

Parte A. DATOS PERSONALES		Fecha del CVA	01-09-2017
Nombre y apellidos	<b>FRANCISCO ARNALICH FERNANDEZ</b>		
DNI/NIE/pasaporte	26173288R		
Núm. identificación del investigador	Researcher ID	J-8184-2017	
	Código Orcid	0000-0003-2943-0373	

**A.1. Situación profesional actual**

Organismo	Universidad Autónoma de Madrid.		
Dpto./Centro	Departamento de Medicina/ Hospital Universitario LA PAZ		
Dirección	Ciudad Universitaria de Cantoblanco. Madrid. 28049		
Teléfono	914975300	correo electrónico	francisco.arnalich@uam.es
Categoría profesional	Catedrático U. (plaza vinculada)	Fecha inicio	2007-05-14
	Jefe Servicio Medicina Interna Hospital Universitario LA PAZ	Fecha inicio	2009-07-01
Espec. cód. UNESCO	3205.05; 3205.06; 3205.99		
Palabras clave	Chronic Inflammatory diseases; innate immune response; cholinergic antiinflammatory pathway sepsis; septic shock, VIH infection, infection in immunocompromised patients		

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

Licenciatura Medicina	Universidad GRANADA	1975
Especialista MED. INTERNA	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID (UAM)	1979
Doctor en MEDICINA	Medicina (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE)	1980

**A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (últimos 10 años)**

Items WOS acumuladas	Items WOS (Q1)	Citas acumuladas	Indice H	Global citas/año
<b>207</b>	<b>60</b>	<b>3038</b>	<b>30</b>	<b>19</b>
Items WOS 2007-16	Items WOS (Q1) 2007-16	Citas/ año 2007-16	Indice H 2007-16	Tesis Doctorales
<b>44</b>	<b>47</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>14</b>

**6 tramos o sexenios de investigación (ANEP)** (1976-1981;1982-1987;1988-1993; 1994-1999; 2000-2005; 2006-2011). Año último Concedido: 2011

**Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM** (máximo 3500 caracteres)

Los trabajos iniciales de nuestro grupo se orientaron al estudio de **LA RESPUESTA INMUNE INNATA** en sepsis y TB. La difusión de estos trabajos fue muy amplia: (Leptin and cytokines in septic shock. J Infect Dis 1999; 108:908; citas 117); (NFκ activity and cytokines in sepsis: Infect. I mmunity 2000; 68:1942; citas160); (IF-γ, IL-10 polymorphisms in tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:970, citas 165); (IL-1Ra gene polymorphism and mortality in sepsis. Clin Exp Immunol 2002; 127:331. Citas 72). Hemos estudiado los **MECANISMOS DE “TOLERANCIA INMUNOLÓGICA”** en la sepsis grave y, por primera vez, describimos el papel de la pseudoquinasa IRAK-M en el “estado refractario” en la sepsis (Rapid up-regulation of IRAK-M expression in septic patients. Biochem Biophys Res 2003; citas 116); (Tumor cells deactivate human monocytes by upregulating IRAK-M expression. J Immunol 2005; citas 86); (Metalloproteinases shed and TREM-1 in LPS-stimulated

monocytes. *J. Immunol* 2007; citas 81). (Human monocytes undergo re-programming in sepsis. *Immunity* 2015; citas 36). También describimos este “estado refractario” en fibrosis quística (*J Immunol* 2009; citas 96); (*PLoS ONE* 2008; citas 40), y en situaciones de isquemia/infarto extenso (*J Endotoxin Res* 2007; citas 35); (*Critical Care* 2010; citas 28); (*PLoS ONE* 2014; citas 17).

En otra línea de investigación, estudiamos la **relación entre SIST. INMUNE INNATO y SIST. NERV. PARASIMPÁTICO mediante los receptores nicotínicos ('vía colinérgica antiinflamatoria)**. Esta vía está mediada por el nervio vago, que libera acetilcolina para interactuar con la subunidad  $\alpha 7$  del receptor nicotínico ( $\alpha 7nAChR$ ). Describimos por primera vez que el gen de la subunidad  $\alpha 7$  neuronal (*CHRNA7*) está parcialmente duplicado en el genoma humano, y forma un gen híbrido (*CHRFAM7A*) con el nuevo gen *FAM7A*. Demostramos que el *dup $\alpha 7$*  podría modular la transmisión sináptica mediada por el receptor  $\alpha 7$  y la respuesta anti-inflamatoria colinérgica (*J Biol Chem* 2011; 286:594; citas 43). En monocitos estimulados por LPS, y en modelos de sepsis, demostramos la existencia de una interrelación regulatoria entre la expresión de *IRAK-M* y la vía de señalización mediada por receptores nicotínicos  $\alpha 7$  (*PLoS ONE* 2014; citas 18). En un estudio piloto en pacientes con sepsis hemos encontrado que el grado de expresión del gen  $\alpha 7$  en monocitos es un buen marcador del estado inflamatorio, la gravedad y el pronóstico (*J Infect Dis* 2015; 211:145; citas 12). Hemos estudiado la posible interacción  $\alpha 7$ /*dup $\alpha 7$*  en tumores asociados al tabaquismo (*SAF2014-56623-R*). En pacientes con Ca. epidermoide encontramos una sobreexpresión de receptores  $\alpha 7, \alpha 5$  y  $\beta 4$ , y de los receptores, y de  $\alpha 5$  y  $\beta 4$  en aquellos con adenocarcinoma, lo que puede explicar la diferente exposición con el consumo de tabaco en ambos tipos de tumores (*Oncotarget* 2017).

La línea de **investigación asistencial**, relacionada con la U. Infecciosas-M. Interna que dirijo, ha originado numerosos estudios en pacientes con **bacteriemia** (*Virulence* 2015; citas 10), **infección VIH** [(*PLoS ONE* 2013; citas 18), (*J Acquir Immunodef Syndr* 2014; citas 18), (*Clin Infect Dis* 2014; citas 15)], hepatitis C [(*Clin Infect Dis* 2015; citas 15)], e infección **por virus de Ebola** [(*Lancet Respir Med* 2015; 3:554-562; citas 35), (*N. Engl J Med* 2016; 374: 636-646; citas 61).

Durante los últimos 10 años he dirigido **14 tesis doctorales**. Mi actividad docente incluye el **Grado de Medicina** (Fisiopatología y Semiología; Geriatría; Rotatorio Clínico 6º) y **Nutrición Humana y Dietética** (Fisiopatología). **Tengo reconocidos 6 tramos o quinquenios docentes por la UAM.**

**He sido subdirector del Departamento de Medicina de la UAM desde el año 2014, y en la actualidad soy Director del Departamento (noviembre 2017).**

## Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES (ordenados por tipología)

### C.1. Publicaciones más relevantes (2017-2009)

1. Bordas A, Cedillo JL, **Arnalich F**, ...and.Montiel C (3/11): *Expression pattern for nicotinic acetylcholine receptor subunit genes in smoking-related lung cancers*. **Oncotarget** 2017; (July 4,) doi: 10.18632/oncotarget.18948). **IF 5.2 Q1**
2. Montejano R, Stella-Ascariz N, Monge S..., **Arnalich F** (11), and Arribas JR.(15) *Impact of antiretroviral treatment containing tenofovir difumarate on the telomere length of aviremic HIV-infected patients.* **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2017. doi: 10.1097/QAI.0000000000001391: **IF 4.556** | Rank 12/78 | **Q1**
3. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, Liddell AM, Wolf T, Vetter P, Schmiedel S, Grunewald T, Jacobs M, Arribas JR, Evans L, Hewlett AL, Brantsaeter AB, **Arnalich F** (20/36) Working Group of the U.S.–EU Clinical Network. *Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe* .**N Engl J Med.** 2016 Feb 18;374(7):636-46. doi: 10.1056/NEJMoa150487. **IF: 72.406** | Rank 1/154 | **Q1 (WoS); Citas 61**
4. Mora-Rillo M, Arsuaga M, Ramírez-Olivencia G, de la Calle F, Borobia AM, Sánchez-Seco P, Figueira JC,.. **Arnalich F**, (18/19), Arribas JR (19/19); *Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain.* **Lancet Respir Med.** 2015 Jul;3(7):554-62. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00180-0. **IF 15.328** | Rank 1/33 | **Q1 (WoS); Citas 31.**

5. Shalova IN, Lim JY, Chittezhath M, Zinkernagel AS, Beasley F, Hernández-Jiménez E, Toledano V, Cubillos-Zapata C, **Arnalich F**, López-Collazo E, Biswas SK.  
*Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$* . **Immunity** **2015**; **42(3):484-98**. doi: 10.1016/j.immuni.2015.02.001. **IF 24.082** | Rank 3/150 | **Q1 (WoS)**; **Citas 36**.
6. Cedillo JL, **Arnalich F**, Martín-Sánchez C, Quesada A, Rios JJ, Maldifassi MC, Atienza G, García-Rio F, López-Collazo E, Montiel C. *Usefulness of  $\alpha 7$  nicotinic receptor messenger RNA levels in peripheral blood mononuclear cells as a marker for cholinergic antiinflammatory pathway activity in septic patients*: **J Infect Dis.** **2015**; **211(1):146-55**.doi: 10.1093/infdis/jiu425: **IF 6.344** | Rank 5/83 | **Q1 (WoS)**; **Citas: 12**
7. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Monge S, Montes-Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, Bernardino JI, González-García JJ **Arnalich F**, Arribas JR.  
*A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals*. **Clin Infect Dis.** **2014**; 59(11):1627-34.  
doi: 10.1093/cid/ciu640 . **IF 8.736** | Rank 2/83 | **Q1 (WoS)**; **Citas 15**
8. Maldifassi MC, Atienza G, **Arnalich F**, López-Collazo E, Cedillo JL, Martín-Sánchez C, Bordas A, Renart J, Montiel C. *A new IRAK-M-mediated mechanism implicated in the anti-inflammatory effect of nicotine via  $\alpha 7$  nicotinic receptors in human macrophages*. **PLoS One** **2014** ;**9 (9) :e108397**.doi:10.1371/journal.pone.0108397. **Q1. Citas 15**
9. Fernández-Ruiz I, **Arnalich F**, Cubillos-Zapata C, Hernández-Jiménez E, Moreno-González R, Toledano V, Fernández-Velasco M, Vallejo-Cremades MT, Martí R, Boscá L, Andreu AL, López-Sendón JL, López-Collazo E. *Mitochondrial DAMPs induce endotoxin tolerance in human monocytes: an observation in patients with myocardial infarction*. **PLoS One.** **2014**; **9 (5):e95073**. doi: 10.1371/journal.pone.0095073. **IF 4.034** | Rank 8/56 | **Q1. Citas 17**
10. **Arnalich F**, Maldifassi MC, Ciria E, Codoceo R, Renart J, Fernández-Capitán C, Herruzo R, García-Rio F, López-Collazo E, Montiel C. *Plasma levels of mitochondrial and nuclear DNA in patients with massive pulmonary embolism in the emergency department: a prospective cohort study*. **Crit Care** **2013** **17(3):R90**. doi: 10.1186/cc12735. **IF 5.035** | **Q1**; **Citas 25**
11. de Lucas-Cerrillo AM, Maldifassi MC, **Arnalich F**, Renart J, Atienza G, Serantes R, Cruces J, Sánchez-Pacheco A, Andrés-Mateos E, Montiel C. *Function of partially duplicated human  $\alpha 7$  nicotinic receptor subunit CHRFAM7A gene: potential implications for the cholinergic anti-inflammatory response*. **J Biol Chem.** **2011**; **286: 594-606**. doi: 10.1074/jbc.M110.180067: **IF 4.773** | Rank 66/289 | **Q1**; **Citas 43**.
12. **Arnalich F**, Menéndez M, Lagos V, Ciria E, Quesada A, Codoceo R, Vazquez JJ, López-Collazo E, Montiel C. *Prognostic value of cell-free plasma DNA in patients with cardiac arrest outside the hospital: an observational cohort study*. **Crit Care** **2010**; **14(2):R47**. doi: 10.1186/cc8934. **IF 5.035** | Rank 5/27 | **Q1**; **Citas 25**
13. del Fresno C, García-Rio F, Gómez-Piña V, Soares-Schanoski A, Fernández-Ruiz I, Jurado T, Kajiji T, Shu C, , **Arnalich F**, Fuentes-Prior P, Biswas SK, López-Collazo E. *Potent phagocytic activity with impaired antigen presentation identifying LPS-tolerant human monocytes: demonstration in isolated monocytes from cystic fibrosis patients*. **J Immunol.** **2009**;**182:6494-507**. doi:10.4049/jimmunol.0803350 **Q1. IF 5.646. Citas 96**
14. De la Fuente M, Hernanz A, Guayerbas N, Victor VM, **Arnalich F**. *Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women*.  
**Free Radic Res.** **2008** (3):272-80. doi: 10.1080/10715760801898838. **Q1. FI 4.2. Citas: 24**

## **C.2. Proyectos de investigación competitivos:**

1. **PIE/15/00065**). “The risk of infections in several pathologies: A thorough study with clinical tools development for personalised medicine”. ISCIII. Programa Acción Estratégica en Salud. Proyecto Integrado de Excelencia. Duración: 2016-2019. Financiación: 606.925.00 €. IP Coordinador: E López-Collazo. **IP sub-proyecto 2 (Sepsis): F. Arnalich**. Concedido.

2. **Proyecto DTS 15/00143.** Identificación y caracterización de anticuerpos monoclonales frente a virus Ebola para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas”. ISCIII. Programa de Desarrollo Tecnológico en Salud. (1/1/2016-31/12/2017). Financiación: 50.600 €. IP: JR Arribas. **Coinvestigador: F Arnalich.** Concedido.
3. **SAF2014-56623-R.** “The  $\alpha 7$ -nicotinic receptor and its endogenous modulator dup $\alpha 7$  in human smoking-related tumors: their involvement in tobacco carcinogen-induced tumor development and chemotherapy resistance”. Mº Economía y Competitividad: **IPs: Carmen Montiel y F. Arnalich.** Subvención: 242.000,00 €. Concedido
4. **SAF2011-23575:** “Role of duplicated human  $\alpha 7$  nicotinic receptor subunit in the control of cholinergic anti-inflammatory response and neurotransmitter release: relevance in sepsis and major depression”. Ministerio de Economía y Competitividad. (01/01/2012 -31/12/2014). IP: Carmen Montiel. **Coinvestigador:F. Arnalich.** UAM/ H La Paz Subvención: 242.000,00 €
5. **SAF2008-05347:** "Characterization of the cholinergic anti-inflammatory pathway: the nicotinic acetylcholine receptor of macrophages, a target to control systemic inflammation?" Mº Ciencia e Innovacion. (01/06/2008-31/12/2011). IP: Carmen Montiel. **Co-Investigador: F. Arnalich.**UAM/ HU La Paz. Subvención 169.400,00 €. Concedido
6. **SAF2005-00951:** "Communication between the central nervous and immune systems through neuronal receptors, ion channels and inflammatory cytokines”. Mº Educacion y Ciencia. Programa Nacional Biomedicina: 2005-2008. IP: Carmen Montiel. **Co-Investigador: F. Arnalich.** UAM/ HU La Paz. Subvención: 124.950,00 €. Concedido.
7. **PI 021056.** “Mecanismos etiopatogenicos implicados en la sepsis y encefalopatía séptica asociada a neumonía”. Fondo Investigaciones sanitarias. ISCIII. **IP: Francisco Arnalich** (01/01/2003-31/12/2015).Coinvestigadora: C. Montiel . Subvención: 111.000,00 €. Concedido

#### C.5. Dirección de Tesis Doctorales últimos 5 años

1. “Role of mitochondrial DAMPs in generating cross-tolerance in macrophages: study in patients with acute coronary syndrome”. **Irene Fernández Ruiz.** Medical School UAM (May, 2012). **Dir: E. López-Collazo, F. Arnalich. Sobresaliente cum Laude, unanimidad.**
2. “Relevance of virulence factors of escherichia coli in the development of Systemic inflammatory response and mortality in patients with bacteremia by E. Coli” **Marta Mora Rillo.** Medical School UAM (June 2013) **Dir: F. Arnalich** and J. R. Arribas. **Sobres. cum Laude, unanimidad**
3. “Functional role of dup $\alpha 7$ , a partial duplicate of human  $\alpha 7$  nicotinic subunit: Involvement in controlling the inflammatory response. **María Constanza Maldifassi Gatica.** Medical School UAM (February, 2014). **Dir: C. Montiel and F. Arnalich. Sobres cum Laude, unanimidad**
4. “Impact of HCV treatment on HIV infection and non-hepatic morbidity and mortality in patients infected with HIV and HCV”. **Elena Rodríguez Castellano.** Medical School UAM ((May 2016). **Dir: F Arnalich** and **J. González. Soresaliente cum Laude, unanimidad.**
5. “Cognitive impairment associated with human immunodeficiency virus and protease inhibitors potentiated with ritonavir monotherapy”. **Ignacio Pérez Valero.** UAM (June 2016). **Dir: F Arnalich** and **J. González. Sobrealiente cum Laude, unanimidad.**

#### C.6: Miembro de comités internacionales:

**European Committee for Sepsis.** Brussels 2014-2016. **European Committee for Medical Education.** Dundee (England) 1/1/2012-31/12/2015

#### C.7. Otros méritos relevantes:

Associate Researcher at Irvine University, CA. Beca ISCIII. June 1990-June 1991  
Vocal Comisión acreditación del Profesorado. ANECA. 2009-2011.  
Presidente comisión ANECA Ciencias de la Salud para acreditación de títulos de Grado (programa ACREDITA y MODIFICA). Abril 2009-Junio 2013.  
Evaluador de Investigación y de Calidad del Profesorado (DOCENTIA). ACSUG.  
Presidente Comisión Investigación Instituto de Investigación Sanitaria, IdiPAZ, 2010- Actualidad.