

MEMÒRIA CIENTÍFICA DE RECERCA

BANC DE SANG I TEIXITS | 2013



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



BANC DE SANG
I TEIXITS

ÍNDEX

1. BANC DE SANG I TEIXITS	4
1.1. ÒRGANS DE GOVERN	4
1.1.1. Consell d'Administració	4
1.1.2. Comissions del Consell d'Administració	4
1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits	4
1.2. ÒRGANS DE DIRECCIÓ I DE GESTIÓ	5
1.1.4. Comitè de Direcció	5
1.1.5. Comitè de Centres Territorials	5
1.3. ÒRGANS ASSESSORS	5
1.2.1. Comitè de Recerca i Innovació	5
1.2.2. Comitè Assessor Extern	6
1.4. UBICACIÓ	6
1.5. RESUM DE L'ACTIVITAT INVESTIGADORA	7
1.5.1. Personal investigador i tècnic	7
1.5.2. Dades econòmiques	7
1.5.3. Organització de la recerca al BST	8
1.5.4. Projectes de recerca	9
1.5.5. Tesis doctorals	10
1.5.6. Publicacions	10
1.5.7. Patents	12
1.6. DOCÈNCIA EN RECERCA	12
1.7. WEB DEL BANC DE SANG I TEIXITS	13
2. ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BANC DE SANG I TEIXITS	14
2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA	14
2.1.1. Programa 1: Procés de la sang i la llet materna	14
2.1.2. Programa 2: Seguretat Transfusional	17
2.1.3. Programa 3: Afèresi terapèutica	20
2.1.4. Programa 4: Immunohematologia	22
2.1.5. Programa 5: Coagulopaties	24
2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA	28
2.2.1. Programa 6: Biologia molecular del trasplantament	28
2.2.2. Programa 7: Trasplantament de donants i fonts alternatives	31
2.3. TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA	36
2.3.1. Programa 8: Teràpia reparadora i immunomoduladora i Programa 9: Producció de cèl·lules i teixits a gran escala	36



PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR GERENT

Us presentem la Memòria de l'activitat investigadora del Banc de Sang i Teixits durant l'any 2013. Ha estat un any marcat per un canvi en la direcció científica de l'organització, atès que el Doctor Jordi Sierra ha emprès un nou repte professional. El relleu al capdavant de l'àrea de recerca del Banc de Sang i Teixits l'ha assumit la Doctora Sílvia Sauleda, professional del Banc de Sang i Teixits experta en seguretat transfusional i amb una reconeguda autoritat en el vessant de la innovació.

Seguim el camí traçat pel Pla Estratègic de Recerca, i val la pena destacar els esforços dels professionals per mantenir més de 50 projectes actius, la meitat en col·laboració amb altres entitats.

La principal activitat investigadora es concentra en el diagnòstic, la medicina transfusional i l'hemostàsia, en línia amb la missió del Banc de Sang i Teixits. Però també fem recerca en trasplantaments hematopoètics, en immunoteràpia així com en medicina regenerativa. En aquest apartat, destacar que la divisió de teràpies avançades del Banc de Sang ha completat l'assaig clínic fase I-II per tractar l'osteonecrosi de genoll.

Al 2013 els nostres investigadors han publicat un article al New England Journal of Medicine que ha implicat un canvi en el paradigma de la pràctica transfusional en pacients amb hemorràgia digestiva alta arreu del món.

Estem convençuts que els professionals del Banc de Sang i Teixits podrem continuar aportant any rera any resultats d'aquesta activitat investigadora a la societat.

Enric Argelagués Vidal



PRESENTACIÓ DE LA DIRECTORA CIENTÍFICA

Us presentem a continuació la Memòria Científica del Banc de Sang i Teixits corresponent a l'any 2013. Aquesta memòria és un reflex de l'esforç de molts professionals que han contribuït amb la seva expertesa a la investigació, el desenvolupament i la innovació del BST. Entre tots, hem aconseguit mantenir la qualitat i el factor d'impacte de les publicacions científiques i tirar endavant més de 50 projectes de recerca.

L'any 2013 va començar amb el desplegament del nou Pla Estratègic d'I+D+i dissenyat per l'anterior Director Científic, el Dr. Jordi Sierra. En aquest nou pla, la recerca al BST s'ordena en 9 programes, que trobareu detallats en la memòria.

A principis d'any el BST va créixer, fusionant-se amb el Banc de Teixits de l'Hospital Clínic (TSF: Transplant Service Foundation) i aquest fet ha suposat un important enriquiment en la nostra I+D+i.

És ben conegut per tots que no són bons temps per a la recerca en el nostre país. El finançament públic per als projectes ha disminuït dràsticament i aquesta situació no sembla que vagi a revertir en els propers anys. Els projectes doncs han de ser competitius, hem de buscar sinèrgies amb grups d'excel·lència, tenir molt en compte les convocatòries europees, especialment el programa Horizon 2020 i generar oportunitats de col·laboració amb la indústria.

No podem menystenir la il·lusió i la tenacitat dels nostres investigadors. El BST depèn d'ells per a continuar sent referent en la seva activitat.

Sílvia Sauleda Oliveras

1. BANC DE SANG I TEIXITS

El Banc de Sang i Teixits és l'empresa pública del Departament de Salut que té per missió garantir l'abastiment de sang suficient i de qualitat per a tota la ciutadania de Catalunya. El BST gestiona i administra la donació, la transfusió i l'anàlisi de la sang i plasma sanguini. També actua com a centre d'obtenció i processament de teixits i cordó umbilical i desenvolupa altres línies d'actuació com a centre especialitzat en immunobiologia, anàlisi molecular, teràpia cel·lular i medicina regenerativa.

- És l'ens vertebrador del sistema hemoteràpic a Catalunya
- L'activitat del BST s'estén a tots els centres públics i privats de Catalunya i a d'altres de l'Estat, prestant un servei de proximitat al donant i al client.
- Pretén ser un centre de primer nivell en la gestió, la innovació i la investigació hemoteràpica i tissular

El BST participa en projectes de recerca propis o en col·laboració amb tots els centres de l'Institut Català de la Salut, amb gran part dels de la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública, amb les Universitats Catalanes i també promou aliances estratègiques amb centres investigadors i amb la indústria.

1.1. ÒRGANS DE GOVERN

Els òrgans de govern del Banc de Sang i Teixits són el Consell d'Administració, les seves Comissions i el Comitè Estratègic de Teixits.

1.1.1. Consell d'Administració

President: Manel Peiró Posadas

Vicepresident: Carles Constante Beitia

Secretari: Josep Ramon Arisa Clusella

Vocals: Francesc Brosa Llinares, Josep Brugada Terradellas, Enric Contreras Barbeta, Francesc Gòdia Casablanca, José J. Navas, Miquel Rutllant Bañeras, Santiago Suso Vergara, Jordi Teruel Boladeras, Roser Vallès Navarro i Maria Antònia Viedma Martí.

1.1.2. Comissions del Consell d'Administració

Econòmica i d'Auditoria: Francesc Brosa Llinares, Jordi Teruel Boladeras, Carles Constante Beitia i Carlos Soria Sendra

De Qualitat i Seguretat: Maria Antònia Viedma Martí i José J. Navas Palacios

D'I+D+i: Francesc Gòdia Casablanca

De Comunicació: Miquel Rutllant Bañeras

De Recursos Humans i Desenvolupament Professional: Enric Contreras Barbeta i Manel Peiró Posadas

1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits

President: Josep Brugada Terradellas

Santiago Suso Vergara

Maria Antònia Viedma Martí

Francesc Gòdia Casablanca

Convidats: Enric Argelagués Vidal, Isabel López Asión, Esteve Trias Adroher, Dolors Heras Ribot i David Font Ferrer

1.2. ÒRGANS DE DIRECCIÓ I DE GESTIÓ

1.1.4. Comitè de Direcció

Director Gerent: Enric Argelagués Vidal
Directora Adjunta: Isabel López Asión
Directora de Persones i Valors: Esther Solà Saplana
Directora de Comunicació: Aurora Masip Treig
Director de Serveis Generals: Joan Ovejo Cortes
Director de la Divisió de la Sang: Lluís Puig Rovira
Coordinador de Centres Territorials: Enric Contreras Barbeta

1.1.5. Comitè de Centres Territorials

Director Gerent: Enric Argelagués Vidal
Directora Adjunta: Isabel López Asión
Coordinador de Divisions: Lluís Puig Rovira
Director de la Divisió d'Immunohematologia: Eduardo Muñiz Díaz
Barcelona. Vall d'Hebron i Clínic: Dolors Castellà Cahíz
Barcelona. Sant Pau: Alba Bosch Llobet
Badalona. Germans Trias i Pujol: Joan Ramon Grífols Ronda
L'Hospitalet. Bellvitge: Lluís Massuet Bosch
Manresa. Fundació Althaia/Terrassa. Mútua de Terrassa: Ramon Salinas Argente
Girona. Dr. Josep Trueta: Joan Profitós Tuset
Lleida. Arnau de Vilanova: Juan Manuel Sánchez Villegas
Tarragona. Joan XXIII/Tortosa. Verge de la Cinta/Reus. Sant Joan: Enric Contreras Barbeta

1.3. ÒRGANS ASSESSORS

1.2.1. Comitè de Recerca i Innovació

El Comitè de Recerca i Innovació és l'òrgan consultiu encarregat de vetllar per la realització de totes aquelles tasques que estiguin vinculades amb el foment i desenvolupament de la I+D+i en l'organització.

Entre les tasques que aquest comitè ha de realitzar destaquen:

- Revisa la Política d'I+D+i i n'assegura la seva difusió i coneixement
- Coordina el desplegament del Pla Estratègic d'Investigació (PEI) i avalua el grau d'assoliment
- Assegura que es compleixin els objectius anuals de l'I+D+i
- Lidera les activitats associades a l'observatori tecnològic (vigilància, prospectiva, anàlisi, etc.)
- Revisa periòdicament la producció científica, els aspectes econòmics i el personal de l'àrea de recerca
- Participa, com a unitat responsable dels programes, de les activitats de recerca i avalua l'avenç dels projectes (anticipant desviacions i problemes)
- Revisa la sistemàtica del procés per a la millora contínua

Composició:

- Director Científic
- Coordinadors dels programes d'I+D+i: Lluís Puig Rovira, Sílvia Sauleda Oliveras, Enric Contreras Barbeta, Eduard Muñiz Díaz, Francisco Vidal Pérez, José Luis Caro Oleas, Sergi Querol Giner, Joan Garcia López i Arnau Pla Calvet

- Membres de l'àrea corporativa de projectes
- Quan sigui necessari: Responsables de les Direccions Corporatives de Tecnologies de la Informació, Serveis Generals, Màrqueting i Comunicació

1.2.2. Comitè Assessor Extern

El nou PEI ha reinstaurat un Comitè Assessor Extern.

Entre les tasques que aquest comitè hauria de realitzar destaquen:

- Avalua anualment l'activitat d'I+D+i que es fa al BST
- Dóna opinió i aporta suggeriments sobre l'adequació i el seguiment del PEI
- Fa recomanacions sobre les línies i programes de recerca (impulsar, auditar, redirigir...)
- Dóna orientació sobre com augmentar els recursos externs per a la recerca i sobre possibles aliances a establir
- Fa funcions d'observatori tecnològic extern

Composició:

- Alejandro Madrigal, Londres (President)
- Miguel López Botet, IMIM UPF
- Juan Ignacio Esteban, HVH UAB
- Herman Einsele, Universitat Würzburg
- Ellen van der Schoot, Sanquin
- Jose Antonio Pérez Simón, IBIS, Sevilla
- Juan Antonio Bueren, CIEMAT
- Jordi Martí Pi-Figueras, Celgene

1.4. UBICACIÓ

La seu corporativa del Banc de Sang i Teixits està situada a la confluència entre el Passeig Taulat i el carrer Lope De Vega, en el districte tecnològic 22@ de Barcelona. Des d'aquesta seu, se centralitzen les diverses línies d'activitat i bona part dels 600 professionals de l'organització. El BST disposa també de seus en els principals hospitals de Catalunya.

Banc de Sang i Teixits
Dr. Frederic Duran i Jordà
Passeig Taulat, 106-116
08005 Barcelona
tel: 93 557 35 00

1.5.RESUM DE L'ACTIVITAT INVESTIGADORA

1.5.1. Personal investigador i tècnic

	Nombre	EDP
Investigadors principals	17	5,24
Facultatius sèniors	5	5,00
Facultatius juniors	9	6,55
Personal de suport	14	11,69
TOTAL	45	28,48

1.5.2. Dades econòmiques

Ingressos de recerca del BST al 2013	Euros
Projectes finançats per agències públiques	276.296
Convenis amb la indústria	423.198
Fons propis	2.938.212
TOTAL	3.637.706

1.5.3. Organització de la recerca al BST

El Pla Estratègic d'I+D+i 2013-2015 defineix els següents 9 Programes de Recerca:

Diagnòstic, medicina transfusional i hemostàsia	Transplantament hematopoietic i immunoteràpia	Teràpia reparadora i immunomoduladora
PR1 Procès de la sang	PR6 Biologia molecular del transplantament	PR8 Teràpia substitutiva i reparadora
PR2 Seguretat transfusional	PR7 Transplantament de donants i fonts alternatives	PR9 Producció de cèl·lules i teixits a gran escala
PR3 Afèresi terapèutica		
PR4 Immunohematologia		
PR5 Coagulopaties		

1.5.4. Projectes de recerca

A continuació es presenten els projectes de recerca actius finançats per organismes públics i entitats privades. Durant l'any 2013 es van concedir 9 projectes. El nombre de projectes de recerca actius durant el 2013 ha estat de 51.

PROJECTES ACTIUS DURANT 2013		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COL-LABORACIÓ
AGÈNCIES PÚBLIQUES		
Institut de Salut Carlos III	2	7
Ministeri d'Economia i Competitivitat	3	
ACC10		1
INSERM, FAPES		1
Comissió Europea	1	1
AGAUR		1
Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat		8
Marató TV3	1	1
AGÈNCIES PRIVADES SENSE ÀNIM DE LUCRE		
BST+Anthony Nolan Trust+Nottingham Trent	1	
Fundació Mundo sano		1
FIPSE		1
CONVENIS AMB LA INDÚSTRIA		
Novartis	1	
Argos		1
B Braun Surgical, S.A.		1
Ablynx		1
Therakos		1
StemCyte		1
Pfizer	3	
StemCellsOpCo	1	
BSRI	1	
Grifols, S.A.	1	1
FONS PROPIS		
BST	8	
TOTAL	23	28

Projectes 2013 per àrees d'investigació:

Diagnòstic, medicina transfusional i hemostàsia	21
Trasplantament hematopoètic i immunoteràpia	11
Teràpia reparadora i immunomoduladora	19

1.5.5. Tesis doctorals

El nombre de tesis doctorals llegides l'any 2013 per investigadors del BST o dirigides per investigadors del BST va ser de 3.

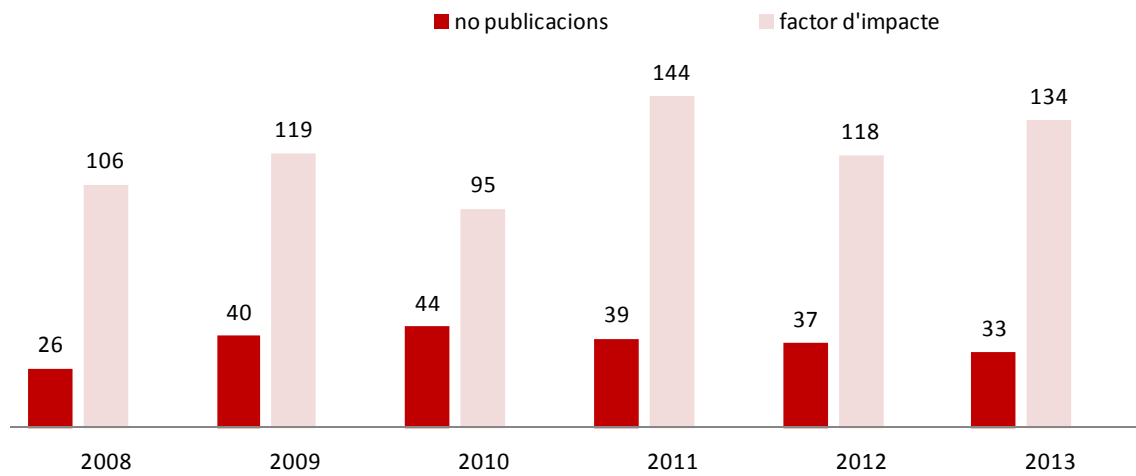
Doctorand	Títol de la tesi	Directors	Departament	Qualificació
Ernest Milián González	Estudi sobre l'efecte de bhrf1 en la inhibició de l'apoptosi i el control del cicle cel·lular en cèl·lules d'hibridoma	Francesc Gòdia Casablanca, Jordi Joan Cairó Badillo, Joaquim Vives i Armengol	Enginyeria Química	Excel·lent cum laude
Alba Casamayor Genescà	Teràpia cel·lular avançada basada en l'expansió de progenitors hematopoètics de sang de cordó umbilical	Francesc Gòdia Casablanca, Arnau Pla Calvet i Joan Garcia Lopez	Enginyeria Química	Excel·lent cum laude
Laia Freixa Puig	Desenvolupament de noves estratègies de diagnòstic molecular per a la prevenció de la trombocitopènia fetal/neonatal al·loimmune	Núria Nogués Gálvez	Biologia Cel·lular, Immunologia i Fisiologia	Excel·lent

1.5.6. Publicacions

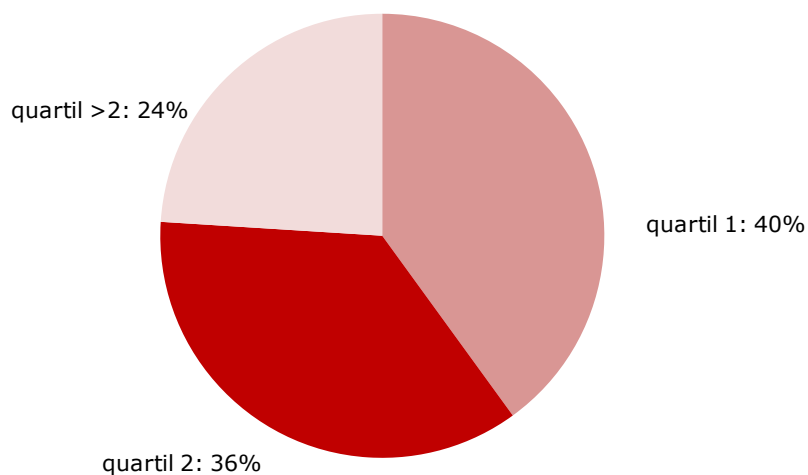
El nombre de publicacions en revistes científiques dels investigadors del BST l'any 2013 ha estat de 33 amb un factor d'impacte de 134,06.

Per a calcular el factor d'impacte del 2013 s'ha utilitzat el Journal Citation Reports (JCR) de l'any 2011. Per al seu càlcul s'han inclòs articles originals, revisions i editorials. S'han exclòs les comunicacions a congressos.

Evolució de la producció científica del BST en els últims 6 anys:



Publicacions BST 2013



Publicacions 2013 per àrees d'investigació:

Diagnòstic, medicina transfusional i hemostàsia	17
Trasplantament hematopoietic i immunoteràpia	11
Teràpia reparadora i immunomoduladora	5

1.5.7. Patents

Actualment el BST té 8 patents en diferents estadis de tramitació. Set d'elles estan concedides a Espanya i 5 estan en tràmit a l'estranger.

1.6.DOCÈNCIA EN RECERCA

L'element central de la docència del BST és el màster de Medicina Transfusional i Teràpia Cel·lular, organitzat a través de la UAB amb el suport de la Fundació Doctor Robert. Tot i que aquest màster no està orientat a la recerca, alguns dels estudiants s'interessen a realitzar la seva tesi doctoral. El màster, que va començar el 2003, ha millorat en format i en internacionalització. Té per objectiu la formació especialitzada en tots els processos que es desenvolupen en un banc de sang (donació, processament, transfusió, immunohematologia, gestió i acreditació) i en un banc de teixits, amb un programa de teràpia cel·lular ampli. També ha començat al 2012 el Màster per infermeria en transfusió sanguínia i teràpia cel·lular i tissular.

El BST participa en la formació de professionals que fan els projectes de tesines i tesis doctorals. També col·labora en la formació dels diferents graus (Infermeria, Medicina, Biologia, Pedagogia, Economia i Farmàcia) amb convenis amb la UB, UAB, UPF, UPC, UIC i URV.

El BST col·labora en la formació de cicles formatius de grau superior i mig (tècnic de laboratori, administratius, informàtics, audiovisuals, protocol i màrqueting) amb convenis amb diferents instituts d'educació secundària.

El BST organitza estades de formació per a diferents professionals mitjançant convenis de col·laboració amb la gran majoria de països iberoamericans (Argentina, Uruguai, Colòmbia, Mèxic...) i amb d'altres països europeus com el Regne Unit, Portugal, Suècia, Itàlia, etc.

El BST té l'acreditació com a Unitat Docent (BOE Reial Decret 495/2010 de 30 d'abril) des d'octubre del 2010, amb la responsabilitat de la formació dels residents d'hematologia i hemoteràpia de Catalunya.

Altres programes relacionats

Càtedra de Medicina Transfusional i Teràpia Cel·lular i Tissular

La Universitat Autònoma de Barcelona, el Banc de Sang i Teixits i la Fundació Doctor Robert van crear l'any 2008 la Càtedra de Medicina Transfusional i Teràpia Cel·lular i Tissular (CMT3).

La missió de la Càtedra és impulsar, contribuir i consolidar la formació, la recerca i la consultoria en l'àrea de la Medicina Transfusional i Teràpia Cel·lular i Tissular, potenciant la col·laboració entre investigadors i docents de l'àmbit biomèdic, sanitari i assistencial.

Des de la seva creació, la CMT3 ha liderat un projecte europeu inclòs dins el Subprograma Erasmus "Education, Audiovisual & Culture Executive Agency". També ha participat en el projecte Eurocord-ED, dins del subprograma Leonardo da Vinci.

Per altra banda, quant a formació de postgrau, actualment està en curs la 4a edició del "màster en medicina transfusional i teràpia cel·lular i tissular", s'ha iniciat amb èxit la primera edició del "European master in transfusion medicine and advanced cell therapies" (EMTACT). S'ha finalitzat la primera edició del "Màster per infermeria en transfusió sanguínia i teràpia cel·lular i tissular" i s'està preparant la segona.

1.7.WEB DEL BANC DE SANG I TEIXITS

El Banc de Sang i Teixits disposa de dues pàgines web: www.bancsang.net i www.donarsang.gencat.cat. Les dues tenen versions en català, castellà i anglès.

www.bancsang.net conté informació de tota l'organització. Els continguts s'estructuren en els sis grans blocs temàtics (informació corporativa, donants, receptors, professionals, R+D+I, docència).

La pàgina s'actualitza periòdicament amb notícies i disposa d'una aplicació que permet gestionar comandes on-line. Incorpora documentació en pdf i vídeos.

www.donarsang.gencat.cat és un web dirigit a donants i potencials donants de sang i té per objectiu difondre la donació com un acte altruista, de compromís cívic i de participació ciutadana.

Ofereix informació sobre la necessitat de donar sang, els usos i l'estat de les reserves. A més, permet fer una cerca per població o codi postal de les properes campanyes mòbils de donació. També incorpora una secció de notícies sobre la donació de sang.

A l'àrea privada d'aquest web, el donant pot modificar les seves dades de contacte, consultar l'històric de donacions i el seu grup sanguini.

2. ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BANC DE SANG I TEIXITS

2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA

2.1.1. Programa 1: Procés de la sang i la llet materna



En aquest programa s'inclouen els projectes que tenen com a finalitat la millora de la donació de la sang, de la producció de components sanguinis i de la seva aplicació en transfusió i en d'altres formes d'aplicació.

RESPONSABLE

Lluís Puig Rovira

INVESTIGADORS

Joan Ramon Grífols Ronda
Gemma Valeta Juan

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Joan Ramon Grífols Ronda

Estudi clínic en fase II, cec-simple, randomitzat, controlat amb placebo, per a estudiar l'eficàcia i la seguretat del Nanobody Anti-Factor Von Willebrand administrat com a tractament adjuvant en pacients amb Púrpura Trombocitopènica Trombòtica Adquirida.

Entitat finançadora: Ablynx

Nº d'expedient: ALX-0681-2.1/10

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Gemma Valeta Juan

Cribatge toxicològic de drogues d'abús en llet de donant en un Banc de llet materna.

Entitat finançadora: BST
Durada: des del 2011 fins al 2014

Investigador principal: Carmen Rosa Pallás Alonso (Hospital 12 Octubre), Gemma Valeta Juan (BST)

Estudi comparatiu de la pasteurització HTST davant la Holder en un Banc de Llet Humana: paràmetres microbiològics, nutricionals, bioquímics i immunològics.

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Durada: des del 2013 fins al 2015

PUBLICACIONS

Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñiz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *Jan 3;368(1):11-21, N ENGL J MED 2013. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 53,298*

BACKGROUND: The hemoglobin threshold for transfusion of red cells in patients with acute gastrointestinal bleeding is controversial. We compared the efficacy and safety of a restrictive transfusion strategy with those of a liberal transfusion strategy. **METHODS:** We enrolled 921 patients with severe acute upper gastrointestinal bleeding and randomly assigned 461 of them to a restrictive strategy (transfusion when the hemoglobin level fell below 7 g per deciliter) and 460 to a liberal strategy (transfusion when the hemoglobin fell below 9 g per deciliter). Randomization was stratified according to the presence or absence of liver cirrhosis. **RESULTS:** A total of 225 patients assigned to the restrictive strategy (51%), as compared with 65 assigned to the liberal strategy (15%), did not receive transfusions ($P < 0.001$). The probability of survival at 6 weeks was higher in the restrictive-strategy group than in the liberal-strategy group (95% vs. 91%; hazard ratio for death with restrictive strategy, 0.55; 95% confidence interval [CI], 0.33 to 0.92; $P = 0.02$). Further bleeding occurred in 10% of the patients in the restrictive-strategy group as compared with 16% of the patients in the liberal-strategy group ($P = 0.01$), and adverse events occurred in 40% as compared with 48% ($P = 0.02$). The probability of survival was slightly higher with the restrictive strategy than with the liberal strategy in the subgroup of patients who had bleeding associated with a peptic ulcer (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.26 to 1.25) and was significantly higher in the subgroup of patients with cirrhosis and Child-Pugh class A or B disease (hazard ratio, 0.30; 95% CI, 0.11 to 0.85), but not in those with cirrhosis and Child-Pugh class C disease (hazard ratio, 1.04; 95% CI, 0.45 to 2.37). Within the first 5 days, the portal-pressure gradient increased significantly in patients assigned to the liberal strategy ($P = 0.03$) but not in those assigned to the restrictive strategy. **CONCLUSIONS:** As compared with a liberal transfusion strategy, a restrictive strategy significantly improved outcomes in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. (Funded by Fundació Investigació Sant Pau; ClinicalTrials.gov number, NCT00414713).

Motlló C, Sancho JM, Grífols JR, Juncà J, Morgades M, Ester A, Rodríguez I, Vives S, Batlle M, Guardia R, Ferrà C, Gallardo D, Millá F, Feliu E, Ribera JM. Mobilization and engraftment of peripheral blood stem cells in healthy related donors >55 years old. *CYTOTHERAPY 2013 Oct 28. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,627*

The increasing scarcity of young related donors has led to the use of older donors for related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). This study analyzed the influence of age on the results of mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) in healthy donors as well as on the engraftment and outcome of HSCT. **METHODS:** A retrospective analysis from a single center was performed comparing the results of PBSC mobilization from related healthy donors according to their age. **RESULTS:** The study included 133 consecutive related donors. The median age was 50 years (range, 4-77 years); 70 (53%) donors were males, and 44 (33%) were >55 years old. All donors were mobilized with granulocyte colony-stimulating factor for 5 days. The peak CD34+ cell

count in peripheral blood was higher in younger than in older donors (median, 90.5 CD34+ cells/ μ L [range, 18-240 CD34+ cells/ μ L] versus 72 CD34+ cells/ μ L [range, 20-172.5 CD34+ cells/ μ L], $P = 0.008$). The volume processed was lower in younger than in older donors (16,131 mL [range, 4424-36,906 mL] versus 18,653 mL [range, 10,003-26,261 mL], $P = 0.002$) with similar CD34+ cells collected (579.3×10^6 cells [range, 135.14×10^6 - 1557.24×10^6 cells] versus 513.69×10^6 cells [range, 149.81×10^6 - 1290×10^6 cells], $P = 0.844$). There were no differences in time to recovery of neutrophils and platelets or in the incidences of acute and chronic graft-versus-host disease, overall survival, non-relapse mortality and relapse incidence. **CONCLUSIONS:** Donors >55 years old mobilized fewer CD34+ cells and required a greater volume to collect a similar number of CD34+ cells. The outcome of HSCT was not influenced by donor age. Donor age should not be a limitation for related allogeneic HSCT.

Aguilera X, Martínez-Zapata MJ, Bosch A, Urrútia G, González JC, Jordan M, Gich I, Maymó RM, Martínez N, Monllau JC, Celaya F, Fernández JA. Efficacy and Safety of Fibrin Glue and Tranexamic Acid to Prevent Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J BONE JOINT SURG AM* 95:2001-7, 2013. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 3,272

Cid J, Magnano L, Molina P, Diaz-Ricart M, Martínez N, Maymó RM, Puig L, Lozano M, Escolar G, Galán AM. Automated preparation of whole blood-derived platelets suspended in two different platelet additive solutions and stored for 7 days. *TRANSFUSION* 2013 May 30. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,217

BACKGROUND: The Atreus system (Terumo BCT) automates the preparation of blood components from whole blood donations. Intermediate platelet (PLT) products can be pooled manually or with the OrbiSac (Terumo BCT) and suspended in different PLT additive solutions (PASs) to obtain PLT concentrates (PCs). The aim of our study was to compare the in vitro PLT quality of PCs obtained with either the Atreus 2C+ and the OrbiSac or the Atreus 3C and suspended in PAS-II or PAS-IIIM during storage for up to 7 days. **STUDY DESIGN AND METHODS:** We prepared eight PCs from buffy coats obtained with Atreus 2C+, pooled with the OrbiSac, and suspended in PAS-II and eight PCs from interim PLT units obtained with the Atreus 3C and suspended either in PAS-II or in PAS-IIIM. We measured volume, PLT content, and mean PLT component and performed metabolic assays (pH, glucose, lactate, pO₂, and pCO₂) and flow cytometry analyses (GPIb, GPIIb/IIIa, GPIV, CD62P, CD63, von Willebrand factor [vWF], fibrinogen, Factor V, and annexin V). **RESULTS:** PCs prepared with the Atreus 3C showed lower volume and higher PLT concentration when compared with PCs prepared with the Atreus 2C+ and the OrbiSac ($p < 0.05$). Glucose consumption rate and the expression of CD62P, CD63, and vWF were lower in PCs suspended in PAS-IIIM when compared with PCs suspended in PAS-II ($p < 0.05$). **CONCLUSION:** PCs prepared with the Atreus 3C and suspended in PAS-IIIM preserve satisfactorily the in vitro PLT quality during 7-day storage. PLT activation during a 7-day storage period was lower when the storage solution was PAS-IIIM in comparison with PAS-II.

Villanueva C, Colomo A, Bosch A. Transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding *N ENGL J MED* Apr 4;368(14): 1362-3, 2013.

2.1.2. Programa 2: Seguretat Transfusional



El Laboratori de Seguretat Transfusional (LST) està format per la Unitat assistencial de Validació de la sang i altres components, i la Unitat de R+D+i en agents transmissibles. L'activitat de R+D+i del LST es divideix en les següents línies principals:

- A. Hepatitis virals (HAV, HBV, HCV i HEV) i coinfecció amb VIH
- B. Investigació epidemiològica i desenvolupament de noves eines de detecció d'agents infecciosos emergents (malaltia de Chagas, HTLV-I/II, virus de Chikungunya, malària, XMRV)

L'objectiu últim d'aquestes línies és millorar el coneixement fisiopatològic, epidemiològic i de detecció d'agents infecciosos rellevants per a la seguretat dels productes sanguinis, la sang de cordó i els teixits.

En aquest sentit cal destacar l'activitat desenvolupada per a millorar el coneixement de la presència de patògens procedents d'altres països entre la població catalana de referència del BST. Els estudis realitzats en aquesta direcció tenen per objectiu planificar i establir estratègies per a garantir la seguretat dels productes sanguinis basant-se en la selecció correcta dels donants de sang i en l'aplicació de tests diagnòstics. Cal tenir en compte que el BST és l'únic centre que distribueix productes sanguinis a Catalunya i és la seva responsabilitat directa mantenir i potenciar la recerca en aquestes línies.

RESPONSABLE

Sílvia Sauleda Oliveras

INVESTIGADORS

Marta Bes Maijo
Natàlia Casamitjana Ponces
Maria Piron

PERSONAL DE SUPORT

Angeles Rico Blázquez

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Prevalença dels marcadors d'Hepatitis E (anti-IgG/IgM i HEV RNA) en els donants de sang de Catalunya

Entitat finançadora: Novartis

Durada: des del 2013 fins al 2014

Investigador principal: Maria Piron

Desenvolupament de protocols real time PCRs (Dengue, Chikungunya, HTLV-I, HTLV-II, etc) com a eines de cribatge o anàlisis suplementaris de patògens infecciosos emergents i estudi de camp de patògens emergents en viatgers de risc i donants immigrants.

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2009 fins al 2014

Investigador principal: Maria Piron

Prevalença d'anticossos anti-HBc en donants de sang procedents d'àrees d'elevat risc d'infecció pel virus de la hepatitis B.

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2013 fins al 2013

Investigador principal: Marta Bes Maijo

Associació dels haplotips del polimorfisme rs12979860 del gen de la IL-28B i la infecció oculta pel virus de la hepatitis B.

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2013 fins al 2014

Investigador principal: Juan Ignacio Esteban Mur (Institut de Recerca Vall d'Hebron), Sílvia Sauleda Oliveras (BST)

Expansió/restauració funcional de cèl·lules CD4 NS3 específiques autòlogues en la prevenció de la recurrència VHC post-transplantament hepàtic: optimització del procés per a ús clínic

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI10/01505

Durada: des del 2011 fins al 2014

Investigador principal: Esteban Ribera Pascuet (Institut de Recerca Vall d'Hebron), Sílvia Sauleda Oliveras (BST)

Prevalença del XMRV en pacients amb infecció per VIH-1

Entitat finançadora: FIPSE

Nº d'expedient: 241046/10

Durada: des del 2012 fins al 2013

Investigador principal: Michael Busch (BSRI), Sílvia Sauleda Oliveras (BST)

External Quality Assurance Program Oversight Laboratory. Global Surveillance of HIV Diversity and Evaluation of Test Performance Using Viral Panels Derived from Recently Infected Blood Donors

Entitat finançadora: Blood Systems Research Institute

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Joaquim Gascon (Hospital Clínic), Maria Piron (BST)

Estudi de farmacocinètica poblacional de benznidazol en pacients adults amb Chagas. Relació entre la farmacocinètica de benznidazol i l'aparició d'efectes adversos

Entitat finançadora: Fundación Mundo Sano

Durada: des del 2013 fins al 2015

PUBLICACIONS

Cubero M, Gregori J, Esteban JI, García-Cehic D, Bes M, Perales C, Domingo E, Rodríguez-Frías F, Sauleda S, Casillas R, Sanchez A, Ortega I, Esteban R, Guardia J, Quer J. Identification of host and viral factors involved in a dissimilar resolution of a hepatitis C virus infection. *LIVER INT* 2013 Oct 17. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,824

BACKGROUND: Hepatitis C virus (HCV) transmission from a chronic patient to a susceptible individual is a good opportunity to study viral and host factors that may influence the natural course of hepatitis C infection towards either spontaneous recovery or chronicity. **AIMS:** To compare a documented case of a bottleneck event in the sexual transmission of HCV from a chronically infected patient to a recipient host that cleared infection. **METHODS:** Host genetic components such as Class I and II HLA and IL28B polymorphism (rs12979860 SNPs) were identified by direct sequencing and LightMix analysis, respectively. Deep nucleotide sequence analysis of quasispecies complexity was performed using massive pyrosequencing platform (454 GS-FLX), and the CD4 specific immune response was characterized by ELISPOT. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** Sequencing analysis and CD4 response highlighted several NS3-helicase domains in which an interplay between amino acid variability and CD4 immune response might have contributed either to chronicity in the donor patient or to viral clearance in the receptor (newly infected) patient.

Bruhn R, Lelie N, Custer B, Busch M, Kleinman S; International NAT Study Group. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *TRANSFUSION* Oct-53; 2013. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,21

BACKGROUND: Twenty-one blood organizations from five geographical regions provided HIV individual donation (ID)-NAT and serology data on 11,787,610 donations. Infections were classified as anti-HIV-/RNA+ window period (WP), anti-HIV+/RNA+ concordant positive (CP) or anti-HIV+/RNA- elite controller (EC). Residual risk and efficacy of several screening scenarios were estimated for first time, lapsed and repeat donations. **METHODS:** WP residual risk estimates assumed a 50% infectious dose of 3.16 virions and a 50% detection limit of 2.7 HIV RNA copies/mL for ID-NAT and 10,000 copies/mL for p24Ag. Infectivity for CP (100%) and EC (2.2%) donations was estimated based on viral load distributions and 100-fold reduced infectivity by antibody neutralization as reported elsewhere. Efficacy was calculated as proportion of transmission risk removed from baseline (i.e. in absence of any screening). **RESULTS:** There was no significant difference in transmission risk between lapsed and repeat donations in any region. Risk was 3.8-fold higher in first time than combined lapsed/repeat donations in South Africa but not in other regions. Screening strategies were most efficacious at interdicting infectious transfusions in first time (98.7-99.8%) followed by lapsed (97.6-99.7%) and repeat (86.8-97.7%) donations in all regions combined. In each donor category the efficacy of ID-NAT alone (97.7-99.8%) was superior to that of minipool (MP)-NAT/anti-HIV (95.0-99.6%) and p24 Ag/anti-HIV (89.8-99.1%). **CONCLUSIONS:** Efficacy patterns were similar by donor/donation status in each region despite large differences in HIV prevalence and transmission risk. As similar data become available for HBV and HCV, this modeling may be useful in cost effectiveness analyses of alternative testing scenarios.

Piron M, Alegre J, Ribera E, Sauleda S. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus sequences in healthy blood donors and chronic fatigue syndrome patients in Catalonia, Spain. *ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN*, Aug-Sep;31(7):491-2, 2013. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,491

2.1.3. Programa 3: Afèresi terapèutica



Les afèrèsis terapèutiques són procediments que consisteixen en el processament extern de la sang mitjançant un separador cel·lular amb l'objectiu d'eliminar un component sanguini que està causant una malaltia, amb el retorn de la resta de components a l'organisme.

El component sanguini eliminat pot ser cel·lular (citoafèresi) o plasmàtic (recanvi plasmàtic o plasmafèresi selectiva).

Encara que hi ha algunes patologies en les que les afèrèsis terapèutiques constitueixen el tractament de primera línia, ja que representen la millor opció per als pacients, generalment constitueixen opcions de segona línia o bé són procediments coadjuvants a altres teràpies. Però el pes global d'aquest tractament està augmentant en els últims anys, especialment de la mà d'estudis que incrementen l'evidència científica que dona suport a aquests tipus de procediments.

Actualment el programa de recerca d'afèrèsis terapèutiques disposa de tres estudis actius:

- Fotoafèresi en pacients amb malaltia de l'empelt contra l'hoste crònica
- Recanvi plasmàtic en pacients amb Alzheimer
- Immunoteràpia amb cèl·lules dendrítiques autòlogues en carcinoma renal

Està previst que ben aviat s'incorpori alguna línia terapèutica més, com el tractament de la degeneració macular associada a l'edat i el de l'esclerosi lateral amiotròfica.

RESPONSABLE

Enric Contreras Barbeta

INVESTIGADORS

Alba Bosch Llobet

Pilar Ortiz Murillo
Joan Ramon Grífols Ronda
Dolors Castellà Cahiz

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Alba Bosch Llobet, Joan Ramon Grífols Ronda i Dolors Castellà Cahiz

Assaig clínic fase 3 randomitzat d'immunoteràpia amb cèl·lules dendrítiques autòlogues (AGS 003) més un tractament estàndard en el carcinoma renal avançat.

Entitat finançadora: Argos Therapeutics

Nº d'expedient: 2012-000871-17

Durada: des del 2013 fins al 2014

Investigador principal: Jordi Sierra Gil (Hospital Santa Creu i Sant Pau), Alba Bosch Llobet i Dolors Castellà Cahiz (BST)

Estudi controlat i aleatoritzat de teràpia amb fotoafèresis extracorpòria amb UVAEXTM en pacients amb enfermetat d'empelt contra l'hoste crònica moderada a severa.

Entitat finançadora: Therakos Inc

Nº d'expedient: 10-005, 2010-022780-35

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Mercè Boada Rovira (Fundació ACE), Pilar Ortiz Murillo (BST)

Estudi multicèntric, randomitzat, controlat per a avaluar l'eficàcia i la seguretat del recanvi plasmàtic curt seguit per plasmafèresis llargues amb infusió d'albúmina humana combinada amb immunoglobulina endovenosa en pacients amb Alzheimer lleu-moderat.

Entitat finançadora: Grífols

Nº d'expedient: IG1002

Durada: des del 2012 fins al 2014

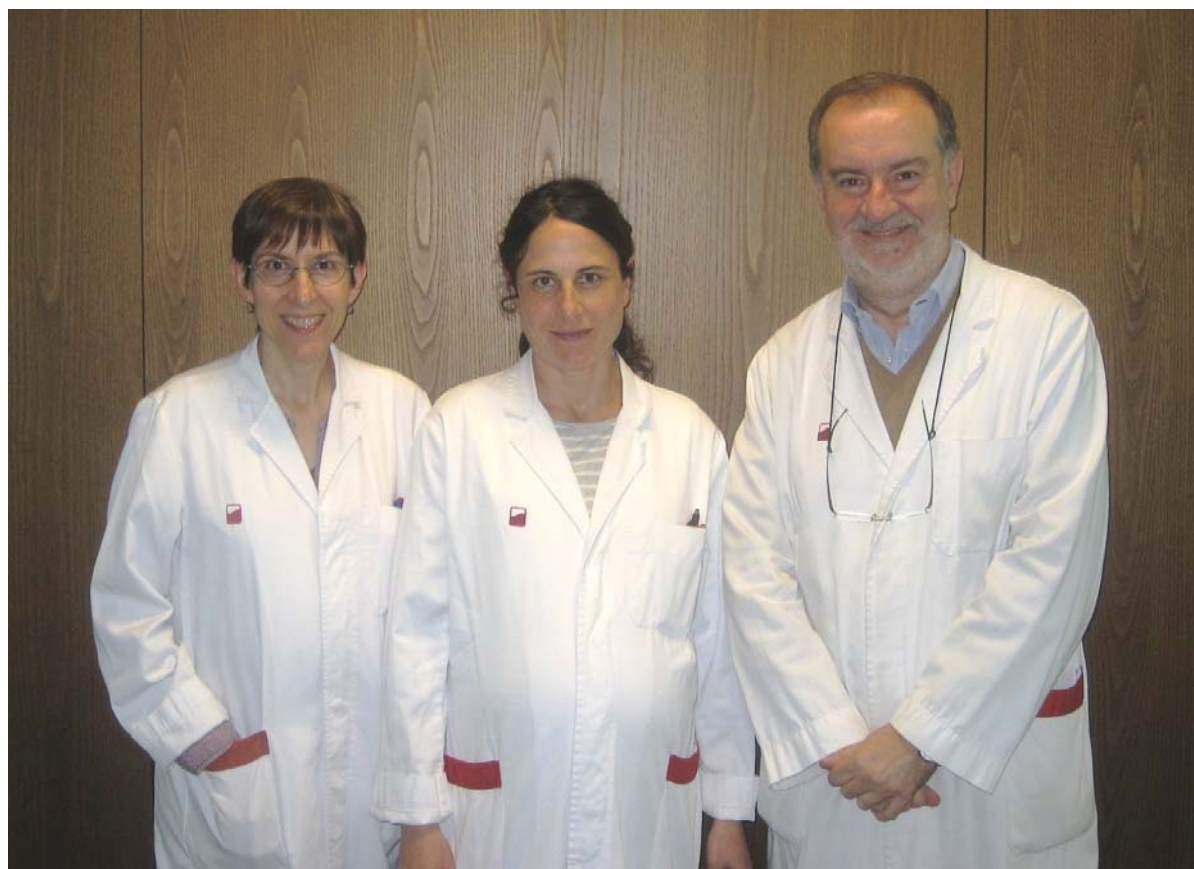
PUBLICACIONS

Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, Páramo JA, Quintana M. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". BLOOD TRANSFUS October; 11(4): 585-610, 2013. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 2,099

Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, Páramo JA, Quintana M, Basora M, Bautista-Paloma FJ, Bisbe E, Bóveda JL, Castillo-Muñoz A, Colomina MJ, Fernández C, Fernández-Mondéjar E, Ferrándiz C, García de Lorenzo A, Gomar C, Gómez-Luque A, M. Izuel, Jiménez-Yuste V, López-Briz E, López-Fernández ML, Martín-Conde JA, Montoro-Ronsano B, Paniagua C, Romero-Garrido JA, Ruiz JC, Salinas-Argente R, Sánchez C, Torrabadella P, Arellano V, Candela A, Fernández JA, Fernández-Hinojosa E, Puppo A. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. MED INTENSIVA May;37(4):259-283, 2013. QUARTIL 4, DECIL 10, FACTOR D'IMPACTE 1,072

Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, Páramo JA, Quintana M, Basora M, Bautista-Paloma FJ, Bisbe E, Bóveda JL, Castillo-Muñoz A, Colomina MJ, Fernández C, Fernández-Mondéjar E, Ferrándiz C, García de Lorenzo A, Gomar C, Gómez-Luque A, M. Izuel, Jiménez-Yuste V, López-Briz E, López-Fernández ML, Martín-Conde JA, Montoro-Ronsano B, Paniagua C, Romero-Garrido JA, Ruiz JC, Salinas-Argente R, Sánchez C, Torrabadella P, Arellano V, Candela A, Fernández JA, Fernández-Hinojosa E, Puppo A. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. REV ESP ANESTESIOLOGIA REANIM May;60(5):263.e1-263.e25 2013.

2.1.4. Programa 4: Immunoematologia



El laboratori d'Immunoematologia és un referent nacional i internacional en el diagnòstic de les citopènies immunes i en la tipificació i caracterització dels grups sanguinis.

El projecte "Desenvolupament de sistemes de detecció d'anticossos antieritrocitaris alternatius a l'ús de panells d'hematies-reactiu" s'inscriu en l'objectiu de cercar noves tècniques i estratègies per a la tipificació dels grups sanguinis i la investigació d'anticossos antieritrocitaris que millorin la sensibilitat i sobretot l'especificitat de les tècniques actualment utilitzades. Aquestes tècniques es basen en la utilització d'hematies-reactiu obtinguts de donants tipificats extensivament pels diferents antígens eritrocitaris. La nostra proposta explora una alternativa consistent en disposar d'una combinació de cèl·lules, que cadascuna d'elles expressés un sol antígen eritrocitari mitjançant la transfecció de línies cel·lulars, que expressin una variant antigènica d'una determinada proteïna eritrocitària. D'aquesta forma es podran simplificar i clarificar els resultats obtinguts. A més a més, en una segona fase, caldrà trobar un suport adequat per aquestes cèl·lules que permeti la seva utilització de forma ordinària en tots els laboratoris de transfusions i immunoematologia.

RESPONSABLE

Eduardo Muñiz Diaz

INVESTIGADORS

Cecilia González Santesteban
Núria Nogués Galvez

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

Expressió de l'antigen recombinant Miltemberger III o GP Mur.

Entitat finançadora: Diagnòstic Grífols

Durada: des de 2013 fins a 2014

PUBLICACIONS

Nogués N, Muñoz-Díaz E, Bertrand G. A new mutation in the platelet GPIba gene interfering with HPA-2 genotyping approaches: A case report. TRANSFUSION Jun; 53(6):1375-7, 2013. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,217

Storry JR, Castilho L, Daniels G, Flegel WA, Garratty G, de Haas M, Hyland C, Lomas-Francis C, Moulds JM, Nogués N, Olsson ML, Poole J, Reid ME, Rouger P, van der Schoot E, Scott M, Tani Y, Yu LC, Wendel S, Westhoff C, Yahalom V, Zelinski T. International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012). VOX SANG 2013 Dec 27. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,856

The International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology convened during the International congress in Cancun, July 2012. This report details the newly identified antigens in existing blood group systems and presents three new blood group systems.

Baía F, Muñoz-Díaz E, Boto N, Salgado M, Montero R, Ventura T, Sousa H, Alves B, Nogués N, Koch C. A simple approach to confirm the presence of anti-D in sera with presumed anti-D+C specificity. BLOOD TRANSFUS 2013 Jan 23:1-4. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 2,099

Flesch BK, Just B, Deitenbeck R, Reil A, Bux J, Nogués N, Muñoz-Díaz E. The AQP1 mutation c.601delG causes the Co-negative phenotype in four patients belonging to the Romani (Gypsy) ethnic group. BLOOD TRANSFUS 2013 Oct 18:1-5. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 2,099

BACKGROUND: The Colton blood group antigens Coa, Cob and Co3 are encoded by the AQP1 gene which produces a water channel forming integral protein. The extremely rare Co-deficiency enables immunisation against the Co3 isoantigen. **MATERIALS AND METHODS:** Four patients from different regions of Europe who belong to the ethnic minority of Romani (Gypsy) presented with irregular antibodies against a high frequency red blood cell antigen. Positive cross-matches with all red blood cells tested were reported. An Anti-Co3 antibody was identified as the cause of incompatibility in the four cases. The genetic background was determined by polymerase chain reaction typing with sequence-specific primers and by DNA sequencing. **RESULTS:** The Co(a b) phenotype was confirmed in the four patients despite the fact that genotyping revealed the CO*01 allele of the AQP1 gene. A homozygous AQP1 c.601delG mutation, leading to a frame shift and producing a premature stop in the next codon, was responsible for the Co-negative phenotype in all four cases. While one patient was successfully transfused with blood from his sibling with the identical mutation, another case, a baby affected by haemolytic disease of the newborn, recovered without transfusion. **DISCUSSION:** Despite the difficulties in undertaking a population study to determine the prevalence of this AQP1 c.601delG allele in the ethnic minority of Romani, the observations described in this report clearly suggest an accumulation of this mutation, which causes the Co(a b) phenotype, in Romani (Gypsy) patients. Further studies are necessary to prove such an accumulation.

2.1.5. Programa 5: Coagulopaties



El programa de recerca en coagulopaties congènites del Banc de Sang i Teixits té un caràcter dual des de la seva fundació al 1998: suport al diagnòstic dels trastorns congènits de la coagulació i altres malalties hereditàries; la investigació i el desenvolupament de noves perspectives en el camp del diagnòstic i la terapèutica. Una part important dels objectius actuals són la innovació en eines tecnològiques i el seu trasllat al laboratori de rutina.

Les línies principals se centren en l'estudi de les malalties o defectes hereditaris de la sang de gran rellevància clínica, econòmica i social com són l'hemofília o la malaltia de von Willebrand, encara que també en altres aspectes derivats d'aquestes i altres coagulopaties. De manera detallada, els objectius d'investigació de la unitat es desglossen en:

- A. Identificació de les mutacions responsables de l'hemofília A i B en la població espanyola
- B. Aplicacions a l'orientació terapèutica, consell genètic, diagnòstic prenatal i preimplantacional
- C. Diagnòstic molecular de la malaltia de von Willebrand: estudi de la relació genotip-fenotip i aplicació al diagnòstic clínic
- D. Establiment de protocols i estudi genètic dels trastorns hemorràgics monogènics molt rars: dèficit de FXI, dèficit de FXIII, dèficit combinat de FV i FVIII, dèficit de FVII, trombastènia de Glanzmann, etc...
- E. Obtenció i ús de cèl·lules mare amb pluripotència induïda específiques de pacient per millorar el diagnòstic i el tractament de l'hemofília.

- F. Estudis en profunditat dels esdeveniments moleculars trobats en alguns individus afectats i la relació genotip-fenotip constituint l'àrea més bàsica dels objectius de l'equip
- G. Estudis epidemiològics clínics adreçats a la identificació exhaustiva de les característiques clíniques dels malats amb coagulopaties congènites i la seva resposta a diferents opcions terapèutiques. Aquests estudis sovint comporten la creació de registres de diferents tipus

Cal destacar que els estudis epidemiològics tenen el seu reflex en la web Hemobase (<http://www.hemobase.com>), dedicada a l'hemofília i malaltia de von Willebrand, inclou el primer registre de mutacions caracteritzades de pacients amb hemofília en la població espanyola. És un registre dinàmic, amb actualitzacions permanents. Inclou dades generals sobre l'hemofília, la classificació, característiques clíniques i les dificultats de diagnòstic, així com les característiques bioquímiques i moleculars dels gens. Hemobase és reconeguda pel NCBI i Orphanet com a base de dades de mutacions específica per als locus del FVIII, FIX i VWF.

L'activitat d'investigació està lligada al compromís amb la Unitat d'Hemofília de l'Hospital Vall d'Hebron (centre de referència per a coagulopaties congènites a Catalunya) en el desenvolupament de protocols moleculars aplicables al consell genètic i diagnòstic prenatal. La Unitat d'Hemofília ofereix atenció sanitària especialitzada als malats amb coagulopaties congènites hemorràgiques com l'hemofília, la malaltia de von Willebrand, trombotopies i d'altres dèficits de factors de la coagulació. Les coagulopaties congènites i especialment l'hemofília són malalties complexes i poc freqüents. Per a aconseguir un tractament eficaç és necessari un programa de tractament integral. La Unitat d'Hemofília compta amb un equip multidisciplinari experimentat, que desenvolupa una atenció integral dels pacients, porta a terme un control diari de la qualitat assistencial mitjançant sessions clíniques i s'ha convertit en un centre de referència de les coagulopaties congènites a nivell estatal i internacional. Igualment destacable és la participació de la unitat en nombrosos estudis multicèntrics i internacionals (ITI, RODIN, HIGS i EUHASS).

RESPONSABLE

Francisco Vidal Pérez

INVESTIGADORS

Rafael Parra López

Irene Corrales Insa

Lluís Martorell Cedrés

PERSONAL DE SUPORT

Lorena Ramírez Orihuela

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Rafael Parra López

Estudi postautorització de vigilància de la seguretat en pacients canviats de ReFacto o d'altres productes de factor VIII a ReFacto AF en el marc de l'atenció mèdica habitual.

Entitat finançadora: Pfizer

Durada: des de 2009 fins a 2013

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Use of patient-specific induced pluripotent stem cells to improve diagnosis and treatment of hemophilia A.

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: PI11/03029

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Aplicació de les noves tecnologies de seqüenciació massiva al diagnòstic molecular de les coagulopaties congènites.

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI12/01494

Durada: des del 2013 fins al 2015

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Disseny i desenvolupament d'un protocol per a la tipificació HLA de molt alta resolució mitjançant tecnologia de seqüenciació de nova generació.

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2012 fins al 2015

Investigador principal: Rafael Parra López

Diagnòstic prenatal no invasiu d'hemofília mitjançant seqüenciació massiva.

Entitat finançadora: Pfizer

Nº d'expedient: WS2109762

Durada: des del 2012 fins al 2015

Investigador principal: Rafael Parra López

Development of an efficient high-throughput platform for hemophilia A. Drug screening and gene correction using patient specific induced pluripotent stem cells (iPSCs).

Entitat finançadora: Pfizer

Durada: des del 2013 fins al 2015

PUBLICACIONS

Lane J, McLaren PJ, Dorrell L, Shianna KV, Stemke A, Pelak K, Moore S, Oldenburg J, Alvarez-Roman MT, Angelillo-Scherrer A, Boehlen F, Bolton-Maggs PH, Brand B, Brown D, Chiang E, Cid-Haro AR, Clotet B, Collins P, Colombo S, Dalmau J, Fogarty P, Giangrande P, Gringeri A, Iyer R, Katsarou O, Kempton C, Kuriakose P, Lin J, Makris M, Manco-Johnson M, Tsakiris DA, Martinez-Picado J, Mauser-Bunschoten E, Neff A, Oka S, Oyesiku L, Parra R, Peter-Salonen K, Powell J, Recht M, Shapiro A, Stine K, Talks K, Telenti A, Wilde J, Yee TT, Wolinsky SM, Martinson J, Hussain SK, Bream JH, Jacobson LP, Carrington M, Goedert JJ, Haynes BF, McMichael AJ, Goldstein DB, Fellay J; for the NIAID Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology (CHAVI). A genome-wide association study of resistance to HIV infection in highly exposed uninfected individuals with hemophilia A. *HUM MOL GENET* May 1;22(9):1903-10, 2013. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 7,636

Human genetic variation contributes to differences in susceptibility to HIV-1 infection. To search for novel host resistance factors, we performed a genome-wide association study (GWAS) in hemophilia patients highly exposed to potentially contaminated factor VIII infusions. Individuals with hemophilia A and a documented history of factor VIII infusions before the introduction of viral inactivation procedures (1979-1984) were recruited from 36 hemophilia treatment centers (HTCs), and their genome-wide genetic variants were compared with those from matched HIV-infected individuals. Homozygous carriers of known CCR5 resistance mutations were excluded. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) and inferred copy number variants (CNVs) were tested using logistic regression. In addition, we performed a pathway enrichment analysis, a heritability analysis, and a search for epistatic interactions with CCR5 $\Delta 32$ heterozygosity. A total of 560 HIV-uninfected cases were recruited: 36 (6.4%) were homozygous for CCR5 $\Delta 32$ or m303. After quality control and SNP imputation, we tested 1 081 435 SNPs and 3686 CNVs for association with HIV-1 serostatus in 431 cases and 765 HIV-infected controls. No SNP or CNV reached genome-wide significance. The additional analyses did not reveal any strong genetic effect. Highly exposed, yet uninfected hemophiliacs form an ideal study group to investigate host resistance factors. Using a genome-wide approach, we did not detect any significant associations between SNPs and HIV-1 susceptibility, indicating that

common genetic variants of major effect are unlikely to explain the observed resistance phenotype in this population.

Feliciano A, Castellvi J, Artero-Castro A, Leal JA, Romagosa C, Hernández-Losa J, Peg V, Fabra A, Vidal F, Kondoh H, Ramón Y Cajal S, Leonart ME. miR-125b Acts as a Tumor Suppressor in Breast Tumorigenesis via Its Novel Direct Targets ENPEP, CK2- α , CCNJ, and MEGF9. PLOS ONE 2013 Oct 3;8(10):e76247. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 4,092

MicroRNAs (miRNAs) play important roles in diverse biological processes and are emerging as key regulators of tumorigenesis and tumor progression. To explore the dysregulation of miRNAs in breast cancer, a genome-wide expression profiling of 939 miRNAs was performed in 50 breast cancer patients. A total of 35 miRNAs were aberrantly expressed between breast cancer tissue and adjacent normal breast tissue and several novel miRNAs were identified as potential oncogenes or tumor suppressor miRNAs in breast tumorigenesis. miR-125b exhibited the largest decrease in expression. Enforced miR-125b expression in mammary cells decreased cell proliferation by inducing G2/M cell cycle arrest and reduced anchorage-independent cell growth of cells of mammary origin. miR-125b was found to perform its tumor suppressor function via the direct targeting of the 3'-UTRs of ENPEP, CK2- α , CCNJ, and MEGF9 mRNAs. Silencing these miR-125b targets mimicked the biological effects of miR-125b overexpression, confirming that they are modulated by miR-125b. Analysis of ENPEP, CK2- α , CCNJ, and MEGF9 protein expression in breast cancer patients revealed that they were overexpressed in 56%, 40-56%, 20%, and 32% of the tumors, respectively. The expression of ENPEP and CK2- α was inversely correlated with miR-125b expression in breast tumors, indicating the relevance of these potential oncogenic proteins in breast cancer patients. Our results support a prognostic role for CK2- α , whose expression may help clinicians predict breast tumor aggressiveness. In particular, our results show that restoration of miR-125b expression or knockdown of ENPEP, CK2- α , CCNJ, or MEGF9 may provide novel approaches for the treatment of breast cancer.

2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA

2.2.1. Programa 6: Biologia molecular del trasplantament



Les línies fonamentals de recerca són:

- A. Immunologia clínica
- B. Desenvolupament tecnològic

Els nostres professionals tenen obligacions assistencials, docents i investigadores en l'àrea de la Immunologia i Immunogenètica.

El nostre laboratori participa de manera activa en diferents projectes de recerca amb els grups clínics dels hospitals als quals donem suport, així com amb el banc de sang de cordó del BST. Tots aquests estudis s'agrupen en l'apartat Immunologia Clínica.

A més, cal destacar el desenvolupament de protocols propis de tipificació HLA, especialment en aplicacions per al diagnòstic de malalties de caràcter autoimmunitari, que s'ha portat a terme els darrers anys. Alguns d'aquests protocols patentats ja han arribat a la fase de comercialització en col·laboració amb una empresa externa. Actualment el desenvolupament s'ha orientat cap a la utilització de noves tecnologies com la seqüenciació de nova generació en la tipificació HLA d'alta resolució. Aquests exemples demostren la nostra capacitat de recórrer tot el camí que va des de l'estudi de mecanismes bàsics i generació de coneixement, fins a l'aplicació dels resultats en el propi laboratori i la seva extensió a una aplicació comercial.

RESPONSABLE

María José Herrero Mata

INVESTIGADORS

José Luis Caro Oleas
Francesc Rudilla Salvador

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Eva Martínez Cáceres (H Germans Trias i Pujol, María José Herrero Mata (BST)

Identificació de biomarcadors de tolerogenicitat i de resposta a teràpia cel·lular en enfermetats autoimmunes (Esclerosis múltiple)
Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III
Nº d'expedient: PI11/02416
Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell (H Vall d'Hebron), María José Herrero Mata (BST)

Grup de recerca consolidat en Immunologia
Entitat finançadora: AGAUR
Nº d'expedient: 2009 SGR 1442
Durada: des del 2009 fins al 2013

Investigador principal: Monica Martínez Gallo (H Vall d'Hebron), María José Herrero Mata (BST)

Immunitat mediada per cèl·lules en el diagnòstic d'immunodeficiència combinada
Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III
Nº d'expedient: PI11/01086
Durada: des del 2012 fins al 2014

PUBLICACIONS

Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, Planas R, Cabre E, Ojanguren I, Montraveta M, Santos AL, Ruiz-Ortiz E. Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease J CLIN GASTROENTEROL, Apr;47(4):308-13, 2013 QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,16

Celiac disease (CD) is an autoimmune disorder, which damages the small intestine and is caused by ingestion of gluten in genetically susceptible individuals. The only known effective treatment is a lifelong gluten-free diet. Genetic risk factors have been identified and nearly all patients are HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 positive. Specific autoantibodies, IgA antitissue transglutaminase-2, antiendomysium, and antideaminated forms of gliadin peptide antibodies, are widely used as diagnostic aids in celiac patients. However, the discovery of new biomarkers may help in the diagnosis and follow-up of the disease. Recently, the molecule REG Ia, involved in tissue regeneration, has been proposed as a new biomarker of CD. REG Ia expression is increased in the target tissue and in the sera of celiac patients during damage and inflammation, decreasing after gluten-free diet. In this article we review the main biomarkers for diagnosis and monitoring of CD, focusing on the immune response-related mechanisms.

Ruiz-Ortiz E, Santos AL, Pujol-Autonell I, Planas R, Montraveta M, Pintos G, Doladé M, Cabré E, Vives-Pi M. Urinary levels of regenerating protein Ia do not differentiate celiac patients and healthy subjects. BIOMARKERS Mar;18(2):178-80, 2013. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,215

Celiac disease is an autoimmune disorder induced by gluten in genetically predisposed people. The discovery of new biomarkers may help in the diagnosis and follow-up of celiac patients. Regenerating islet-derived 1 alpha (REGIa) - a biomarker related to tissue regeneration - is increased in serum at the onset of the disease, decreasing after gluten-free diet (GFD). As REGIa is a 18 kDa soluble glycoprotein, it may be detected in urine samples, increasing in celiac patients. We have determined REGIa levels by ELISA.

No differences were found among patients (onset or after GFD) and controls and no correlation exists among REGI α in sera and urine.

Pujol-Autonell I, Ampudia RM, Monge P, Lucas AM, Carrascal J, Verdaguer J, Vives-Pi M. Immunotherapy with Tolerogenic Dendritic Cells Alone or in Combination with Rapamycin Does Not Reverse Diabetes in NOD Mice. *ISRN ENDOCRINOL.* 2013:346987

Type 1 diabetes is a metabolic disease caused by autoimmunity towards β -cells. Different strategies have been developed to restore β -cell function and to reestablish immune tolerance to prevent and cure the disease. Currently, there is no effective treatment strategy to restore endogenous insulin secretion in patients with type 1 diabetes. This study aims to restore insulin secretion in diabetic mice with experimental antigen-specific immunotherapy alone or in combination with rapamycin, a compound well known for its immunomodulatory effect. Nonobese diabetic (NOD) mice develop spontaneous type 1 diabetes after 12 weeks of age. Autologous tolerogenic dendritic cells-consisting in dendritic cells pulsed with islet apoptotic cells-were administered to diabetic NOD mice alone or in combination with rapamycin. The ability of this therapy to revert type 1 diabetes was determined by assessing the insulinitis score and by measuring both blood glucose levels and C-peptide concentration. Our findings indicate that tolerogenic dendritic cells alone or in combination with rapamycin do not ameliorate diabetes in NOD mice. These results suggest that alternative strategies may be considered for the cure of type 1 diabetes.

2.2.2. Programa 7: Trasplantament de donants i fonts alternatives



Les cèl·lules progenitores hemopoètiques s'utilitzen a la clínica per a reconstituir la funció del moll d'os. Aquestes cèl·lules es poden obtenir a partir del moll d'os o de la sang perifèrica mobilitzada d'un adult, però també de la sang de cordó umbilical després del part. L'administració d'aquestes cèl·lules a un malalt li regenera les funcions hemopoètica i immune, contribuint a salvar moltes vides de pacients afectes de càncers o d'insuficiències medul·lars, adquirides o genètiques. La missió de l'àrea de processament de cèl·lules del Banc de Sang i Teixits és transformar els productes hemopoètics recollits per produir un producte terapèutic amb les qualitats esperades: segur i funcional. Disposar d'un teixit hemopoètic d'alta qualitat és un factor essencial pel trasplantament, i per tant, investigar en la seva millora contribuirà a l'èxit de la teràpia.

Per dur-ho a terme, als laboratoris del BST, s'han desenvolupat tècniques de reducció de volum, selecció cel·lular, criopreservació i emmagatzematge, i assajos de qualificació de producte basats en cultius cel·lulars i anàlisi citomètric. Tanmateix, s'han establert col·laboracions externes amb centres d'excel·lència que complementen les eines pròpies, com l'Institut Hospital del Mar d'investigacions Biomèdiques i l'Anthony Nolan Research Institute del Regne Unit i amb centres de trasplantament de Catalunya per a avaluar l'aplicació dels productes a la clínica.

La recerca del programa té els següents objectius:

- A. Obtenció i processament de cèl·lules progenitores hemopoètiques d'alta qualitat per a millorar el seu empelt
- B. Selecció del millor donant al·logènic
- C. Mobilització i afèresi

D. Ús no hematològic de la sang de cordó

RESPONSABLE

Sergi Querol Giner

INVESTIGADORS

Carmen Azqueta Molluna
Marta Torradabella Reynoso

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Biomarkers of Stem Cell Circulating in Plasma of Cord Blood

Entitat finançadora: BST, Anthony Nolan Trust i Nottingham Trent University

Durada: des del 2009 fins al 2014

Investigador principal: Sergi Querol Giner, Nerea Castillo Flores (H Vall d'Hebron)

Avaluació clínica del mètode de descongelació de sang de cordó umbilical previ a la infusió de progenitors i impacte en els resultats clínics

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Carmen Azqueta Molluna

Implementació, validació i avaluació clínica d'un mètode de citometria funcional predictiu de la potència clonogènica dels progenitors hemopoètics basat en la determinació de les cèl·lules apoptòtiques amb Anexina

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Marta Torradabella de Reynoso

Avaluació de la utilitat del col·liri de plasma de cordó umbilical en el tractament de les lesions tròfiques de la còrnia

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Renato Cunha (Faculty of Medicine of Ribeirão Preto of São Paulo University , Sergi Querol Giner (BST)

Prognostic association of genetic polymorphisms of drug metabolism and innate immune response on Umbilical Cord Blood Transplantation (UCBT) outcomes

Entitat finançadora: Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, São Paulo State Research Foundation, Brazil

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Lawrence D. Petz (Stemcyte, International Blood Center), Sergi Querol Giner (BST)

Developing the special inventory of homozygous CCR5 delta32 cord blood units.

Unrelated Cord blood transplantation for patients with advanced AIDS using $\Delta 32$ CCR5 / $\Delta 32$ CCR5 single unit or $\Delta 32$ CCR5 / $\Delta 32$ CCR5 and CCR5 $\Delta 32$ /CCR5 double cord units.

Entitat finançadora: Stemcyte, International Blood Center

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: José Antonio Pérez Simón (H Virgen del Rocío), Sergi Querol Giner (BST)

Assaig clínic en fase I/II de tractament d'EICH refractària a primera línia de tractament amb infusió seqüencial de cèl·lules mesenquimals al·logèniques expandides in vitro

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: CSM/EICH2010 TRA-175

Durada: des del 2011 fins al 2014

Investigador principal: Cristina Diaz Heredia (H Vall d'Hebron), Sergi Querol Giner i Dolors Castellà Cahiz (BST)

Assaig clínic fase I/II per a avaluar la seguretat i eficàcia de la mobilització i la col·lecta de cèl·lules CD34 després del tractament amb plerixafor i filgrastim en pacients amb Anèmia de Fanconi per al seu posterior ús en assaigs de teràpia gènica.

Entitat finançadora: Ministeri de Salut, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC11-559

Durada: des del 2012 fins al 2014

PUBLICACIONS

Díaz-Beyá M, Brunet S, Nomdedéu J, Tejero R, Díaz T, Pratcorona M, Tormo M, Ribera JM, Escoda L, Duarte R, Gallardo D, Heras I, Queipo de Llano MP, Bargay J, Monzo M, Sierra J, Navarro A, Esteve J. MicroRNA expression at diagnosis adds relevant prognostic information to molecular categorization in patients with intermediate-risk cytogenetic acute myeloid leukemia. *LEUKEMIA* Sep 27 2013. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 9,56

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease, and optimal treatment varies according to cytogenetic risk factors and molecular markers. Several studies have demonstrated the prognostic importance of microRNAs (miRNAs) in AML. Here we report a potential association between miRNA expression and clinical outcome in 238 intermediate-risk cytogenetic AML (IR-AML) patients from 16 institutions in the CETLAM cooperative group. We first profiled 670 miRNAs in a subset of 85 IR-AML patients from a single institution and identified 10 outcome-related miRNAs. We then validated these 10 miRNAs by individual assays in the total cohort and confirmed the prognostic impact of 4 miRNAs. High levels of miR-196b and miR-644 were independently associated with shorter overall survival, and low levels of miR-135a and miR-409-3p with a higher risk of relapse. Interestingly, miR-135a and miR-409-3p maintained their independent prognostic value within the unfavorable molecular subcategory (wild-type NPM1 and CEBPA and/or FLT3-ITD), and miR-644 retained its value within the favorable molecular subcategory. miR-409-3p, miR-135a, miR-196b and miR-644 arose as prognostic markers for IR-AML, both overall and within specific molecular subgroups.

Brunet S, Martino R, Sierra J. Hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia with internal tandem duplication of FLT3 gene (FLT3/ITD). *CURR OPIN ONCOL*. 2013 Mar;25(2):195-204. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 4,101

PURPOSE OF REVIEW: Patients with acute myeloid leukemia (AML) traditionally classified as having an intermediate cytogenetic risk [mostly cytogenetically normal AML (CN-AML)] really include a significant proportion of cases with a poor outcome. This is based on the molecular findings at diagnosis, mainly the presence of internal tandem duplication in the FMS-like tyrosine kinase 3 gene(s) (FLT3/ITD). Optimal postremission therapy for these high-risk molecular cases is not well established; as the prognosis is adverse hematopoietic cell transplantation (HCT), mainly allogeneic HCT (allo-HCT), is the most widely accepted strategy. **RECENT FINDINGS:** As a rule, patients with FLT3/ITD have a poor outcome with conventional chemotherapy alone. Only patients with an associated nucleophosmin 1 (NPM1) mutation and those with a low mutated-to-wild-type allelic ratio of FLT3/ITD have less unfavorable outcome. Most studies show an advantage of allo-HCT in first complete remission (CR1), with higher 3-5 year disease-free survival and lower relapse risk than with chemotherapy or autologous transplantation (auto-HCT). Regarding allo-HCT proceeding early after reaching CR1 seems to improve survival, rather than after several courses of consolidation chemotherapy. **SUMMARY:** Patients with intermediate-risk cytogenetics AML and FLT3/ITD, especially NPM1-wild cases and those NPM1 mutated with a high allelic ratio, should proceed to allo-HCT if possible early after achieving CR1.

Alvarez-Gonzalez C, Duggleby R, Vagaska B, Querol S, Gomez S, Ferretti P, Madrigal A. Cord blood Lin-CD45- embryonic-like stem cells are a heterogeneous population that lack self-renewal capacity. PLOS ONE 2013 Jun, 8, 6: e67968. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 4,092

Barba P, Martino R, Pérez-Simón JA, Fernández-Avilés F, Castillo N, Piñana JL, López-Anglada L, Rovira M, Bosch F, Carreras E, Corral LL, Sierra J, Valcárcel D. Combination of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index and the European Group for Blood and Marrow Transplantation Score Allows a Better Stratification of High-Risk Patients Undergoing Reduced-Toxicity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT, 20, 66-72 2013. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,87

This study was conducted to determine whether the integration of the hematopoietic cell transplantation (HCT) Comorbidity Index (HCT-CI) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) score would improve their individual capacity for stratification of high risk HCT candidates. A total of 442 consecutive patients receiving an allogeneic HCT after reduced toxicity conditioning were included. Final HCT-CI and EBMT scores were calculated and validated. Then, patients were grouped into a 6-category new combination model according to the HCT-CI (0, 1-2, ≥ 3) and EBMT scores (0-3, 4-7) and its predictive capacity was also evaluated. Median HCT-CI and EBMT scores were 3 and 4, respectively. Increased HCT-CI was associated with higher 4y-NRM and lower 4y-OS while a high EBMT score was associated with higher 4y-NRM. The HCT-CI showed a trend for a better predictive capacity than the EBMT score (c-statistic 0.6 vs 0.54, $p=0.1$). According to the new model, patients within HCT-CI= 0 and HCT-CI= 1-2 groups had similar risk of NRM independently of their EBMT score. Within the HCT-CI ≥ 3 group, patients with low EBMT score showed lower NRM (25% vs 40%, $p=0.04$) and a trend to higher OS (52% vs 36%, $p=0.06$) than patients with high EBMT score. Moreover, these patients with HCT-CI ≥ 3 and EBMT score 0-3 had similar outcomes than those with HCT-CI= 1-2. In conclusion, the combination of HCT-CI and the EBMT score is feasible and might contribute to a better identification of high risk patients, improving selection of best allo-HCT candidates.

Sánchez-Ortega I, Arnan M, Patiño B, Herrero MJ, Querol S, Duarte RF. Early engraftment and full-donor chimerism after single-cord blood plus third-party donor dual transplantation in patients with high-risk acute leukemia. BONE MARROW TRANSPLANT. 2013 Aug 12. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,746.

Hoyos M, Nomdedeu JF, Esteve J, Duarte R, Ribera JM, Llorente A, Escoda L, Bueno J, Tormo M, Gallardo D, de Llano MP, Martí JM, Aventín A, Mangués R, Brunet S, Sierra J. Core binding factor acute myeloid leukemia: The impact of age, leukocyte count, molecular findings, and minimal residual disease. EUR J HAEMATOL Sep;91(3):209-18; 2013. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,614

PURPOSE: Most patients with acute myeloid leukemia (AML) and genetic rearrangements involving the core binding factor (CBF) have favorable prognosis. In contrast, a minority of them still have a high-risk of leukemia recurrence. This study investigated the adverse features of CBF-AML that could justify investigational therapeutic approaches. **PATIENTS AND METHODS:** One hundred and fifty patients (median age 42 years, range 16-69) with CBF-AML (RUNX1-RUNX1T1 $n=74$; CBF-MYH11 $n=76$) were prospectively enrolled into two consecutive CETLAM protocols at 19 Spanish institutions. Main clinic and biologic parameters were analyzed in the whole series. In non-selected cases with available DNA samples, the impact of molecular characterization and minimal residual disease (MRD) was also studied. **RESULTS:** Overall, complete remission (CR) rate was 89% (94% in <50 years-old and 72% in >50 years, $P=.002$). At 5 years, cumulative incidence of relapse (CIR) was $26\pm 1\%$, disease-free survival (DFS) $62\pm 6\%$, and overall survival (OS)

66±4%. In multivariate analyses, leukocyte count above 20x10⁹ /l, BAALC over-expression and high copy numbers of RUNX1-RUNXT1 or CFBF-MYH11 after induction chemotherapy (CT) led to increased relapse rate. Regarding OS, age >50 years, leukocyte count above 20x10⁹ /l and increased MN1 expression were adverse features. **CONCLUSION:** Age, leukocyte counts, BAALC and MN1 gene expressions as well as high and copy numbers of RUNX1-RUNXT1 or CFBF-MYH11 after induction chemotherapy are useful tools to predict the outcome and should be considered for risk-adapted therapy.

Radke TF, Barbosa D, Duggleby RC, Saccardi R, Querol S, Kögler G. The Assessment of Parameters Affecting the Quality of Cord Blood by the Appliance of the Annexin V Staining Method and Correlation with CFU Assays. *STEM CELLS INTERNATIONAL* Mar 7, 2013.

The assessment of nonviable haematopoietic cells by Annexin V staining method in flow cytometry has recently been published by Duggleby et al. Resulting in a better correlation with the observed colony formation in methylcellulose assays than the standard ISHAGE protocol, it presents a promising method to predict cord blood potency. Herein, we applied this method for examining the parameters during processing which potentially could affect cord blood viability. We could verify that the current standards regarding time and temperature are sufficient, since no significant difference was observed within 48 hours or in storage at 4°C up to 26°C. However, the addition of DMSO for cryopreservation alone leads to an inevitable increase in nonviable haematopoietic stem cells from initially 14.8% ± 4.3% to at least 30.6% ± 5.5%. Furthermore, CFU-assays with varied seeding density were performed in order to evaluate the applicability as a quantitative method. The results revealed that only in a narrow range reproducible clonogenic efficiency (ClonE) could be assessed, giving at least a semiquantitative estimation. We conclude that both Annexin V staining method and CFU-assays with defined seeding density are reliable means leading to a better prediction of the final potency. Especially Annexin V, due to its fast readout, is a practical tool for examining and optimising specific steps in processing, while CFU-assays add a functional confirmation.

Sierra J. Els trasplantaments de progenitors hematopoètics a Catalunya: lideratge i innovació. *ANNALS DE MEDICINA* 96; 2-4, 2013.

2.3.TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA

2.3.1. Programa 8: Teràpia reparadora i immunomoduladora i Programa 9: Producció de cèl·lules i teixits a gran escala



Partint del convenciment que les teràpies cel·lulars seran un dels principals exponents de la medicina del futur, el Banc de Sang i Teixits ha impulsat la seva Divisió de Teràpies Avançades amb el nom operatiu de Xcelia. Aquesta divisió té com a objectiu desenvolupar medicaments cel·lulars i d'enginyeria tissular, personalitzats i segurs, que promoguin la salut de les persones. D'acord amb aquest objectiu i tenint en compte que els productes de teràpia cel·lular avançada es consideren fàrmacs, la recerca de Xcelia es focalitza en quatre eixos bàsics:

- A. El desenvolupament de candidats a fàrmacs cel·lulars
- B. El desenvolupament de bioprocessos sota normes GMP
- C. La realització d'estudis no clínics sota normes GLP
- D. La realització d'estudis clínics sota normes GCP

Els projectes "MEDCEL" i "FACTOCEL" han representat els tractors d'aquesta activitat de recerca. El primer ha permès desenvolupar una pipeline composta per quatre productes anomenats Xcel-m-condro-alpha (Cèl·lules mesenquimals per al tractament de l'artrosi), Xcel-p-hemato-alpha (Progenitors hematopoètics expandits per al tractament d'aplàsia mieloide), Xcel-mt-osteo-alpha (Producte d'enginyeria tissular per al tractament de lesions òssies) i el Xcel-t-immuno-alpha (Cèl·lules T CMV específiques per al tractament d'infeccions post trasplantament). A dia d'avui aquests productes es troben en diferents graus de desenvolupament que van des dels estudis no clínics fins a fases clíniques I/II.

Per altra banda, el projecte "FACTOCEL" ha permès el desenvolupament de les infraestructures i dels equips especialitzats per a treballar segons els requeriments normatius GMP. Fruit d'aquest projecte s'han finalitzat unes noves instal·lacions

productives amb capacitat per a fabricar fins a 600 lots/any, actualment autoritzades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per a la seva fabricació.

RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez
Arnau Pla Calvet

INVESTIGADORS

Margarita Blanco García
Marta Caminal Bobet
Alba Casamayor Genescà
Margarita Codinach Creus
Ruth Coll Bonet
Joan Ramon Grífols Ronda
Aurora Navarro Martínez-Canturella
Irene Oliver Vila
Noèlia Pujals Fonts
Luciano Rodríguez Gómez
Joaquim Vives Armengol

PERSONAL DE SUPORT

Maria Isabel Coca Lozano
Mireia Lloret Sanchez
Silvia Marin Gallen
Elisenda Martí Perales
Isabel Ortega Montoya
Laura Reales Lorca
Miriam Requena Montero
Beatriz Sanchez Ortiz

PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

FACTOCEL – Ampliació de les instal·lacions d'una factoria productora de medicaments cel·lulars per medicina regenerativa.

Entitat finançadora: Ministeri d'Economia i Competitivitat

Nº d'expedient: PLE2009-0092

Durada: des del 2009 fins al 2013

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

REDONTAP-Continuous Proliferation & Simultaneous Maturation of Haematopoietic Stem Cells into Blood Cell Lineages

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: 229328

Durada: des del 2010 fins al 2014

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

MEDAVAN - Medicaments de teràpies avançades: productes cel·lulars i d'enginyeria tissular

Entitat finançadora: Ministeri d'Economia i Competitivitat

Nº d'expedient: IPT-300000-2010-17

Durada: des del 2010 fins al 2013

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

Os injectable combinant hidrogels d'última generació i productes al·logènics bioactius per al tractament de fractures

Entitat finançadora: Ministeri d'Economia i Competitivitat

Nº d'expedient: IPT-2012-0745-300000

Durada: des del 2013 fins al 2015

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

Incorporació a la xarxa TERCEL (Teràpia Cel·lular) de la RETICS

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: RD12/0019/0015

Durada: des del 2013 fins al 2016

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

Producció de 100 dosis de cèl·lules mare humanes cardíques derivades d'un sol clon, o d'un número limitat de clons, tots provinents del mateix estoc mestre de cèl·lules

Entitat finançadora: StemCellsOpCo

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Enric Cáceres Palou (H Vall d'Hebron), Joan Garcia Lopez (BST)

Estudi prospectiu, aleatoritzat comparant la fusió espinal en pacients afectats de patologia degenerativa del raquis lumbar, utilitzant cèl·lules mesenquimals autòlogues immobilitzades en partícules d'os humà, respecte a l'empelt autòleg de cresta ilíaca del propi pacient

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC10-209

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Santiago Suso Vergara (H Clínic), Joan Garcia Lopez (BST)

Estudi clínic pilot de teràpia cel·lular al·logènica amb cèl·lules mare adultes expandides "ex vivo" conjugades en matriu òssia d'origen al·logènic en el tractament de fractures de fèmur proximal en ancians

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC11-158

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Xavier Montalbán Gairin (H Vall d'Hebron), Joan Garcia Lopez (BST)

Trasplantament de cèl·lules troncales mesenquimals autòlogues derivades de medul·la òssia com estratègia terapèutica potencial pel tractament de l'esclerosi múltiple

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC10-266

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (H Vall d'Hebron), Joan Garcia Lopez (BST)

Teràpia cel·lular autòloga amb cèl·lules mare adultes en l'osteonecrosi del cap femoral

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC10-208

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Joan Carles Monllau Garcia (Institut Català de Traumatologia i Medicina de l'Esport), Joan Garcia López (BST)

Estudi clínic pilot de fase I/IIA de seguretat i eficàcia en la reparació de la lesió de menisc mitjançant infiltració de cèl·lules mesenquimals autòlogues

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC11-436

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: César García Fontecha (Bioenginyeria, ortopèdia i cirurgia pediàtrica, H Vall d'Hebron), Margarita Codinach Creus (BST)

Reparació fetoscòpica uniportal del mielomeningocele utilitzant cèl·lules progenitores amniòtiques en ovella

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI10/02466

Durada: des del 2011 fins al 2013

Investigador principal: Joan Francesc Julián Ibáñez (IGTP), Joan Ramon Grífols Ronda (BST)

Valoració de la reconstrucció volumètrica amb gel de plaquetes de donant sà al tractament conservador de la neoplàsia de mama

Entitat finançadora: ACC10

Nº d'expedient: VALTEC09-2-0098

Durada: des del 2009 fins al 2014

Investigador principal: Joan Francesc Julián Ibáñez (IGTP), Joan Ramon Grífols Ronda (BST)

Contribució del PRP a la diferenciació de 'stem cells' humanes mesenquimals

Entitat finançadora: B. Braun Surgical, S.A.

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (H Vall d'Hebron), Joaquim Vives Armengol i Marta Caminal Bobet (BST)

Estudi experimental de teràpia cel·lular amb cèl·lules mare adultes expandides "ex vivo" immobilitzades en matriu òssia en el tractament de defectes ossis segmentaris

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI11/02231

Durada: des del 2012 fins al 2014

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (H Vall d'Hebron), Arnau Pla Calvet (BST)

Tractament de l'osteonecrosi del cap femoral amb teràpia cel·lular avançada i biomaterials en un model experimental oví

Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3

Nº d'expedient: 61/C/2012

Durada: des del 2013 fins al 2015

Investigador principal: Joan Vidal Samsó (Institut Guttmann), Joan Garcia Lopez (BST)

Estudi prospectiu, obert, de una única injecció intratecal, pilot en fase I / IIa per a avaluar la seguretat i per obtenir els resultats preliminars d'eficàcia de un trasplantament al·logènic de cèl·lules mare de cordó umbilical en pacients amb una lesió traumàtica medul·lar completa i crònica

Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3

Nº d'expedient: 122831

Durada: des del 2013 fins al 2015

Investigador principal: Lluís Orozco Delclos (Teknon), Alba Bosch Llobet (BST)

Assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, controlat, paral·lel, doble cec que avalua l'eficàcia del plasma ric en plaquetes autòleg en el tractament de les ruptures musculars tipus "tennis leg".

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: P08/0724

Durada: des del 2009 fins al 2013

Investigador principal: *María José Martínez Zapata (Hospital Santa Creu i Sant Pau), Alba Bosch Llobet (BST)*

Prevenió del sagnat postoperatori: Assaig clínic, multicèntric, aleatoritzat, controlat, paral·lel, que avalua l'eficàcia de l'àcid tranexàmic i la cola de fibrina en fractures subcapitals de fèmur

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtats

Nº d'expedient: EC11-341

Durada: des del 2012 fins al 2013

PUBLICACIONS

Callejo J, Salvador C, González-Nuñez S, Almeida L, Rodriguez L, Marqués L, Valls A, Lailla JM. Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors. J OVARIAN RES. 2013 May 7;6(1):33. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,57

Currently, cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue is considered the basis of fertility preservation programs for women with cancer and other diseases who are rendered sterile by gonadotoxic drugs or radiation. Numerous studies have confirmed that autograft of frozen-thawed ovarian tissue can restore ovarian function and fertility. A total of twenty-two live births have been reported but we still have to consider this technique as experimental. The main problem is that the implant undergoes ischemia until neoangiogenesis is restored, resulting in significant follicular loss. At the moment, there are numerous publications in different medical fields that publish successful experiences with plasma rich in platelets (PRP) in different clinical situations promoting angiogenesis. Thus, we considered the possibility of using it in the field of ovarian autologous transplantation in order to improve the vascularization of the implant and its quality. For this, both thawed ovarian tissue as practiced pockets on the rear side of the broad ligament which have been placed, have been impregnated with PRP. We can say that the implant treated in this way has had a rapid and successful response. We report a special interesting case because this is the first time that this technique is performed successfully in a woman without ovaries combined with growth factors to promote neoangiogenesis. Obviously, the results of the hormonal response come exclusively from the implanted tissue in these special conditions.

Fonseca C, Caminal M, Peris D, Barrachina J, Fàbregas PJ, Garcia F, Cairò JJ, Gòdia F, Pla A, Vives J. An arthroscopic approach for the treatment of osteochondral focal defects with cell-free and cell-loaded PLGA scaffolds in sheep. CYTOTECHNOLOGY 15 May, 2013. QUARTIL 3, DECIL 8, FACTOR D'IMPACTE 1,207

Osteochondral injuries are common in humans and are relatively difficult to manage with current treatment options. The combination of novel biomaterials and expanded progenitor or stem cells provides a source of therapeutic and immunologically compatible medicines that can be used in regenerative medicine. However, such new medicinal products need to be tested in translational animal models using the intended route of administration in humans and the intended delivery device. In this study, we evaluated the feasibility of an arthroscopic approach for the implantation of biocompatible copolymeric poly-D,L-lactide-co-glycolide (PLGA) scaffolds in an ovine preclinical model of knee osteochondral defects. Moreover this procedure was further tested using ex vivo expanded autologous chondrocytes derived from cartilaginous tissue, which were loaded in PLGA scaffolds and their potential to generate hyaline cartilage was evaluated. All scaffolds were successfully implanted arthroscopically and the clinical evolution of the animals was followed by non invasive MRI techniques, similar to the standard in human clinical practice. No clinical complications occurred after the transplantation procedures in any of the animals. Interestingly, the macroscopic evaluation demonstrated significant

improvement after treatment with scaffolds loaded with cells compared to untreated controls.

Garcia J, Navarro A, Genís X. Les cèl·lules mare, el pròxim pas en el trasplantament de teixits ANNALS DE MEDICINA 96; 5-8, 2013

Garcia J, Oliver I, Vives J, Lopez JR, Coll R. Capítulo 69: Terapia celular avanzada y su aplicación clínica. APLICACIONES Y PRÁCTICA DE LA MEDICINA TRANSFUSIONAL. TOMO II. GCIAMT 2013

Quintana S, Navarro A, Navas E, Genís X, Ferrer R. Consent to donate some but not all organs or tissues. ORGANS, TISSUES & CELLS, (16), 37-39, 2013

The 1979 Spanish Law on Organ Transplantation permits the use of organs unless a specific objection has been stated by the donor during his/her life. Despite the resulting high rate of organ donation in Spain, about 15-20% of the population refuse to give permission. The reasons for donation refusal have been widely studied in detail. However partial refusal, defined as the approval to donate some organs or tissues and the refusal to donate others, is less studied. Partial donation is not uncommon and could be agreed by family, close friends or the court. The aim of this study is to quantify this phenomenon that negatively influences the success of organ donation. Information on partial refusal of organ and tissue donation was retrospectively collected in the Universitari Mútua de Terrassa Hospital (Barcelona, Spain).

From 2005 to May 2012, 55 organ donors were recruited in our centre. Ten potential donors had a contraindication to donate an organ or tissue, age being the most frequent reason. Of the remaining 45 cases, eight (18%) reported a refusal to donate tissues: five refused to donate tissues in general and in the remaining three cases, there was a refusal to donate bone tissue (N=3) and skin (N=2). Eighteen per cent of donors failed to donate some organs or tissues. Bone tissue donation is the one that generates most rejection, probably because relatives are worried about body integrity. There is a lack of knowledge on the vital importance of skin donation, and that its removal produces a very superficial scar. Additionally, the donation coordinators are usually less strident in their efforts when demanding tissues and accept partial refusal as a minor setback. Informing people adequately on the importance and usefulness of some tissues may help to minimize partial refusal.

Alguns dels projectes realitzats al BST durant 2013 han estat finançats pel Ministeri d' Economia i Competitivitat i cofinançats pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER), dins del Pla Nacional d'Investigació Científica, Desenvolupament i Innovació Tecnològica 2008-2011.

