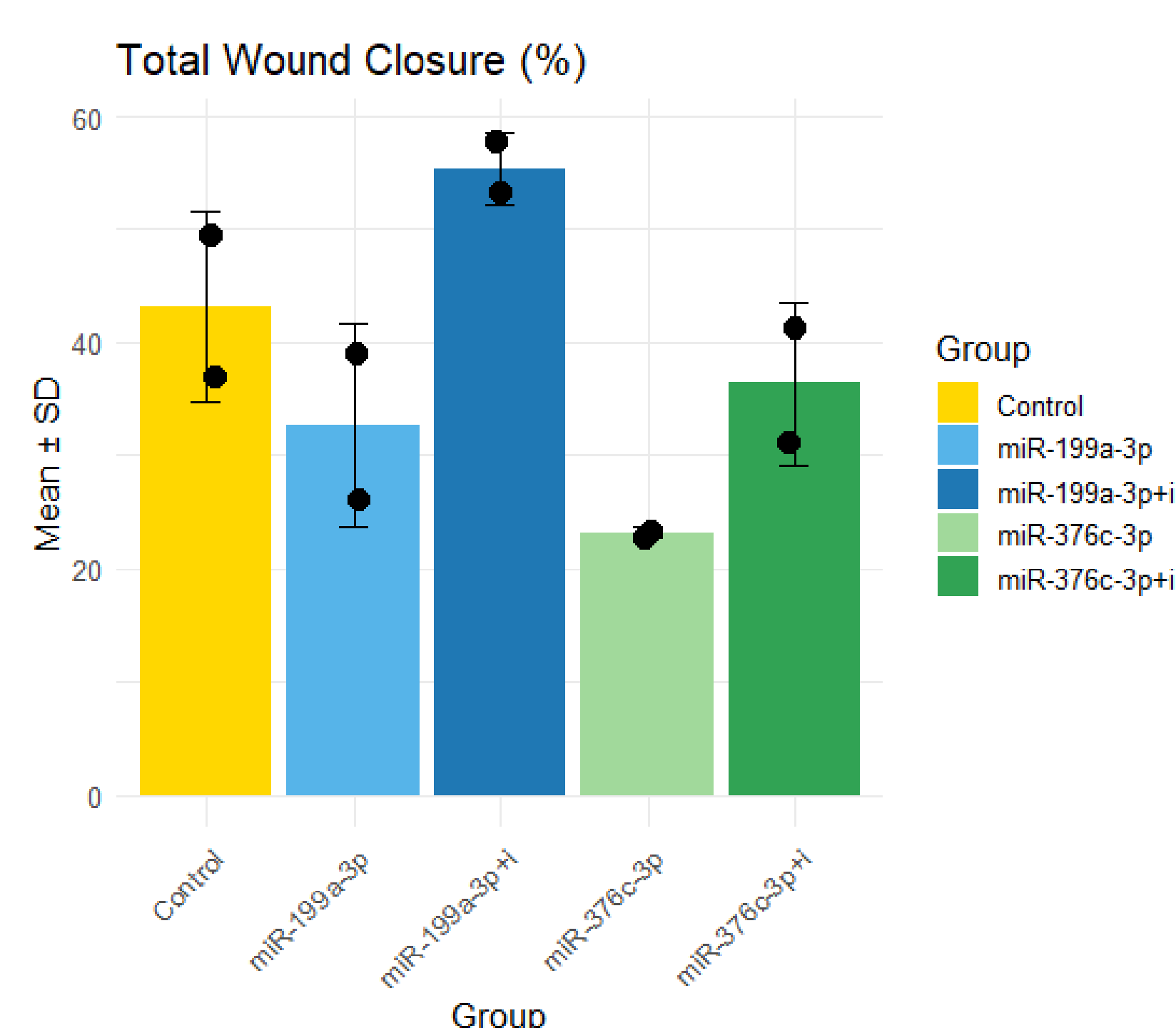


Figure 4. Quantification of wound closure in scratch assay assessing modulation on cell migration and regenerative capacity.

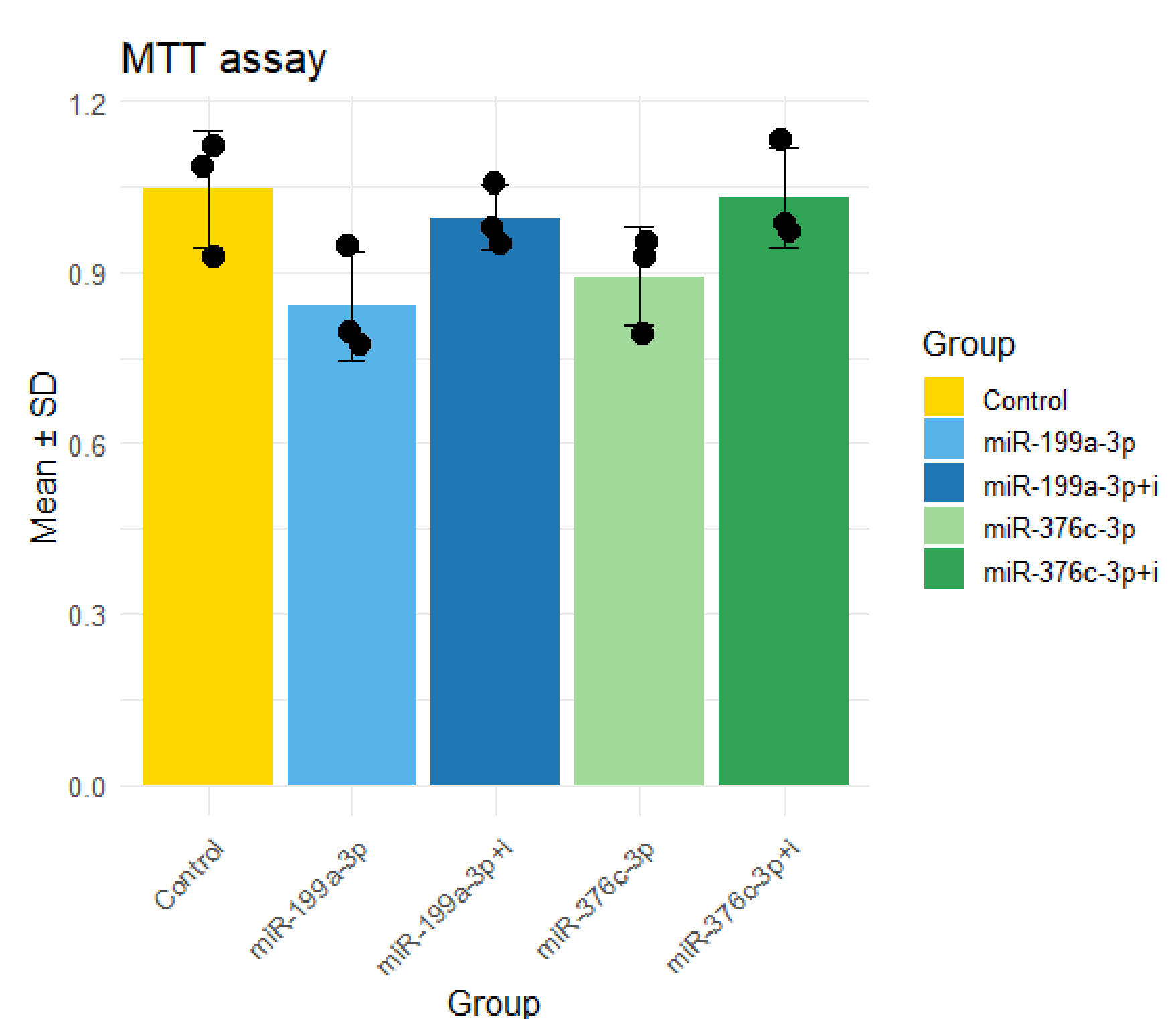


Figure 5. MTT assay assessing cell metabolic activity and viability following modulation of miR-199a-3p and miR-376c-3p.

CONCLUSIONS:

- miR-199a-3p and miR-376c-3p can be effectively modulated in SH-SY5Y cells under hypoxic conditions, as demonstrated by changes in the expression of their predicted target genes.
- Overexpression of these miRNAs downregulates neurite growth-associated marker expression, impairs regenerative capacity, and reduces cellular metabolic activity and viability.
- Inhibition of these miRNAs restores the control phenotype, increasing BIRC5 expression, improving wound closure in scratch assays, and recovering metabolic activity and cell viability in the MTT assay.
- Both miRNA inhibitors therefore show potential as RNA-based therapeutic strategies to promote neuronal recovery after ischemic stroke.

Tecnologías predictivas basadas en desconectividad cerebral para el pronóstico del ictus: de la fase aguda a la recuperación funcional a largo plazo

Pedro I. Tejada, Antonio Jimenez-Marin, Iñigo Tellaetxe, Iñaki Escudero, Silke Boulanger, Ivan Gil De Sousa, Diego Hermoso de Mendoza, Alberto Cabrera-Zubizarreta, Ibai Diez, Asier Erramuzpe, Jesus M. Cortes, Mari Mar Freijo
Biobizkaia Health Research Institute

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El ictus debe entenderse como una enfermedad de redes. La desconectividad cerebral ofrece un marco para predecir el pronóstico funcional más allá de la lesión focal, integrando fase aguda, evolución durante la rehabilitación y desenlace a medio plazo.

OBJETIVO

Integrar tecnologías funcionales y estructurales basadas en lesion network mapping (LNM) para anticipar déficits, espasticidad y recuperación funcional.

De la lesión focal al estado de la red



MÉTODOS

- Dos tecnologías LNM complementarias: desconectividad funcional y estructural.
- Cohortes retrospectivas (N≈290; N≈281) y TC sin contraste adquirida en fase aguda.
- Mapas individuales estimados con conectomas normativos HCP (~1000 sujetos).
- Decodificación cognitiva con Neurosynth y modelos predictivos Ridge con validación leave-one-out.
- Pronóstico longitudinal: ingreso, rehabilitación y evolución funcional a >3 meses.

LNM FUNCIONAL
redes distribuidas

LNM ESTRUCTURAL
tractos desconectados

RESULTADOS CLAVE

- La desconectividad de redes distribuidas predice el pronóstico clínico mejor que la localización aislada de la lesión.
- En fase subaguda identifica dominios cognitivos y motores alterados, asociados con escalas clínicas durante la rehabilitación.
- A >3 meses, la desconectividad funcional y estructural explica la severidad de la espasticidad (R^2 hasta 0,70) y déficits persistentes.
- Se diferencian redes sensoriomotoras y tractos motores de redes de alto orden: DMN, atención y emoción.

R^2 hasta 0,70

predicción de severidad de espasticidad

FLUJO PREDICTIVO MULTIMODAL

Desde la TC aguda hasta el pronóstico personalizado

1. LESIÓN AGUDA

TC sin contraste y mapa individual de lesión.



2A. LNM FUNCIONAL

Conectoma HCP ~1000

2B. LNM ESTRUCTURAL

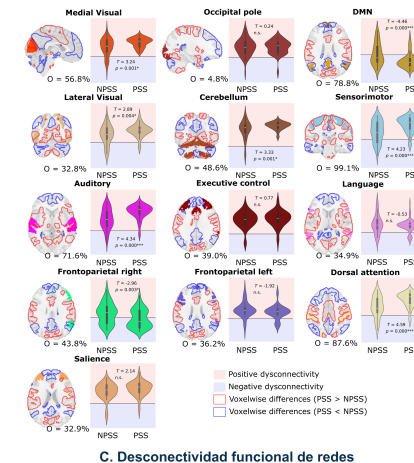
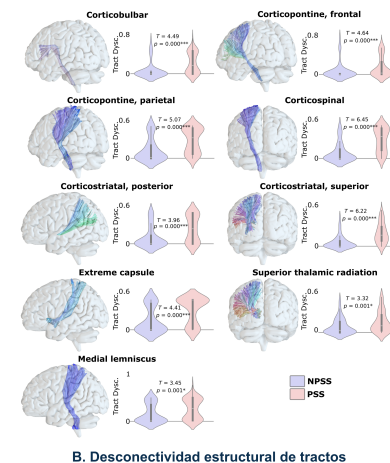
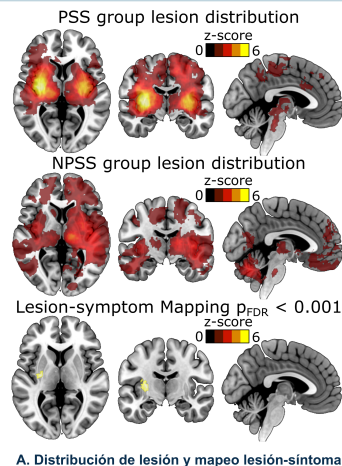
Tractos intactos y remanentes

3. MODELO PREDICTIVO

Neurosynth + Ridge LOO-CV
Déficits · Espasticidad · Evolución funcional

Estratificación para medicina personalizada

EVIDENCIA VISUAL: CASO DE USO EN ESPASTICIDAD POSTICTUS



CONCLUSIÓN

La desconectividad cerebral permite estratificar pacientes desde la fase aguda hasta la evolución crónica y guía modelos de medicina personalizada, rehabilitación y neuromodulación dirigidas a redes.

EXERCISE-INDUCED miRNA SIGNATURES AFTER STROKE IN MICE IDENTIFIES miR-214 AS A POTENTIAL REGULATOR OF ENDOTHELIAL REMODELING

Marina Pérez-González¹, Miguel Garcia-Gabilondo¹, Kerrie Adrián-Campbell¹, Marta Klimczak¹, Maria Jesús García-Reina¹, Anna Rosell¹

¹Neurovascular Research Laboratory, Vall d'Hebron Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

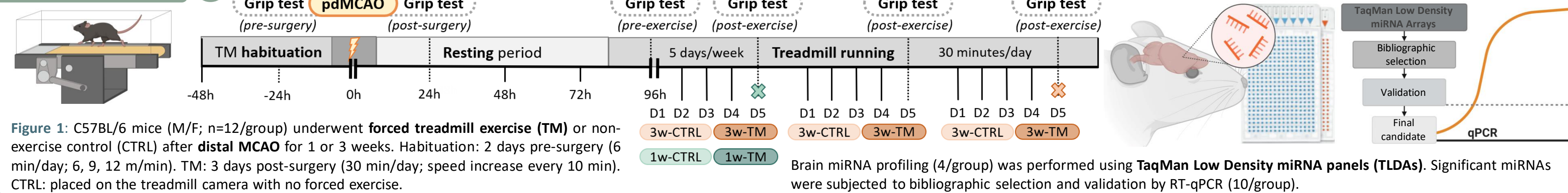
INTRODUCTION

After stroke, several mechanisms and molecules guide neurovascular repair during both spontaneous recovery and therapeutic rehabilitation. We aimed to characterize **miRNAs** as potential regulators of **exercise-induced repair** following ischemic stroke to identify novel therapeutic candidates.

MicroRNAs (**miRNAs**) are small, non-coding, single-stranded RNA molecules (~22 nucleotides) that regulate gene silencing by binding to messenger RNA (**mRNA**), leading to translational inhibition and mRNA destabilization, ultimately reducing protein expression.

1 miRNA SIGNATURES

METHODS



RESULTS

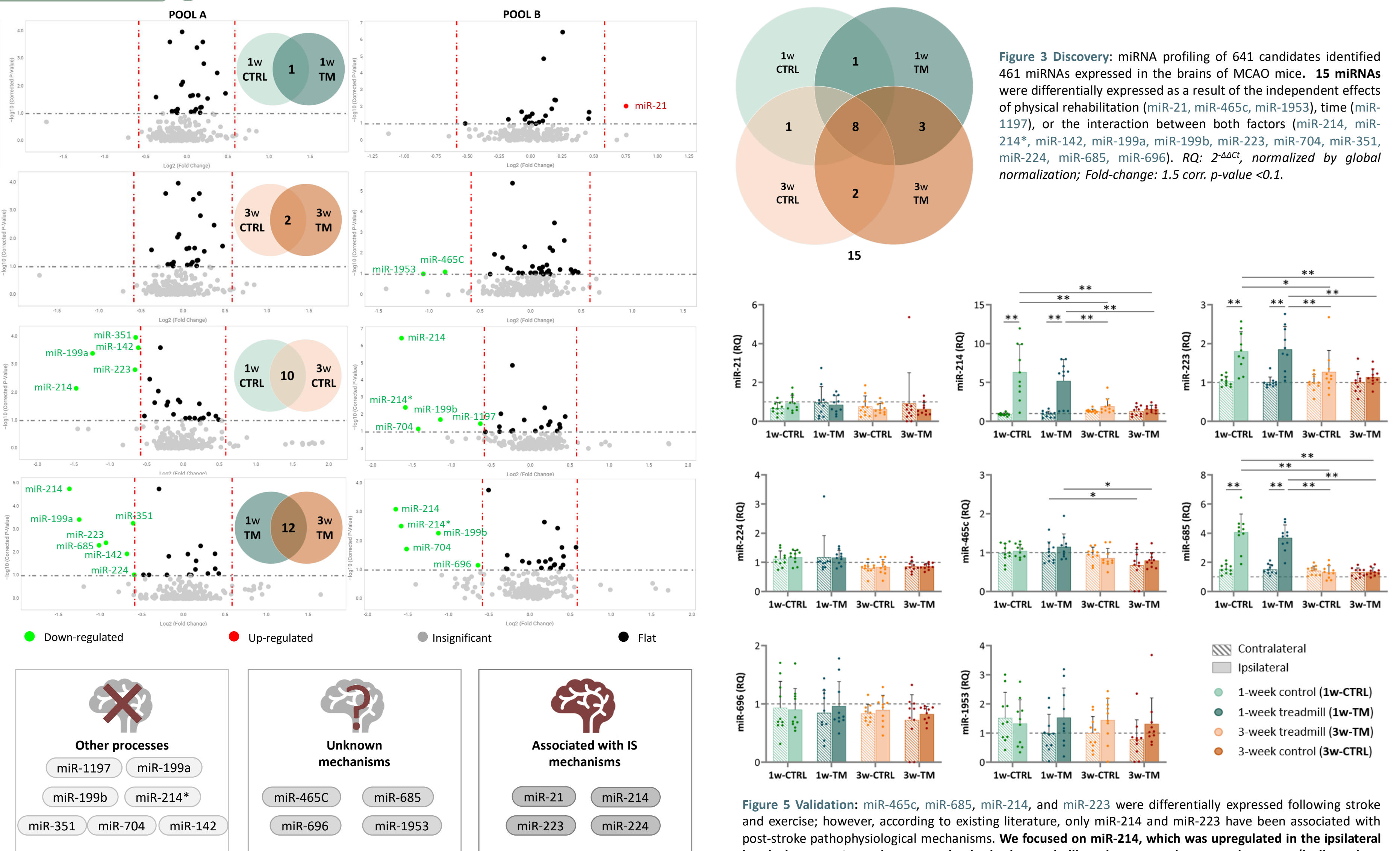
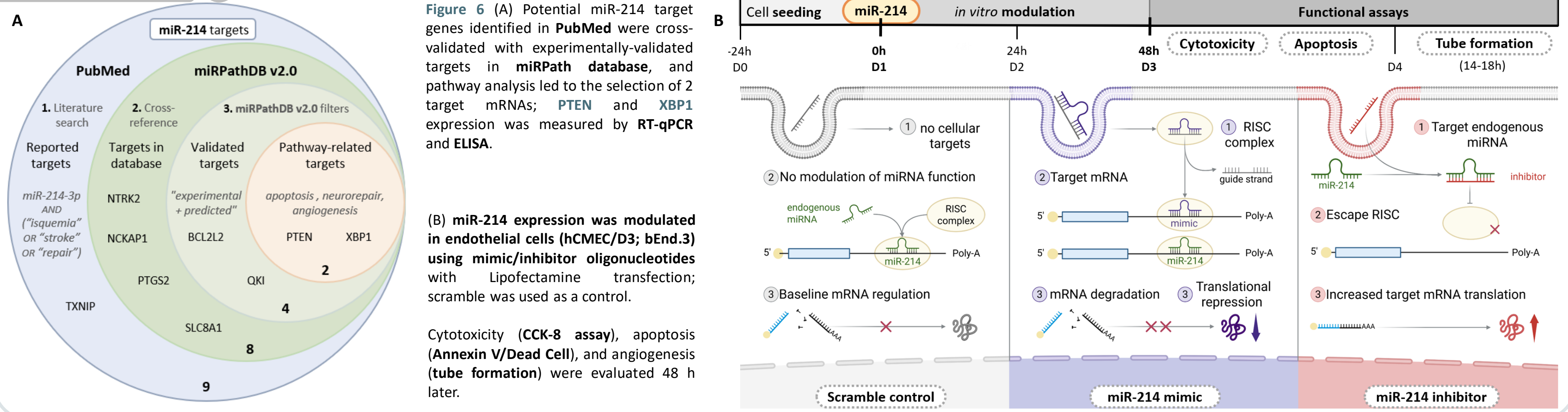
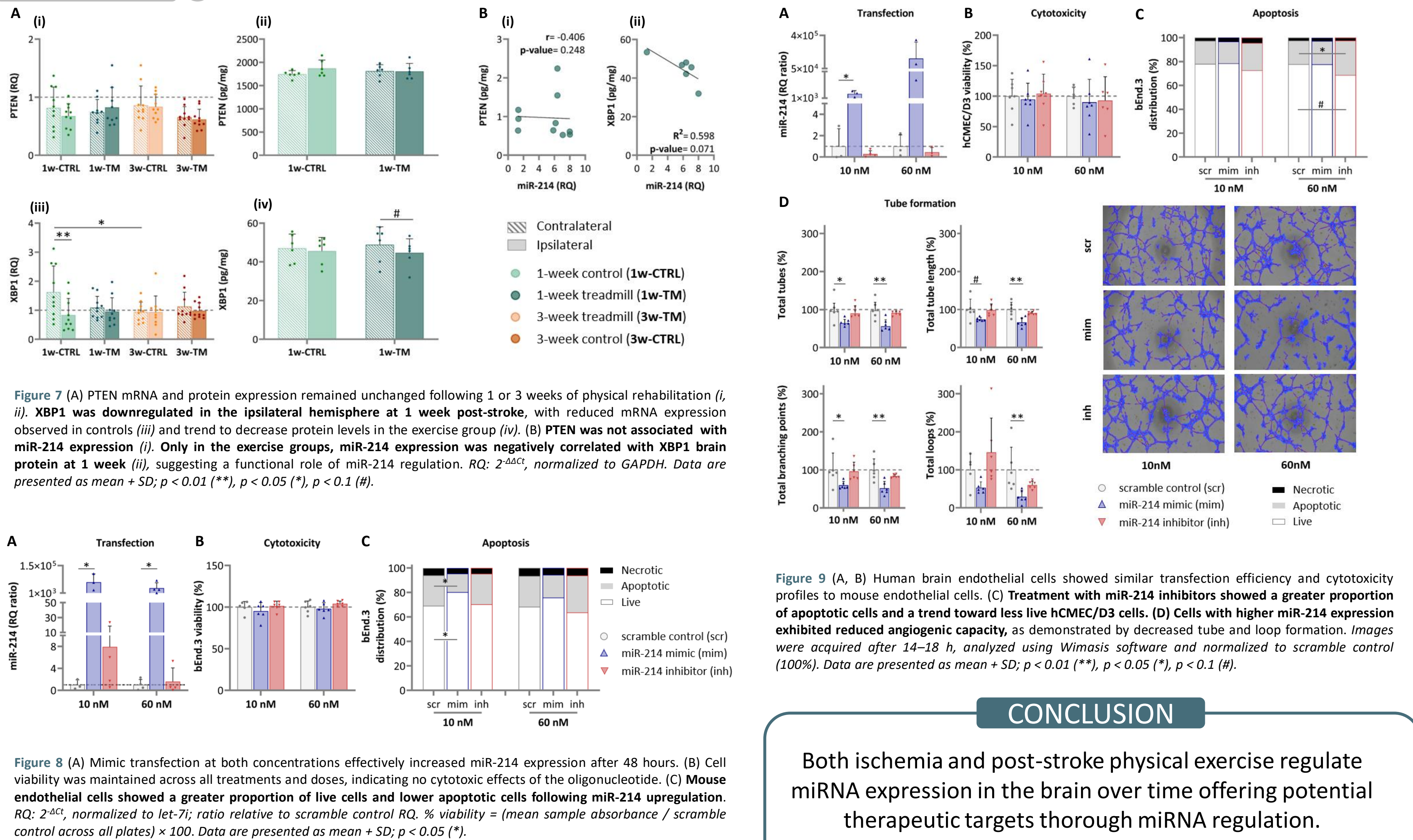


Figure 4 Bibliographic analysis: miRNAs lacking prior documentation in the literature (miR-465c, miR-685, miR-696, miR-1953), together with miRNAs previously associated with ischemic stroke mechanisms (miR-21, miR-214, miR-223, miR-224), were selected for validation analysis.

METHODS



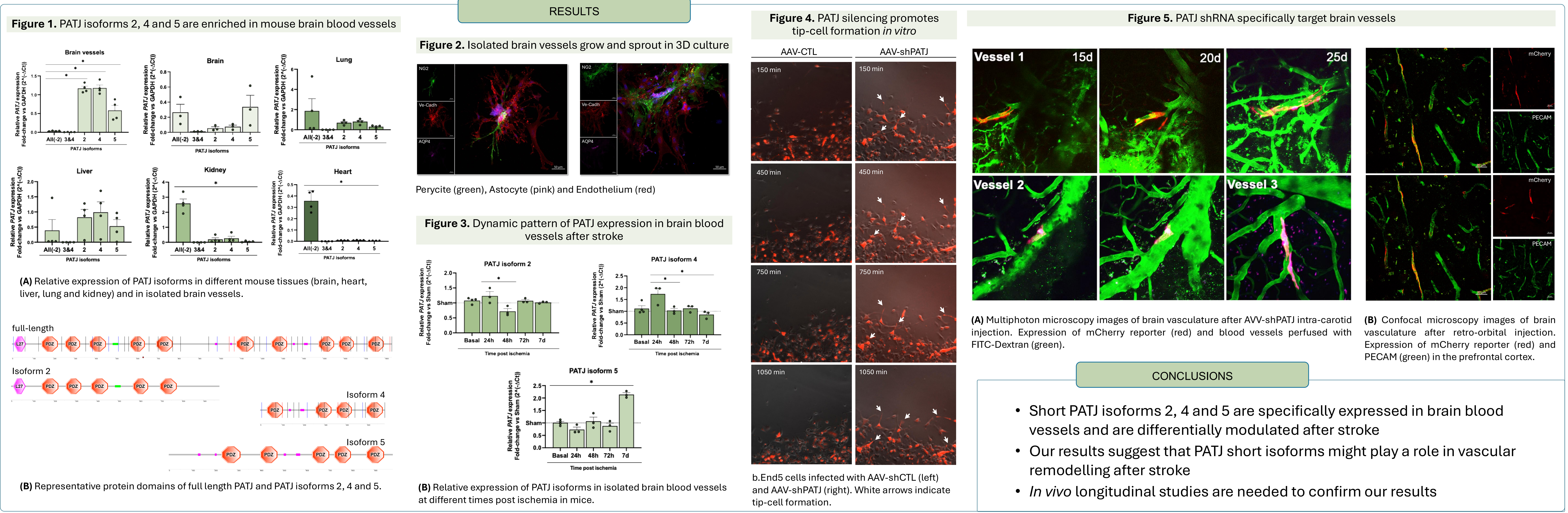
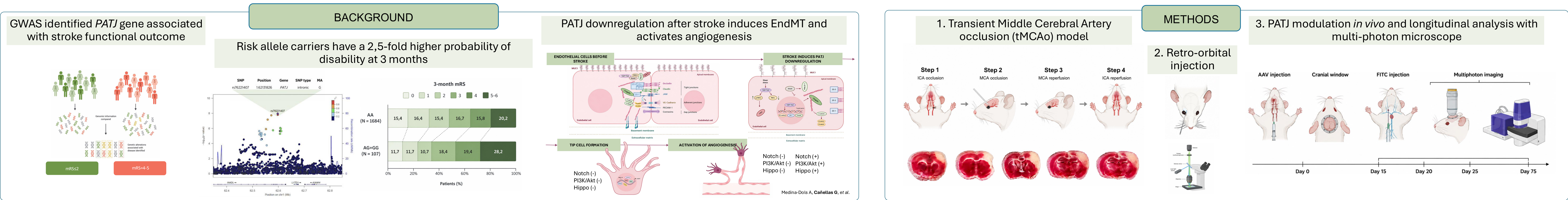
RESULTS



CONCLUSION

Both ischemia and post-stroke physical exercise regulate miRNA expression in the brain over time offering potential therapeutic targets thorough miRNA regulation.

In this context, post-ischemic miR-214 upregulation and subsequent XBP1 inhibition modulates tube formation and endothelial cell apoptosis.



Rebeca Gallego Ruiz¹, Javier Pozo Novoa¹, Fernando Laso García², Ángela Calzado-González¹, Jorge Rodríguez-Pardo¹, Laura Casado-Fernández¹
Exuperio Díez Tejedor¹, María Alonso de Leciñana¹, María Gutiérrez-Fernández¹

¹ Laboratorio de Ciencias Neurológicas y Cerebrovascular, Servicio de Neurología y Centro de Ictus, Grupo de Neurología y Enfermedades Cerebrovasculares, Área de Neurociencias del Instituto para la Investigación Sanitaria del Hospital La Paz – IdiPAZ (Hospital Universitario La Paz – Universidad Autónoma de Madrid), Madrid.
² Laboratorio de Ictus Traslacional (C042) (TREAT), Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

Previamente hemos demostrado que vesículas extracelulares (VE) circulantes participan en mecanismos endógenos de reparación cerebral y recuperación funcional tras hemorragia intracerebral (HIC). Para refinar estos hallazgos, realizamos un estudio preclínico con el objetivo de evaluar el efecto de la administración de VE de origen neural (VEN) sobre la recuperación tras HIC.

MÉTODOS

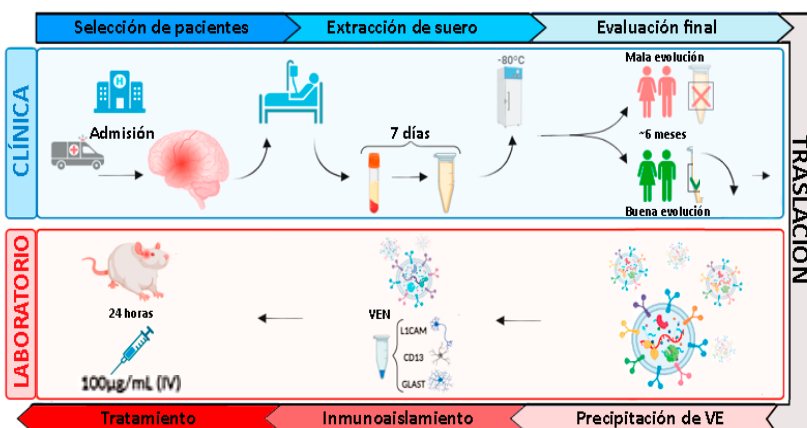


Fig.1. Obtención del tratamiento.

Procedimiento traslacional que comenzó con la obtención del suero de los pacientes a los 7 días. Estos se evaluaron a los 6 meses. Únicamente el suero de los pacientes con buena evolución fue seleccionado para extracción de VEN.

Para el aislamiento de vesículas se utilizaron anticuerpos de los tres principales tipos celulares del sistema nervioso: neuronas (L1CAM); astrocitos (GLAST) y microglía (CD13).

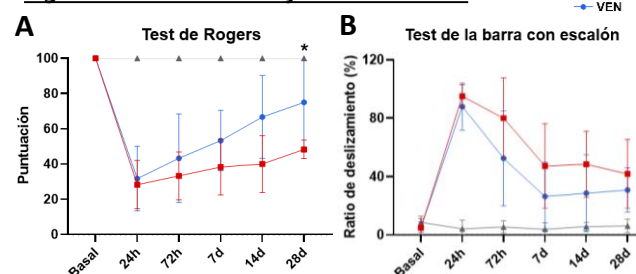
Fig.2. Protocolo experimental.

Los animales se asignaron aleatoriamente a 3 grupos experimentales: sham, placebo y VEN (N=10 por grupo). Se incluyeron machos y hembras (1:1). El volumen de hemorragia fue monitorizado por ultrasonidos (US). El tratamiento de VEN fue inyectado vía intravenosa a las 24h tras la hemorragia. Se realizó el seguimiento de las evaluaciones funcionales (EF).

Los animales se sacrificaron a los 28 días y se extrajo el tejido cerebral donde se analizaron por inmunofluorescencia NeuN (*Neuronal Nuclei*) y MBP (*Myelin Basic Protein*) como marcadores de células maduras.

RESULTADOS

Fig.3. Evaluación de la función motora



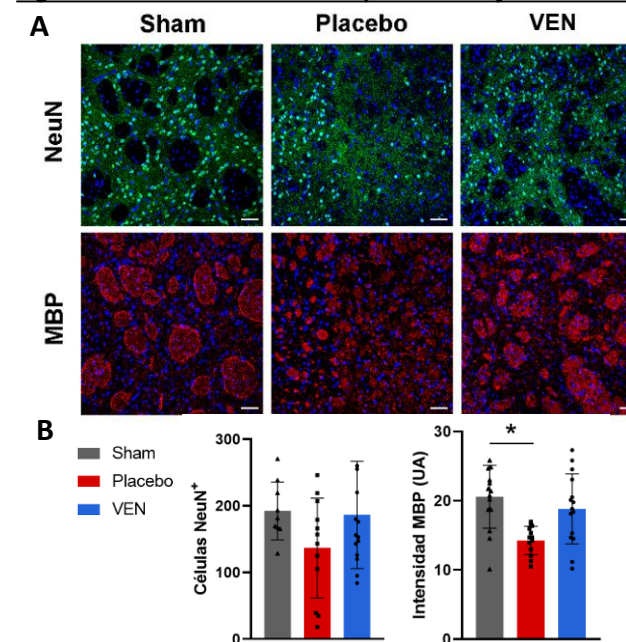
A) En el “Test de Roger” los animales tratados mostraron mejoría significativa frente al grupo placebo a los 28d (VEN: $75,0 \pm 26,4$ vs Placebo: $48,3 \pm 5,3\%$). (*) indica $p < 0,05$.

B) En el “Test de la barra con escalón”, los animales tratados mostraron menores ratios de deslizamiento, sin llegar a valores significativos.



Mejoría motora en el grupo tratado con VEN frente al placebo a los 28d desde la HIC.

Fig. 4. Marcadores cerebrales por inmunofluorescencia



A) Imágenes del área perilesional estriatal a los 28 días mediante microscopía confocal y aumento de 20X. Barra de escala: 50µm.

B) Representación gráfica de los análisis de las imágenes de inmunofluorescencia. Se observó mayor marcaje de NeuN en los grupos tratados (VEN: $186,3 \pm 80,5$; VEI: $183,5 \pm 79,4$; VENI: $180,3 \pm 82,1$), respecto al placebo ($136,6 \pm 75,0$), aproximándose a los valores del grupo sham. MBP presentó un patrón similar, con valores superiores en los grupos tratados (VEN: $18,8 \pm 5,1$ frente al placebo ($14,3 \pm 2,1$) y cercanos al grupo sham ($20,6 \pm 4,5$), sin significación. (*) indica $p < 0,05$



Mejor integridad celular en el grupo de tratamiento con VEN. Las VEN pueden estar implicadas en la reducción del daño tras la HIC

CONCLUSIÓN

El tratamiento con las VEN de pacientes con buena evolución favorece la recuperación funcional y aumenta la expresión de marcadores asociados a reparación cerebral, lo que sugiere su participación en mecanismos endógenos de reparación y plasticidad cerebral.

Ecocardiografía auricular avanzada en el paciente con infarto cerebral y FA a pesar del tratamiento anticoagulante

Ricardo Rigual ¹; Carlos Hervás¹; Sergio Castrejón-Castrejón ²; Eduardo Mariño ¹ ; Gerardo Ruiz-Ares¹; Laura González-Martín¹; María Alonso de Leciñana,¹; Jorge Rodríguez-Pardo ¹; José Luis Merino ²; Blanca Fuentes ¹; Lucía Fernández Gassó ³

1. Servicio de Neurología y Centro de ictus. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ (Hospital Universitario La Paz – Universidad Autónoma de Madrid).
2. Unidad de Arritmias y Electrofisiología Robotizada. Servicio de Cardiología. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ (Hospital Universitario La Paz – Universidad Autónoma de Madrid).
3. Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ (Hospital Universitario La Paz – Universidad Autónoma de Madrid).

Introducción

Los pacientes que sufren un infarto cerebral por fibrilación auricular (FA) a pesar del tratamiento anticoagulante presentan un riesgo elevado de recurrencia isquémica. La identificación de características aurícula izquierda (AI) predisponentes podría ayudar a mejorar la estratificación del riesgo embólico. Nuestro objetivo es comparar las características de la AI en diferentes escenarios de pacientes con FA, según hayan presentado un infarto cerebral y estén o no en tratamiento anticoagulante.

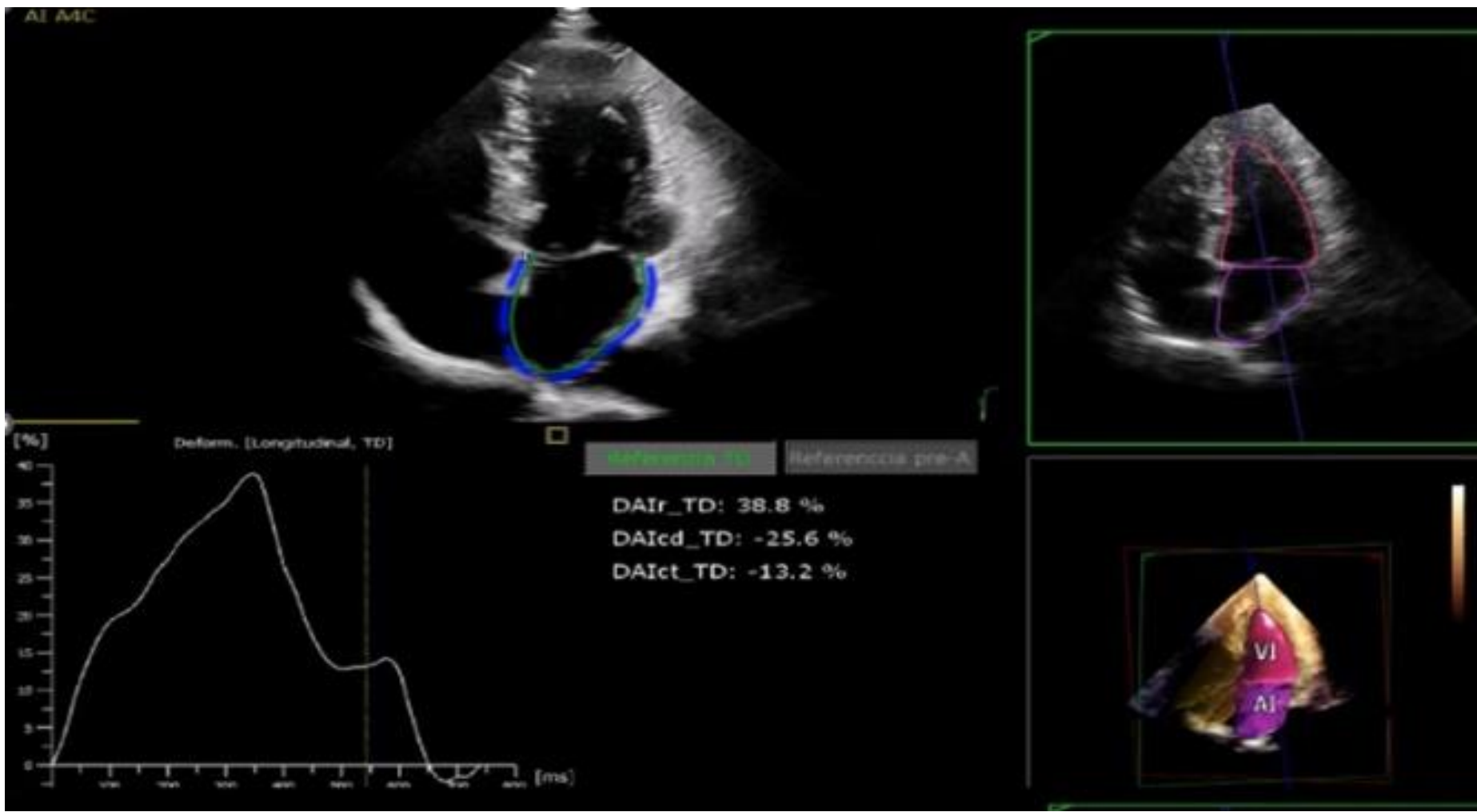
Métodos

Se revisaron datos de manera retrospectiva de dos cohortes con recogida de datos prospectiva de pacientes con infarto cerebral (grupo infarto cerebral por FA a pesar de anticoagulación-, grupo 2- infarto cerebral por FA sin anticoagulación previa) y una cohorte retrospectiva de pacientes con FA y tratamiento anticoagulante sin antecedente de ictus isquémico (grupo 3). Se compararon los datos ecocardiográficos de disfunción de AI: volumen AI indexado (VolindexAI) y strain en las tres fases: reservorio [SAIr], conducción [SAIc] y contracción [SAIct].

Resultados

Se revisaron datos de 151 pacientes: 89 con infarto cerebral por FA a pesar de anticoagulación, 32 con infarto cerebral por FA sin anticoagulación previa y 30 con FA y tratamiento anticoagulante sin antecedente de ictus isquémico. En la tabla 1 se muestran las características del total de la muestra y los grupos.

Tabla 1. Características basales	Cohorte completa (n=151)	Grupo 1 (n=89)	Grupo 2 (n=32)	Grupo 3 (n=30)	p
Edad, años, media (DE)	80,1 (8,6)	80,9 (8,8)	77,8 (9,5)	80,3 (6,8)	0,224
Sexo femenino, n (%)	79 (52,3)	42 (47)	18 (56,3)	19 (63,3)	0,273
Hipertensión arterial, n (%)	125 (83,3)	73 (83,0)	24 (75,0)	28 (93,3)	0,152
Diabetes mellitus, n (%)	39 (25,8)	29 (32,6)	5 (15,6)	5 (16,7)	0,075
Dislipemia, n (%)	85 (57,0)	56 (64,4)	15 (46,9)	14 (46,7)	0,102
Fumadores activos, n (%)	8 (5,3)	5 (5,6)	1 (3,1)	2 (6,7)	0,806
Ictus isquémico previo, n (%)	29 (19,3)	25 (28,4)	4 (12,5)	—	0,002
Tratamiento con ACOD, n (%)	94 (79)	70 (78,7)	—	24 (80)	0,551
CHADS2VASC, mediana (RIC)	3 (3,5)	4 (3,5)	3 (2,5)	3 (3,4)	0,024
ERm previa; mediana (RIC)	0 (0,0)	0 (0,1)	0 (0,0)	—	0,009
NIHSS puntuación, mediana (RIC)	6 (3-14,5)	5 (3,14,5)	7,5(3,25,14,75)	—	0,724
Oclusión gran vaso, n (%)	70 (57,9)	49 (55,1)	21 (65,6)	—	0,204
Trombectomía mecánica, n (%)	27 (22,3)	21 (23,6)	6 (18,8)	—	0,630
ERm a los 90 días; mediana (RIC)	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (0,3,75)	—	0,121



Vista apical de cuatro cámaras con análisis de strain auricular izquierdo mediante software dedicado (AutoStrain LA), mostrando dilatación de la aurícula izquierda y reducción del strain.

Encontramos diferencias significativas entre los grupos (Tabla 2).

Los pacientes con infarto cerebral por FA a pesar de anticoagulación, en comparación con aquellos con infarto cerebral por FA sin anticoagulación previa, mostraron un mayor volumen auricular izquierdo indexado y valores más bajos de strain en las fases de reservorio y contracción.

Los pacientes con ictus por FA a pesar de anticoagulación también presentaron valores más bajos de strain en las fases de reservorio, conducción y contracción en comparación con los pacientes con FA y tratamiento anticoagulante sin antecedente de ictus isquémico.

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con con infarto cerebral por FA sin anticoagulación previa y aquellos con FA y tratamiento anticoagulante sin antecedente de ictus isquémico.

Tabla 2. Ecocardiografía avanzada	Grupo 1 (n=89)	Grupo 2 (n=32)	p	β ajustada (DE)	P ajustada
Volumen AI index, mm, mediat±DE*	53,73±19,69 (n=89)	37,70±10,65 (n=32)	<0,001	14,15 (3,73)	<0,001
Strain AI reservorio %, mediat±DE *	12,83±8,76 (n=89)	22,17±10,08 (n=32)	<0,001	-7,85 (1,78)	<0,001
Strain IA conducción %, mediat±DE**	-8,81±5,84 (n=89)	-11,87±5,49 (n=32)	0,011	2,11 (1,15)	0,068
Strain IA contracción, %, mediat±DE *	-4,05±5,58 (n=89)	-10,33±8,18 (n=32)	<0,001	5,54 (1,31)	<0,001

	Grupo 1 (n=89)	Grupo 3 (n=30)	p	β ajustada (DE)	P ajustada
Volumen AI index, mm, mediat±DE*	53,73±19,69 (n=89)	44,96±19,05 (n=30)	0,036	6,99 (4,16)	0,095
Strain AI reservorio %, mediat±DE *	12,83±8,76 (n=89)	20,27± 9,25 (n=30)	<0,001	-6,98 (1,83)	<0,001
Strain IA conducción %, mediat±DE**	-8,81±5,84 (n=89)	-11,78±3,60 (n=30)	0,001	2,27(1,06)	0,034
Strain IA contracción, %, mediat±DE *	-4,05±5,58 (n=89)	-8,48±8,31 (n=30)	0,010	4,56 (1,38)	0,001

	Grupo 2 (n=32)	Grupo 3 (n=30)	p	β ajustada (DE)	P ajustada
Volumen AI index, mm, mediat±DE*	37,70±10,65 (n=32)	44,96±19,05 (n=30)	0,073	2,54 (1,95)	0,200
Strain AI reservorio %, mediat±DE *	22,17±10,08 (n=32)	20,27± 9,25 (n=30)	0,443	-0,24 (1,20)	0,841
Strain IA conducción %, mediat±DE**	-11,87±5,49 (n=32)	-11,78±3,60 (n=30)	0,944	-0,04(0,617)	0,937
Strain IA contracción, %, mediat±DE *	-10,33±8,18 (n=32)	-8,48±8,31 (n=30)	0,381	0,32 (1,04)	0,758

* Ajustado por edad and CHADS2VASC
** Ajustado por edad, CHADS2VASC y diabetes

Conclusiones

Los pacientes con infarto cerebral a pesar de anticoagulación presentan mayor alteración de los marcadores ecocardiográficos de disfunción de AI. Estos parámetros podrían ayudar a identificar a los individuos con mayor riesgo, que podrían beneficiarse de una vigilancia clínica más estrecha