

Parte A. DATOS PERSONALES		Fecha del CVA	01-09-2017
Nombre y apellidos	FRANCISCO ARNALICH FERNANDEZ		
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
207	60	3038	30	19
Items WOS 2007-16	Items WOS (Q1) 2007-16	Citas/ año 2007-16	Indice H 2007-16	Tesis Doctorales
44	47	15	22	14

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 α . **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.