

MEMÒRIA CIENTÍFICA DE RECERCA

BANC DE SANG I TEIXITS | 2015

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
1.2.1. Comitè de Direcció	5
1.2.2. Comitè de Centres Territorials.....	5
1.3. ÒRGANS ASSESSORS	5
1.3.1. Comitè Científic Intern	5
1.3.2. Comitè Científic Extern.....	6
1.4. UBICACIÓ	6
1.5. RESUM DE L'ACTIVITAT INVESTIGADORA	6
1.5.1. Personal investigador i tècnic.....	6
1.5.2. Dades econòmiques.....	7
1.5.3. Organització de la recerca al BST	7
1.5.4. Projectes de recerca	8
1.5.5. Tesis doctorals.....	9
1.5.6. Publicacions.....	9
1.5.7. Patents	10
1.6. DOCÈNCIA EN RECERCA.....	10
1.7. WEB DEL BANC DE SANG I TEIXITS	11
2. ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BST	12
2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA	12
2.1.1. Programa 1: Procés de la sang i la llet materna.....	12
2.1.2. Programa 2: Seguretat Transfusional	15
2.1.3. Programa 3: Afèresi terapèutica	19
2.1.4. Programa 4: Immunohematologia	22
2.1.5. Programa 5: Coagulopaties.....	24
2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA	29
2.2.1. Programa 6: Biologia molecular del trasplantament	29
2.2.2. Programa 7: Trasplantament de donants i fonts alternatives.....	31
2.3. TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA	38
2.3.1. Programa 8: Teràpies avançades.....	38
2.3.2. Programa 9: Banc de Teixits	44



PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR GERENT

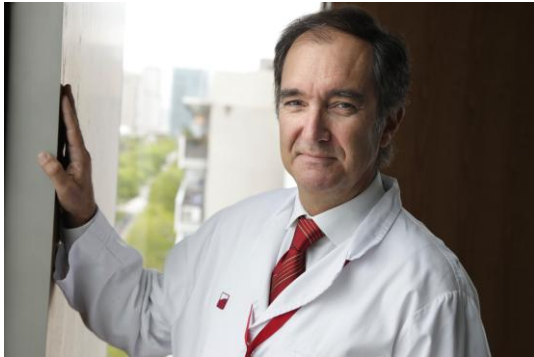
Us presentem la Memòria de Recerca del Banc de Sang i Teixits de 2015 en què recollim els projectes més destacats en aquest segon i últim any d'implementació del Pla Estratègic d'R+D+i 2013-2015.

En aquesta memòria hi trobareu el resultat de la recerca que hem dut a terme en tots els programes definits: procés de la sang i llet materna, seguretat transfusional, afèresi terapèutica, immunohematologia, coagulopaties, biologia molecular del trasplantament i trasplantament de donants i fonts alternatives, teràpies avançades i banc de teixits.

Al llarg de 2015, val la pena remarcar l'aportació a la recerca de prop de 3 milions d'euros per part del Banc de Sang i Teixits, i prop d'un milió més aconseguits gràcies a finançament extern. Aquests recursos ens han permès dur a terme 49 projectes, la meitat en col·laboració amb altres entitats, i també ens han fet possible oferir més publicacions i amb un major factor d'impacte.

Encetem ara una etapa en què pretenem donar impuls a nous projectes en immunoteràpia i medicina regenerativa en els àmbits de la sang i dels teixits, mantenint les línies de recerca en immunohematologia i coagulopaties, entre altres. Aquesta etapa la conduirà el Dr. Joan Garcia, nou director científic del Banc de Sang i Teixits, i tot l'equip de professionals continuarem aportant i compartint coneixement per aconseguir teràpies cada cop més eficaces.

Enric Argelagués Vidal



PRESENTACIÓ DEL A DIRECTOR CIENTÍFIC

La memòria de l'any 2015 representa la culminació del Pla Estratègic de Recerca iniciat el 2013 pel Dr. Jordi Sierra i continuat per la Dra. Silvia Sauleda, els meus predecessors. Els hi devem el reconeixement al seu impuls, a les fites assolides i, com no, a la il·lusió que hi varen transmetre.

Globalment, la R+D+i al BST gaudeix de bona salut i està en un moment de progressió remarcable. Prova d'això són el nombre de projectes actius i un major accés a finançament que estic segur que millorarà en les futures convocatòries públiques.

L'indicador més selectiu: el nombre de publicacions i el seu factor d'impacte ha evolucionat favorablement, amb un augment de més del 65% dels dos paràmetres, situant-nos en xifres properes a les de 2010-12, quan encara comptàvem amb la producció científica del LIRAD.

Tots els programes de recerca han contribuït aquest resultat, a més a més, d'haver participat en més de 50 projectes en col·laboració amb serveis hospitalaris i empreses del sector, mobilitzant a 45 professionals molts d'ells compartint feines assistencials.

Finalment, destacar les tasques educatives realitzades a través de la Càtedra de Medicina Transfusional Cel·lular i Tissular on els professionals del BST imparteixen mestratges oficials nacionals i internacionals per metges, graduats en ciències de la salut i infermeres, on ja es comptem per centenars els alumnes certificats.

Enguany iniciem un altre singladura on, de nou, l'autoexigència i la cerca de solucions a les malalties que impacten en la nostra societat, seran el nexa d'unió de tots els professionals del BST.

Joan Garcia Lopez

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, Enric Contreras Barbeta, Francesc Gòdia Casablanca, José J. Navas Palacios, Miquel Rutllant Bañeras, Josep Maria Campistol Plana, Emili Sullà Pascual, Roberto Gili Palacios, Pere Soley Bach, Teresa Ribas Algueró, Santiago Suso Vergara, Roser Vallès Navarro i Maria Antònia Viedma Martí.

1.1.2. Comissions del Consell d'Administració

Econòmica i d'Auditoria: Teresa Ribas Algueró, Francesc Brosa Llinares, Carmen Garcia Jarque i Emili Sullà Pascual

Innovació i Recerca: Francesc Gòdia Casablanca, José J. Navas Palacios i Miquel Rutllant Bañeras

Desenvolupament Corporatiu: Roberto Gili Palacios, Roser Vallès Navarro, José J. Navas Palacios, Miquel Rutllant Bañeras i Santiago Suso Vergara

1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits

President: Josep Maria Campistol Plana

Membres: Santiago Suso Vergara, Maria Antònia Viedma Martí i 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

1.2.1. Comitè de Direcció

Director Gerent: Enric Argelagués Vidal
Directora Adjunta: Isabel López Asi3n
Directora de Persones i Valors: Esther Solà Saplana
Directora de Comunicaci3: Aurora Masip Treig
Director de Serveis Generals: Joan Ovejo Cortes
Director de la Divisi3 de la Sang: Lluís Puig Rovira
Directora de Marketing: Elena Hernandez Ruiz de Salazar
Director de Tecnologies Informaci3 i Comunicaci3: Albert Herrero Espinet
Coordinador de Centres Territorials: Enric Contreras Barbeta

1.2.2. Comitè de Centres Territorials

Director Gerent: Enric Argelagués Vidal
Directora Adjunta: Isabel López Asi3n
Coordinador de Divisions: Lluís Puig Rovira
Director de la Divisi3 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. Fundaci3 Althaia/Terrassa. Mútua de Terrassa: Ramon Salinas Argente
Girona. Dr. Josep Trueta: Joan Profit3s 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

1.3.1. Comitè Científic Intern

El Comitè Científic Intern és l'òrgan consultiu encarregat de vetllar per la realitzaci3 de totes aquelles tasques que estiguin vinculades amb el foment i desenvolupament de la I+D+i en l'organitzaci3.

Entre les tasques que aquest comitè ha de realitzar destaquen:

- Revisa la Política d'I+D+i i n'assegura la seva difusi3 i coneixement
- Coordina el desplegament del Pla Estratègic d'Investigaci3 (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 tecnol3gic (vigilància, prospectiva, anàlisi, etc.)
- Revisa peri3dicament la producci3 científica, els aspectes econ3mics 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

Composici3:

- 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 Joaquim Vives Armengol
- 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

1.3.2. Comitè Científic Extern

El nou PEI ha reinstaurat un Comitè Científic 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.

1.5. RESUM DE L'ACTIVITAT INVESTIGADORA

1.5.1. Personal investigador i tècnic

	Nombre	EDP
Investigadors principals	16	4,10
Facultatius sèniors	7	6,40
Facultatius juniors	11	8,40
Personal de suport	11	10,20
TOTAL	45	29,10

1.5.2. Dades econòmiques

Ingressos de recerca del BST al 2015	Euros
Projectes finançats per agències públiques	188.284
Convenis amb la indústria	670.687
Fons propis	2.860.514
TOTAL	3.719.485

1.5.3. Organització de la recerca al BST

El Pla Estratègic d'I+D+i 2013-2015 definia 9 Programes de Recerca que al 2015 van ser re-estructurats de la següent manera:

Diagnòstic, medicina transfusional i hemostàsia	Trasplantament Hematopoietic i Immunoteràpia	Teràpia reparadora i immomoduladora
PR1 Procés de la sang	PR6 Biologia molecular del trasplantament	PR8 Teràpies avançades
PR2 Seguretat Trasfusional	PR7 Trasplantament de donants i fonts alternatives	PR9 Banc de Teixits
PR3 Afèresi terapèutica		
PR4 Immunoematologia		
PR5 Coagulopaties		

1.5.4. Projectes de recerca

PROJECTES ACTIUS DURANT 2015		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COL·LABORACIÓ
AGÈNCIES PÚBLIQUES		
Comissió Europea	2	1
Instituto de Salud Carlos III	3	4
Ministerio de Economía y Competitividad, MINECO	1	
Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad		7
ONT	1	
Marató TV3	3	1
Ministeri Ciència, Tecnologia i Innovació del Brasil	1	
Universitat d'Estrasburg i BST		1
CONVENIS AMB LA INDÚSTRIA		
Argos		1
Baxter	1	
Erytech Pharma		1
Gamida		1
Grífols, S.A.	2	2
Pfizer	1	
Progenika	1	
Roche		1
Sanofi		1
Sotio		1
Therakos		1
FONS PROPIS	10	
TOTAL		49

1.5.5. Tesis doctorals

El nombre de tesis llegides l'any 2015 per investigadors del BST o dirigides per investigadors del BST va ser de 2.

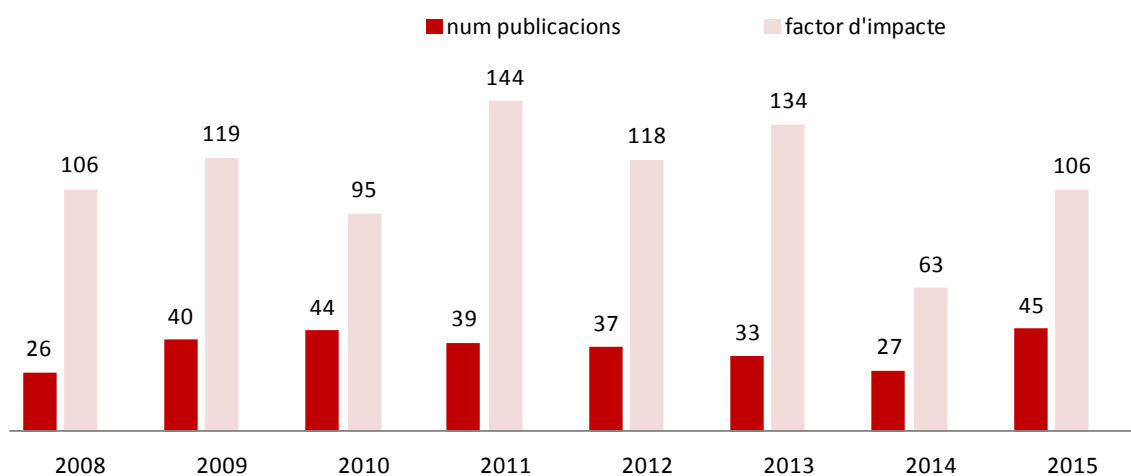
Doctorand	Títol de la tesi	Directors	Departament	Qualificació
Laia Ferré	Al·lèrgologia en xarxa: un nou model d'assistència per especialitats mèdiques	Ramon Salinas	UIC	Excel·lent cum laude
Marga Codinach	Reparació prenatal del Mielomeningocele mitjançant cèl·lules mesenquimals estromals de líquid amniòtic en un model oví	César Fontecha i Joaquim Vives	UAB	Excel·lent cum laude

1.5.6. Publicacions

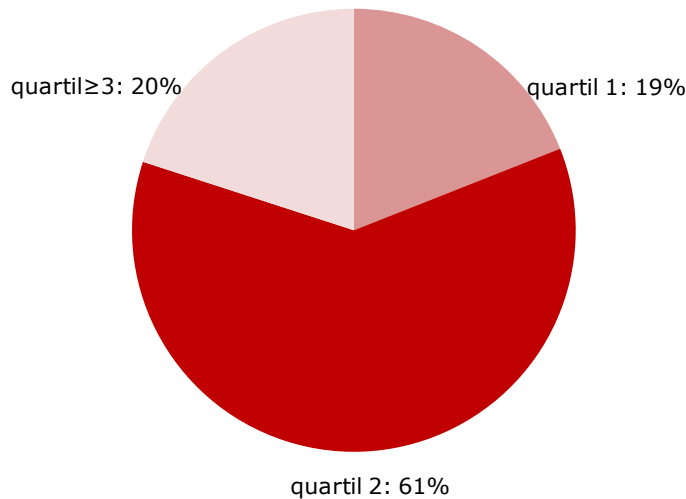
El nombre de publicacions en revistes científiques dels investigadors del BST l'any 2015 ha estat de 45 amb un factor d'ímpacte de 106.

Per a calcular el factor d'ímpacte del 2015 s'ha utilitzat el Journal Citation Reports (JCR) de l'any 2013. 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 8 anys:



Publicacions BST 2015



1.5.7. Patents

Actualment el BST té 8 patents en diferents estadis de tramitació. Set d'elles estan concedides a Espanya i 3 estan concedides o 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, s'ha tancat la primera edició de EMFACT (European Master in Transfusion Medicine and Advanced Cell Therapies) i la primera edició del "Màster per infermeria en transfusió sanguínia i teràpia cel·lular i tissular". S'ha iniciat amb èxit la primera edició del "Master's degree in transfusion medicine and advanced cell therapies" i la segona edició del "Màster per infermeria en transfusió sanguínia i teràpia cel·lular i tissular".

Projecte DoHeCa, Donor Health Care

A finals de 2013 va començar el projecte DoHeCa finançat per la Comissió Europea (expedient: 538986-LLP-1-2013-1-ERASMUS-EQR) liderat pel Banc de Sang Holandès Sanquin. Aquest projecte, de 3 anys de duració, pretén implementar un Màster Europeu en Donació, Transfusió i Trasplantament de Sang, Cèl·lules, Teixits i Òrgans. El nostre Banc de Teixits és un dels 15 partners d'aquest projecte en el que participen prestigioses universitats, hospitals i bancs de sang i teixits de 8 països de la Unió Europea.

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 BST

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

Alba Bosch Llobet
Joan Ramon Grífols Ronda
Gemma Valeta Juan

PROJECTES DE RECERCA

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 2016

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

Investigador principal: Albert Oriol Rocafiguera (ICO Badalona), Joan Ramon Grífols Ronda(BST)

Assaig controlat de fase IIB multicèntric, obert, aleatoritzat, per a avaluar l'eficàcia i la tolerància de GRASPA (L-asparaginasa encapsulada en glòbuls vermells) més citarabina de baixa dosi, comparada amb citarabina de baixa dosi sola, en el tractament de pacients amb diagnòstic recent de leucèmia mieloide aguda majors de 65 anys no aptes per a quimioteràpia intensiva.

Entitat finançadora: ERYTECH Pharma

Nº d'expedient: GRASPA-AML2012-01

Durada: des del 2015 fins al 2017

Investigador principal: Maria Jose Martinez Zapata (H 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: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad

Nº d'expedient: EC11-341

Durada: des del 2012 fins al 2016

PUBLICACIONS

Martinez-Zapata MJ, Orozco L, Balius R, Soler R, **Bosch A**, Rodas G, Til L, Peirau X, Urrútia G, Gich I, Bonfill X; PRP-RICE group. Efficacy of autologous platelet-rich plasma for the treatment of muscle rupture with haematoma: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BLOOD TRANSFUS* 2015 Sep 21:1-10. QUARTIL 3, DECIL 8, FACTOR D'IMPACTE 1,901

BACKGROUND: The goals of the treatment of muscle injuries are to shorten the time of healing and to avoid relapses. The aim of this study was to assess the efficacy of autologous platelet-rich plasma (PRP) in the healing of muscle injuries. **MATERIALS AND METHODS:** A multicentre, randomised, double-blind, parallel, controlled clinical trial was conducted in 71 patients (81.8% males) aged 45.6 (SD=10.0) years with muscle tears in the legs and haematoma. The haematoma was evacuated in all patients. Thirty-three patients were randomised to a single dose of autologous PRP and 38 patients to simulation of PRP administration. The primary end-point was time to complete recovery of muscle injury. Secondary end-points were pain, relapses, ultrasound parameters, and adverse events. The total follow-up per patient was 12 months. **RESULTS:** Time to complete recovery after the treatment was 31.63 days (SD=15.38) in the PRP group, and 38.43 days (SD=18.58) in the control group ($p=0.261$). Pain decreased over time in both groups without statistical differences between them. Eight patients relapsed (seven in the control group, and one in the PRP group). There were no adverse effects related to the interventions. **DISCUSSION:** Autologous PRP did not significantly improve the time to healing compared to that in the control group.

Sorigué M, Xicoy B, **Grífols JR**, Ribera JM. Autoimmune hemolytic anemia refractory to medical treatment after chlorine dioxide intake in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *MED CLIN* 2015 Apr 8;144(7):332-3. QUARTIL 3, DECIL 6, FACTOR D'IMPACTE 1,252

Blasi A, Beltran J, Pereira A, **Puig L**. The cryoprecipitate: that old unknown. *REV ESP ANESTESIOLOGIA REANIM*. 2015 Apr;62(4):204-12.

Cryoprecipitate is a plasma derivative rich in fibrinogen and other procoagulant factors. It has been successfully used for decades in the treatment of the coagulopathy of trauma patients, cardiovascular surgery, liver failure and disseminated intravascular coagulation. Although cryoprecipitate is routinely used in many western countries, most of the Spanish regional blood banks stopped its production in the late 1990's. Moreover, in recent years there is a movement to replace cryoprecipitate with manufactured fibrinogen

concentrate. As a consequence, many of the younger anaesthesiologists did not have any direct experience with cryoprecipitate. This article aims to describe the characteristics of cryoprecipitate since it is a different product from manufactured fibrinogen concentrate, with its own specific indications that deserve to be further studied in clinical trials.

2.1.2. Programa 2: Seguretat Transfusional



El Laboratori de Seguretat Transfusional (LST) està format per la Unitat Assistencial 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 (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. En aquest àmbit un dels treballs més rellevants de 2015 ha estat el projecte *Prevalença dels marcadors d'Hepatitis E en els donants de sang de Catalunya*. 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

Mireia Parés Guerrero
Angeles Rico Blázquez

PROJECTES DE RECERCA

Investigador principal: Maria Piron

Desenvolupament de protocols real time PCRs (ZIKA, 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 2016

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

Recollida prospectiva de mostres de sang per a avaluar nous marcadors diagnòstics del càncer de fetge

Entitat finançadora: Roche

Durada: des del 2015 fins al 2016

PUBLICACIONS

Treviño A, Caballero E, de Mendoza C, Aguilera A, **Pirón M**, Soriano V; Spanish HIV-2/HTLV Study Group. The Burden of Neglected HIV-2 and HTLV-1 Infections in Spain. AIDS REV 2015 Nov 30;17(4). QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 4,023

HIV-2 and HTLV-1 infections are globally less frequent than those produced by HIV-1, the classical AIDS agent. In Spain and up to the end of 2014, a total of 310 cases of HIV-2, 274 of HTLV-1, and 776 of HTLV-2 infections had been reported. No cases of HTLV-3 or HTLV-4 infections have been identified so far in Spain. Most persons infected with HIV-2 or HTLV-1 acknowledge epidemiological risk factors for contagion, such as originating from or living in endemic regions and/or having had sexual partners from those areas. However, risk factors could not be recognized in up to 20-25% of carriers in Spain. Thus, it seems worth keeping a high level of clinical suspicion in order to identify earlier these neglected human retroviral infections, since diagnostic procedures and antiviral treatment are specific for each of these agents. In this article we summarize the major contributions reported at the meeting of the Spanish Group for HIV-2/HTLV held in Madrid in December 2014.

Bruhn R, Lelie N, Busch M, Kleinman S; International NAT Study Group. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. TRANSFUSION 2015 Jun;55(6):1195-205. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,568

BACKGROUND: The relative contribution of serologic screening and nucleic acid testing (NAT) to prevent hepatitis C virus (HCV) transmission has not been rigorously addressed. **STUDY DESIGN AND METHODS:** Twenty-one blood organizations in seven geographical regions performing individual-donation (ID)-NAT in parallel with anti-HCV screening provided data from 10,897,105 donations to establish HCV infection rates in first-time, lapsed, and repeat donations. Screening efficacy was modeled for: anti-HCV alone, HCV antigen/antibody (combo), minipool (MP)-NAT in pools of 8 and 16 with anti-HCV, ID-NAT and anti-HCV, and ID-NAT alone. Probabilities of infectivity for red blood cell transfusions were estimated as 100% from window period (WP) and concordant HCV RNA/antibody-positive (concordantly positive [CP]) donations and 0.028% from anti-HCV-positive and RNA-negative probable resolved (PR) donations. **RESULTS:** There were 5146 confirmed infections (30 WP, 3827 CP, and 1289 PR). Infection rates and transmission risks varied substantially across regions and by donation status. Residual risk with ID-NAT and serology screening was estimated at one in 250,000 in Egypt and at one in 10,000,000 in other regions combined; risk would increase to one in 7300 and one in 312,000, respectively, if NAT had not been performed. ID-NAT with or without anti-

HCV testing showed higher efficacy than either MP-NAT or combo assays, particularly in lapsed or repeat donors in whom 99.2, 98.5, and 93.2% of infectious donations were estimated to be interdicted by these respective testing strategies. **CONCLUSIONS:** The incremental efficacy of anti-HCV testing when ID- NAT screening is performed was minimal, particularly for screening lapsed and repeat donations.

Grabarczyk P, Koppelman M, Boland F, **Sauleda S**, Fabra C, Cambie G, Kopacz A, O'Riordan K, van Drimmelen H, O'Riordan J, Lelie N. Inclusion of human immunodeficiency virus Type 2 (HIV-2) in a multiplex transcription-mediated amplification assay does not affect detection of HIV-1 and hepatitis B and C virus genotypes: a multicenter performance evaluation study. TRANSFUSION 2015 Jun 23. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,568

BACKGROUND: The Ultrio Elite assay (Hologic/Grifols) runs on the Panther blood screening system and is comparable to the Ultrio Plus assay apart from the addition of oligonucleotides for human immunodeficiency virus Type 2 (HIV-2) detection. In this multicenter evaluation study the analytical sensitivity and genotype detection efficiency of the two assay versions were compared. **STUDY DESIGN AND METHODS:** The analytical sensitivity and genotype detection efficiency were analyzed by replicate (18-303) testing of 27 hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), HIV-1, and HIV-2 standard dilution panels calibrated in international units (IUs) and copies/mL. A wider range of subgenotypes was tested at 25 copies/mL. Specificity was evaluated in 30,756 donor samples. **RESULTS:** The 95% lower limits of detection (LODs) in Ultrio Elite assay on WHO standards were 4.6, 7.3, 23.5, and 23.3 IU/mL for HBV, HCV, HIV-1, and HIV-2, respectively, and ranged from 13 to 44, 7 to 23, 6 to 15, and 9 copies/mL on genotype panels of the respective viruses. Comparable LODs had been previously found on the same panels with the Ultrio Plus assay. The specificity was 99.95% on initial test and 100% in the repeat test algorithm. **CONCLUSION:** The change in the oligonucleotide design of the Ultrio Elite assay to enable HIV-2 detection has not affected the analytical sensitivity for the other viruses regardless of the genotype. Genotype reference panels are instrumental to compare the sensitivity of nucleic acid test assay versions and could serve as an alternative to seroconversion panels.

Petrik J, Lozano M, Seed CR, Faddy HM, Keller AJ, Prado Scuracchio PS, Wendel S, Andonov A, Fearon M, Delage G, Zhang J, Shih JW, Gallian P, Djoudi R, Tiberghien P, Izopet J, Dreier J, Vollmer T, Knabbe C, Aggarwal R, Goel A, Ciccaglione AR, Matsubayashi K, Satake M, Tadokoro K, Jeong SH, Zaaier HL, Zhiburt E, Chay J, Teo D, Chua SS, **Piron M**, **Sauleda S**, Echevarría JM, Dalton H, Stramer SL. Hepatitis E. VOX SANG 2015, Jul 21. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,303

Piron M, Plasencia A, Fleta-Soriano E, Martinez A, Martinez JP, Torner N, **Sauleda S**, Meyerhans A, Escalé J, Trilla A, Pumarola T, Martinez MJ. Low Seroprevalence of West Nile Virus in Blood Donors from Catalonia, Spain. VECTOR BORNE ZOOLOGIC DIS 2015 Nov 18. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 2,531

West Nile virus (WNV) is an emerging arbovirus first recognized in Europe in the 1950s. Since then, outbreaks have been reported in several European countries. In 2010, the first WNV outbreak was recorded in Spain, affecting the southern part of the country. We conducted a seroprevalence study in the Catalonia region (northeastern Spain), an area considered at high risk of arbovirus transmission. A total of 800 serum samples from blood donors were collected and screened for antibodies against WNV by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed by a microneutralization assay. More than 50 samples tested positive by ELISA, but only one sample contained neutralizing antibodies against WNV and was obtained from a donor native of Pakistan. The low seroprevalence detected may serve as reference baseline data for monitoring WNV activity in our region in future years.

Bes M, Vargas V, Piron M, Casamitjana N, Esteban JI, Campos-Varela I, Puig L, Sauleda S. Doubtful Role of IL28B Polymorphism in Occult Hepatitis B Infection. *INTERVIROLOGY* 2015 May 28;58(3):160-165. QUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR D'IMPACTE 1,773

AIMS: To investigate the influence of IL28B polymorphism in occult hepatitis B infection (OBI) and whether IL28B genetic variants are associated with hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell responses. **PATIENTS AND METHODS:** The rs12979860 IL28B genotype was determined in 34 OBI blood donors, 22 spontaneous HBV resolvers, 36 inactive HBV carriers and 25 seronegative donors. T-cell responses to HBV recombinant proteins were assessed by interferon- γ enzyme-linked immunospot assay. **RESULTS:** The frequency of the IL28B CC genotype among OBI patients was similar to that of inactive carriers [41 vs. 39%, respectively, $p = 0.961$; odds ratio (OR) = 1.10; 95% confidence interval (CI) = 0.42-2.86; $p = 0.845$]. The IL28B CC genotype was found more frequently in spontaneous resolvers, although the differences were not significant (45 vs. 39%, spontaneous resolvers and inactive carriers, respectively; $p = 0.828$; OR = 1.31; 95% CI = 0.45-3.83; $p = 0.622$). HBV-specific T-cell responses were detected in OBIs, and significantly stronger T-cell responses towards hepatitis B envelope antigen were observed in those with the IL28B CC genotype. In spontaneous resolvers and inactive carriers, IL28B CC did not correlate with the magnitude of T-cell responses.

CONCLUSIONS: In OBI donors, IL28B CC correlates with the intensity of HBV-specific T-cell responses. In this study, IL28B CC is not statistically associated with OBI or with HBV clearance, but a larger number of cases is needed before completely ruling out its role in HBV infection.

2.1.3. Programa 3: Afèresi terapèutica



Les afèresis 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 afèresis 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.

RESPONSABLE

Enric Contreras Barbeta

INVESTIGADORS

Alba Bosch Llobet
Dolors Castellà Cahiz
Enric Garcia Rey
Joan Ramon Grífols Ronda
Lluís Massuet Bosch
Pilar Ortiz Murillo

PROJECTES DE RECERCA

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 2016

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

Estudi controlat i aleatoritzat de teràpia amb fotoafèresis extracorpòria amb UVADEXTM 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 2015

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'albumina humana combinada amb immunoglobulina endovenosa en pacients amb Alzheimer lleu-moderat.

Entitat finançadora: Grífols

Nº d'expedient: IG1002

Durada: des del 2012 fins al 2016

Investigador principal: Mónica Povedano Panades (Hospital de Bellvitge), Lluís Massuet Bosch (BST)

Estudi pilot sobre els efectes del recanvi plasmàtic en la disfunció motora i la funció cognitiva en pacients amb Esclerosi Lateral Amiotròfica

Entitat finançadora: Grífols

Nº d'expedient: IG1309

Durada: des del 2014 fins al 2015

Investigador principal: Gemma Mur (Hospital Vall d'Hebron), Dolors Castellà Cahiz (BST)

Assaig clínic fase I de vacunes amb pèptids personalitzats i activats més immunomoduladors en pacients amb glioblastoma de diagnòstic recent concurrent amb teràpia de manteniment de primera línia amb temozolomida.

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: 2013-002801-71

Durada: des del 2015 fins al 2016

Investigador principal: Joan Carles (Hospital Vall d'Hebron), Dolors Castellà Cahiz (BST)

Estudi Fase III Aleatoritzat, Doble Cec, Multicèntric, en Grups Paral·lels, per a Avaluar l'Eficàcia i Seguretat de DCVAC/PCa en front a Placebo en Homes amb Càncer de Pròstata Metastàtic Resistent a la Castració Elegibles per a Primera Línia de Quimioteràpia.

Entitat finançadora: Sotio

Nº d'expedient: 2012-002814-38

Durada: des del 2015 fins al 2016

Investigador principal: Susana Rives Solà (Hospital Sant Joan de Déu), Enric García Rey (BST)

Estudi pilot de la infusió de limfòcits T autòlegs modificats genèticament per a expressar anti-CD19 en pacients amb leucèmia o limfoma CD19+ resistent o refractari a tractament

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: ICI14/00224

Durada: des del 2015 fins al 2017

PUBLICACIONS

Borras-Novell C, **García Rey E**, Perez Baena LF, Jordan Garcia I, **Castella Cahiz D**, Cambra F. Therapeutic Plasma Exchange in Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children. J CLIN APHER 2015 Aug 31. QUARTIL 4, DECIL 8, FACTOR D'IMPACTE 1,579

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that is probably due to an autoimmune mechanism with an

acute presentation and a monophasic course. The management of patients with ADEM is based on supportive therapy, corticosteroids, and intravenous immunoglobulin, and in selected cases, with therapeutic plasma exchange (TPE). The aim of our study is to evaluate the efficacy of TPE, as adjuvant therapy in pediatric patients with ADEM. We retrospectively reviewed the medical records of children with the diagnosis of ADEM between 2009 and 2011 to which TPE was indicated and were admitted in the ICU of Hospital Sant Joan de Deu (Spain). The diagnosis of ADEM was made by clinical and laboratory criteria and by the presence of compatible lesions on cranio-spinal Magnetic Resonance Imaging (MRI). For signaling TPE, we followed the guidelines established by the American Association of Apheresis (ASFA) in 2010. Five cases were identified. The predominant neurological symptoms in our patients were: altered level of consciousness, seizures, motor deficits, cranial nerve disorders, and aphasia. Most important demyelinating lesions were located in cortical and subcortical white matter of the brain and highlighted brainstem. Patients performed between 4 and 5 sessions, with no reported side effects. Progressive clinical improvement was evident in all patients, with good neurosensory response to stimulation, cessation of seizures, and recovery of limb mobility. Nowadays, one patient's right paresis persists and another suffers epileptic seizures. None of the cases in our series presented new episodes of demyelination. Due to the suggested immune-mediated pathogenesis of ADEM, treatment is based on immunomodulatory agents, being glucocorticoids the most important ones. The treatment can be complemented with intravenous immunoglobulin and plasmapheresis. Available data suggests that plasma exchange is beneficial in children with ADEM who fail these treatments. The good tolerance of the procedure without adverse reactions and the progressive neurological improvement detected in the reviewed cases suggest that the use of TPE in pediatric patients is a good therapeutic option when performed in an experienced center.

Del Rio-Garma J, de la Rubia J, Romon I, **Contreras E**, Garcia-Erce J, Arbona C, Pereira A. Type of virus-secured plasma an treatment refractoriness in thrombotic thrombocytopenic purpura. BLOOD 2015, 125:3860-3867

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.

RESPONSABLE

Eduardo Muñiz Diaz

INVESTIGADORS

Cecilia González Santesteban

Núria Nogués Galvez

PROJECTES DE RECERCA

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 2016

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

BLOOD NGS: Producte per al tipatge complet dels sistemes ABO i RH

Entitat finançadora: Progenika

Durada: des del 2014 fins al 2016

PUBLICACIONS

Finning K, Bhandari R, Sellers F, Revelli N, Villa MA, **Muñiz-Díaz E, Nogués N.** Evaluation of red blood cell and platelet antigen genotyping platforms (ID CORE XT / ID HPA XT) in routine clinical practice. BLOOD TRANSFUS 2015 Oct 29:1-8. QUARTIL 3, DECIL 8, FACTOR D'IMPACTE 1,901

BACKGROUND: High-throughput genotyping platforms enable simultaneous analysis of multiple polymorphisms for blood group typing. BLOODchip® ID is a genotyping platform based on Luminex® xMAP technology for simultaneous determination of 37 red blood cell (RBC) antigens (ID CORE XT) and 18 human platelet antigens (HPA) (ID HPA XT) using the BIDS XT software. **MATERIALS AND METHODS:** In this international multicentre study, the performance of ID CORE XT and ID HPA XT, using the centres' current genotyping methods as the reference for comparison, and the usability and practicality of these systems, were evaluated under working laboratory conditions. DNA was extracted from whole blood in EDTA with Qiagen methodologies. Ninety-six previously phenotyped/genotyped samples were processed per assay: 87 testing samples plus five positive controls and four negative controls. **RESULTS:** Results were available for 519 samples: 258 with ID CORE XT and 261 with ID HPA XT. There were three "no calls" that were either caused by human error or resolved after repeating the test. Agreement between the tests and reference methods was 99.94% for ID CORE XT (9,540/9,546 antigens determined) and 100% for ID HPA XT (all 4,698 alleles determined). There were six discrepancies in antigen results in five RBC samples, four of which (in VS, N, S and Doa) could not be investigated due to lack of sufficient sample to perform additional tests and two of which (in S and C) were resolved in favour of ID CORE XT (100% accuracy). The total hands-on time was 28-41 minutes for a batch of 16 samples. Compared with the reference platforms, ID CORE XT and ID HPA XT were considered simpler to use and had shorter processing times. **DISCUSSION:** ID CORE XT and ID HPA XT genotyping platforms for RBC and platelet systems were accurate and user-friendly in working laboratory settings.

Goldman M, **Nogués N,** Castilho LM. An overview of the Progenika ID CORE XT: an automated genotyping platform based on a fluidic microarray system. IMMUNOHEMATOLOGY 2015;31(2):62-8.

Automated testing platforms facilitate the introduction of red cell genotyping of patients and blood donors. Fluidic microarray systems, such as Luminex XMAP (Austin, TX), are used in many clinical applications, including HLA and HPA typing. The Progenika ID CORE XT (Progenika Biopharma-Grifols, Bizkaia, Spain) uses this platform to analyze 29 polymorphisms determining 37 antigens in 10 blood group systems. Once DNA has been extracted, processing time is approximately 4 hours. The system is highly automated and includes integrated analysis software that produces a file and a report with genotype and predicted phenotype results.

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, trombopaties 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

Nina Borràs Agustí
Irene Corrales Insa
Lluís Martorell Cedrés
Rafael Parra López

PERSONAL DE SUPORT

Natàlia Comes Fernandez
Lorena Ramírez Orihuela

PROJECTES DE RECERCA

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

L'ús de cèl·lules mare pluripotents induïdes específiques del pacient per millorar el diagnòstic i el tractament de l'hemofília A.

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: PI11/03029

Durada: des del 2012 fins al 2015

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

Desenvolupament d'una plataforma d'alt rendiment eficient per a la hemofília A. Screening de fàrmacs i correcció de gens usant cèl·lules mare pluripotents induïdes específiques del pacient

Entitat finançadora: Pfizer

Durada: des del 2013 fins al 2015

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Perfil clínic i molecular dels pacients amb malaltia de von Willebrand (PCM-EVW-ES): Registre espanyol

Entitat finançadora: Baxter

Durada: des del 2014 fins al 2015

PUBLICACIONS

Parra R, Nemes L, Jiménez-Yuste V, Rusen L, Cid AR, Charnigo RJ, Baumann JA, Smith L, Korth-Bradley JM, Rendo P. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. *THROMB HAEMOST 2015 Aug 13;114(4) QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,760.*

This prospective, open-label, postauthorisation safety surveillance study assessed clinically significant inhibitor development in patients with severe haemophilia A transitioning from moroctocog alfa or other factor VIII (FVIII) replacement products to reformulated moroctocog alfa (AF-CC). Males aged ≥ 12 years with severe haemophilia A (FVIII:C) < 1 IU/dl), > 150 exposure days (EDs) to recombinant or plasma-derived FVIII products, and no detectable inhibitor at screening were enrolled. Primary end point was the incidence of clinically significant FVIII inhibitor development. Secondary end points included annualised bleeding rate (ABR), less-than-expected therapeutic effect (LETE), and FVIII recovery. Patients were assigned to one of two cohorts based on whether they were transitioning to moroctocog alfa (AF-CC) from moroctocog alfa (cohort 1; $n=146$) or from another recombinant or plasma-derived FVIII product (cohort 2; $n=62$). Mean number of EDs on study was 94 (range, 1-139). Six positive FVIII inhibitor results, as determined by local laboratories, were reported in four patients; none were confirmed by a central laboratory, no inhibitor-related clinical manifestations were reported, and all anti-FVIII antibody assays were negative. Median ABRs were 23.4 and 3.4 in patients categorised at baseline as following on-demand and prophylactic regimens, respectively; 86.5% of bleeding episodes resolved after one infusion. LETE incidence was 0.06% and 0.19% in the on-demand and prophylaxis settings, respectively. FVIII recovery remained constant throughout the study. No new safety concerns were identified. This study found no increased risk of clinically significant FVIII inhibitor development in patients transitioning from moroctocog alfa or other FVIII replacement products to moroctocog alfa (AF-CC).

Batlle J, Pérez-Rodríguez A, **Corrales I**, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, Lourés E, Cid AR, Bonanad S, Cabrera N, Moret A, **Parra R**, Mingot-Castellanos ME, Balda I, Altisent C, Pérez-Montes R, Fisac RM, Iruín G, Herrero S, Soto I, de Rueda B, Jiménez-Yuste V, Alonso N, Vilariño D, Arija O, Campos R, Paloma MJ, Bermejo N, Toll T, Mateo J, Arribalzaga K, Marco P, Palomo A, Sarmiento L, Iñigo B, Nieto M, Vidal R, Martínez MP, Aguinaco R, César JM, Ferreiro M, García-Frade J, Rodríguez-Huerta AM, Cuesta J, Rodríguez-González R, García-Candel F, Cornudella R, Aguilar C, **Borràs N, Vidal F.**

Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): Proposal for a new diagnostic paradigm. THROMB HAEMOST 2015 Aug 6;114(6). QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,760.

The diagnosis of von Willebrand disease (VWD) remains difficult in a significant proportion of patients. A Spanish multicentre study investigated a cohort of 556 patients from 330 families who were analysed centrally. VWD was confirmed in 480. Next generation sequencing (NGS) of the whole coding VWF was carried out in all recruited patients, compared with the phenotype, and a final diagnosis established. A total of 238 different VWF mutations were found, 154 were not included in the Leiden Open Variation Database (LOVD). Of the patients, 463 were found to have VWF mutation/s. A good phenotypic/genotypic association was estimated in 96.5 % of the patients. One hundred seventy-four patients had two or more mutations. Occasionally a predominant phenotype masked the presence of a second abnormality. One hundred sixteen patients presented with mutations that had previously been associated with increased von Willebrand factor (VWF) clearance. RIPA unavailability, central phenotypic results disagreement and difficult distinction between severe type 1 and type 3 VWD prevented a clear diagnosis in 70 patients. The NGS study facilitated an appropriate classification in 63 of them. The remaining seven patients presented with a VWF novel mutation pending further investigation. In five patients with a type 3 and two with a type 2A or 2B phenotype with no mutation, an acquired von Willebrand syndrome (AVWS) was suspected/confirmed. These data seem to support NGS as a first line efficient and faster paradigm in VWD diagnosis.

Altisent C, Martorell M, Crespo A, Casas L, Torrents C, **Parra R**. Early prophylaxis in children with severe haemophilia A: clinical and ultrasound imaging outcomes. HAEMOPHILIA 2015 Aug 28. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,468

AIM: This observational study was undertaken with the aim to describe the characteristics and evaluate the outcomes of prophylactic treatment in children with severe haemophilia A (HA) treated at our centre. **METHODS:** Twenty-five patients aged 4-19 years with severe HA, no history of inhibitors and treated with at least two infusions of factor VIII (FVIII) per week were studied. Prophylactic doses and annual joint bleeding rate (AJBR) were retrospectively evaluated over the last 5 years. Current joint status was assessed using the Haemophilia Joint Health Score (HJHS) (136 joints of 23 patients) and the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) procedure (124 joints of 21 patients). **RESULTS:** Median AJBR was 0.2 and median prophylaxis dose 65.4 IU⁻¹ kg⁻¹ week⁻¹. Median total HJHS was 0 (range 0-13) and total HEAD-US 1 (0-8). At the joint level, 85.3% of joints were normal on HJHS and 79.0% on US. The ankle was the joint most commonly affected, considering bleeding and ultrasound results. Correlation was found between HEAD-US scores and bleeding scores but not between HEAD-US and HJHS scores. HJHS and HEAD-US scores were concordant in 91/124 (73.4%) joints (86 joints normal and five abnormal). Ultrasound detected minimal changes in 19.6% of joints with normal physical function, whereas 12.2% of joints considered normal on ultrasound showed changes at HJHS. **CONCLUSION:** A well-preserved joint status was found in our cohort. High-resolution US detected a higher percentage of abnormalities than the physical evaluation, but the clinical implications of these findings still need to be ascertained.

Fischer K, Iorio A, Makris M; all EUHASS collaborators. FVIII inhibitor development according to concentrate: data from the EUHASS registry excluding overlap with other studies. HAEMOPHILIA 2015 Jul 24. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,468

Martorell L, Corrales I, Ramirez L, Parra R, Raya A, Barquinero J, Vidal F. Molecular characterization of ten F8 splicing mutations in RNA isolated from patient's leucocytes: assessment of in silico prediction tools accuracy. HAEMOPHILIA 2015 Mar;21(2):249-57. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,468

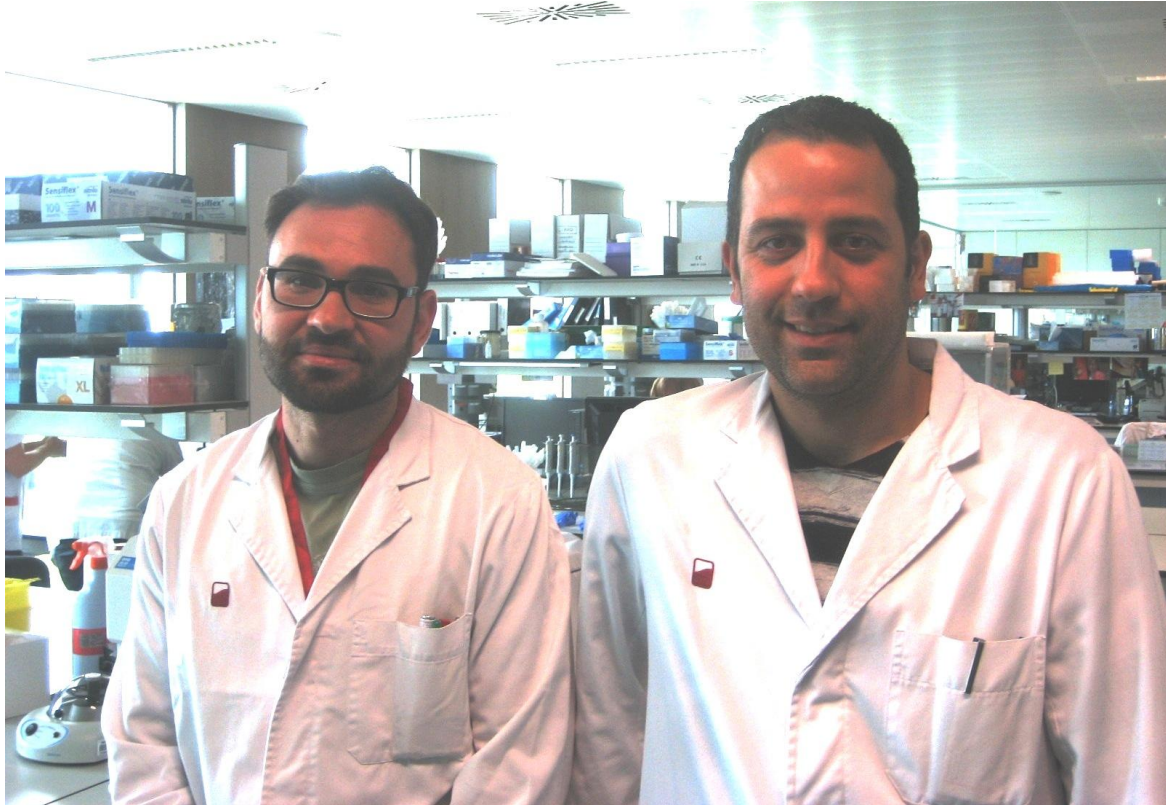
Although 8% of reported FVIII gene (F8) mutations responsible for haemophilia A (HA) affect mRNA processing, very few have been fully characterized at the mRNA level and/or systematically predicted their biological consequences by in silico analysis. This study is aimed to elucidate the effect of potential splice site mutations (PSSM) on the F8 mRNA processing, investigate its correlation with disease severity, and assess their concordance with in silico predictions. We studied the F8 mRNA from 10 HA patient's leucocytes with PSSM by RT-PCR and compared the experimental results with those predicted in silico. The mRNA analysis could explain all the phenotypes observed and demonstrated exon skipping in six cases (c.222G>A, c.601+1delG, c.602-11T>G, c.671-3C>G, c.6115+9C>G and c.6116-1G>A) and activation of cryptic splicing sites, both donor (c.1009+1G>A and c.1009+3A>C) and acceptor sites (c.266-3delC and c.5587-1G>A). In contrast, the in silico analysis was able to predict the score variation of most of the affected splice site, but the precise mechanism could only be correctly determined in two of the 10 mutations analysed. In addition, we have detected aberrant F8 transcripts, even in healthy controls, so this must be taken into account as they could mask the actual contribution of some PSSM. We conclude that F8 mRNA analysis using leucocytes still constitutes an excellent approach to investigate the transcriptional effects of the PSSM in HA, whereas prediction in silico is not always reliable for diagnostic decision-making.

Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román MT, Mingot-Castellano ME, Parra R, Casado MA. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. HAEMOPHILIA 2015 May;21(3):320-9. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,468

OBJECTIVE: A cost analysis model was developed to compare annual cost of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate (aPCC) vs. on-demand therapy with activated recombinant factor VII (rFVIIa) in severe haemophilia A patients with inhibitors for the Spanish National Health System (NHS). **METHODS:** Model inputs were drug cost for prophylaxis (aPCC) and for on-demand treatment (rFVIIa or aPCC); bleeding episodes management (excluding bypassing agent cost); surgical costs and disease management (excluding bleeding episodes). Annual bleeding episodes treated on-demand was assumed to be 25, whereas breakthrough bleeds on prophylaxis was 8. Dose for prophylaxis was 75.72 U kg⁻¹, three times per week. The total on-demand dose/bleeding episode was 679.66 µg kg⁻¹ (rFVIIa) and 235.28 U kg⁻¹ (aPCC). The average bleeding cost (€2998) considered different bleeding sites (62.5% joints, 28.6% muscles and soft tissues, 3.6% mucocutaneous tissues and 5.4% other areas). A 7.5% deduction was applied to ex-factory drug prices. Unitary costs (€2013) derived from local databases. Sensitivity analyses (SA) were performed. **RESULTS:** Annual cost of aPCC prophylaxis (€524 358) was 16% lower than on-demand treatment with rFVIIa (€627 876). Yearly drug costs were €497 017 for aPCC (€73 166 for on-demand treatment and €423 850 for prophylaxis), and €548 870 for rFVIIa. Disease management cost (€2645 per year) and surgical procedures (€708 per year) were common for both strategies. In the SA prophylactic treatment led to savings between €26 225 and €-1 008 960. **CONCLUSION:** Prophylaxis with aPCC reduces number of bleeding episodes in severe haemophilia A patients with inhibitors. aPCC prophylaxis resulted in savings in excess of €100 000 per-patient per year, being 16% less costly than on-demand treatment with rFVIIa, for the Spanish NHS.

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

José Luis Caro Oleas

INVESTIGADORS

Francesc Rudilla Salvador

Investigador principal: Josep Gámez Carbonell (Hospital Vall d'Hebron), José Luis Caro Oleas (BST)

Estudi dels haplotips HLA-DR/DQ en les formes esporàdiques i familiars de MG autoimmune. Anàlisi de la seva funció com a factor genètic de susceptibilitat i modificant del fenotip

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI13-01272

Durada: des del 2014 fins al 2016

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

El Dr. Sergi Querol va estar guardonat amb el premi "Scientific Supporter of the Year" dels "Anthony Nolan Supporter Awards" que es van entregar al Novembre de 2015 a la Càmera dels Comuns de Londres.

RESPONSABLE

Sergi Querol Giner

INVESTIGADORS

Carmen Azqueta Molluna
Nerea Castillo Flores
Emma Enrich Randé
Laura Medina Marrero
Dinara Samarkanova
Marta Torrabadella Reynoso

PROJECTES DE RECERCA

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Infusió profilàctica de limfòcits de donant en trasplantament de sang de cordó
Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3
Nº d'expedient: 20133230
Durada: des del 2014 fins al 2017

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Identificació d'unitats del pla nacional de cordó umbilical amb variant homozigota CCR5- Δ 32
Entitat finançadora: ONT
Durada: des del 2014 fins al 2015

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Eficàcia clínica del gel de plaquetes de sang de cordó umbilical en les úlceres del peu diabètic
Entitat finançadora: BST
Nº d'expedient: 2015-000510-22
Durada: des del 2015 fins al 2016

Investigador principal: Siamak Bahram (Universitat d'Estrasburg), Sergi Querol Giner (BST)

Anàlisi dels factors no convencionals del sistema major d'histocompatibilitat de classe I (MICA i MICB) en el trasplantament hemopoètic de donant no emparentat
Entitat finançadora: BST i Universitat d'Estrasburg
Durada: des del 2014 fins al 2016

Investigador principal: David Valcárcel Ferreiras (H Vall d'Hebron), Sergi Querol Giner (BST)

Trasplantament al·logènic de NiCord®, cèl·lules mare i progenitores derivades de sang de cordó umbilical expandides ex vivo, en pacients adolescents i adults amb neoplàsies hematològiques malignes
Entitat finançadora: Gamida
Nº d'expedient: 2014-000074-19
Durada: des del 2014 fins al 2016

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 2016

Investigador principal: Xinxin Li (H Sant Joan de Deu), Marta Torradella (BST)

Millora de l'eficiència dels programes de donació de sang de cordó umbilical mitjançant la selecció poblacional prenatal

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2015 fins al 2016

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

Estudi convingut de fase 1/2 de cerca de dosi i comparatiu, obert, al·leatoritzat, per a avaluar l'eficàcia i seguretat de plerixafor junt amb règims estàndar per a la mobilització de cèl·lules mare hematopoiètiques a sang perifèrica, i posterior recollida mitjançant afèresi, en front a només règims estàndar per a la mobilització en pacients pediàtrics, de 2 a <18 anys, amb tumors sòlids que reuneixen els requisits per a trasplantaments autòlegs

Entitat finançadora: Sanofi

Nº d'expedient: 2010-019340-40

Durada: des del 2014 fins al 2016

PUBLICACIONS

Hough R, Danby R, Russell N, Marks D, Veys P, Shaw B, Wynn R, Vora A, Mackinnon S, Peggs KS, Crawley C, Craddock C, Pagliuca A, Cook G, Snowden JA, Clark A, Marsh J, **Querol S**, Parkes G, Braund H, Rocha V. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: an update on cord blood unit selection, donor selection algorithms and conditioning protocols. *BR J HAEMATOL* 2015 Nov 18. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 4,959

Allogeneic haemopoietic stem cell transplantation offers a potentially curative treatment option for a wide range of life-threatening malignant and non-malignant disorders of the bone marrow and immune system in patients of all ages. With rapidly emerging advances in the use of alternative donors, such as mismatched unrelated, cord blood and haploidentical donors, it is now possible to find a potential donor for almost all patients in whom an allograft is indicated. Therefore, for any specific patient, the transplant physician may be faced with a myriad of potential choices, including decisions concerning which donor to prioritize where there is more than one, the optimal selection of specific umbilical cord blood units and which conditioning and graft-versus-host disease prophylactic schedule to use. Donor choice may be further complicated by other important factors, such as urgency of transplant, the presence of alloantibodies, the disease status (homozygosity or heterozygosity) of sibling donors affected by inherited disorders and the cytomegalovirus serostatus of patient and donor. We report UK consensus guidelines on the selection of umbilical cord blood units, the hierarchy of donor selection and the preferred conditioning regimens for umbilical cord blood transplantation, with a summary of rationale supporting these recommendations.

Castillo N, García-Cadenas I, Barba P, Martino R, **Azqueta C**, Ferrà C, **Canals C**, Sierra J, Valcárcel D, **Querol S**. Post-thaw viable CD45+ cells and clonogenic efficiency are associated with better engraftment and outcome after single cord blood transplantation in adult patients with malignant diseases. *BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT* 2015 (21):2167-72. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,348

The quantity of cells is widely accepted as the main factor influencing the outcome after umbilical cord blood transplantation (UCBT) however, the quality of the cord blood units (CBUs) has been less studied. In order to determine the impact of qualitative variables in UCBT outcomes, we conducted a multicenter retrospective study in adult patients with hematological malignancies who underwent single UCBT after a common myeloablative conditioning regimen. One hundred and ten patients from 3 institutions [median age, 35 years (range 18-55)] were included. Quantitative (TNC and total CD34⁺cells) and

qualitative variables [viable CD45p (vCD45p), vCD34p and clonogenic efficiency [(CLONE), quotient of post-thaw colony-forming units (CFU)] and pre-freeze CD34p cells predicted engraftment in univariate analysis however, only 2 qualitative variables remained significant in the multivariate analysis. Infusion of more than 2 10^7 post-thaw vCD45p cells per kilogram was significantly associated with faster neutrophil (P $\frac{1}{4}$.01), platelet engraftment (P $\frac{1}{4}$.01), higher disease-free (P $\frac{1}{4}$.01) and overall survival (0.02). In addition, CLONE $\geq 20\%$ predicted a faster neutrophil (P $\frac{1}{4}$.005), platelet engraftment (P $\frac{1}{4}$.01) and contributed to decrease the non-relapse mortality (P $\frac{1}{4}$.02). Our study suggests that the vCD45p cells dose and CLONE are powerful surrogate markers of graft quality and can potentially help on CBUs selection if tested with representative reference samples.

Castillo N, García-Cadenas I, García O, Barba P, Diaz-Heredia C, Martino R, Azqueta C, Ferrà C, Canals C, Elorza I, Olivé T, Badell I, Sierra J, Duarte R, Valcárcel D, Querol S. Few and nonsevere adverse infusion events using an automated method for diluting and washing before unrelated single cord blood transplantation. *BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT* 2015 Apr;21(4):682-7. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,348

Graft dilution and DMSO washing before cord blood (CB) administration using an automated system may offer low incidence of adverse infusion events (AIE), ensuring reproducible cell yields. Hence, we analyzed the incidences and significance of immediate AIE, cellular yield, and engraftment after single CB infusion. One hundred and fifty-seven patients (median age, 20 years; range, 1 to 60) received a single CB unit for treatment of hematologic and nonhematologic malignancies with myeloablative conditioning after graft dilution and washing. The median total nucleated cell (TNC) doses was 3.4×10^7 /kg (range, 2 to 26) and the median post-thaw recovery was 84% (range, 45 to 178). The cumulative incidence of neutrophil engraftment at 50 days was 84% (95% confidence interval [CI], 83 to 93). A total of 118 immediate AIE were observed in fifty-two (33%) patients. All reported AIE were transient, graded from 1 to 2 by Common Terminology Adverse Events version 4. The most frequent toxicity was cardiovascular but without any life-threatening reaction. Infused TNC, recipient's weight, and rate of infusion per kilogram were risk factors associated with cardiovascular AIE in multivariate analysis (odds ratio [OR], 1.2 (95% CI, 1.1 to 1.4); P < .001; OR, .94 (95% CI, .9 to .97); P < .001; and OR, 1.5 (95% CI, 1.2 to 1.8); P < .001; respectively). In summary, use of an automated method for graft washing before CB administration showed low incidence of AIE without compromising cell yields and engraftment. Infused TNC dose, recipient's weight, and rate of infusion per kilogram were risk factors associated with infusion reactions.

Escobedo-Cousin M, Jackson N, Laza-Briviesca R, Ariza-McNaughton L, Luevano M, Derniame S, Querol S, Blundell M, Thrasher A, Soria B, Cooper N, Bonnet D, Madrigal A, Saudemont A. Natural Killer Cells Improve Hematopoietic Stem Cell Engraftment by Increasing Stem Cell Clonogenicity In Vitro and in a Humanized Mouse Model. *PLOS ONE* 2015 Oct 14;10(10):e0138623. QUARTIL 2, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,534

Cord blood (CB) is increasingly used as a source of hematopoietic stem cells (HSC) for transplantation. Low incidence and severity of graft-versus-host disease (GvHD) and a robust graft-versus-leukemia (GvL) effect are observed following CB transplantation (CBT). However, its main disadvantages are a limited number of HSC per unit, delayed immune reconstitution and a higher incidence of infection. Unmanipulated grafts contain accessory cells that may facilitate HSC engraftment. Therefore, the effects of accessory cells, particularly natural killer (NK) cells, on human CB HSC (CBSC) functions were assessed in vitro and in vivo. CBSC cultured with autologous CB NK cells showed higher levels of CXCR4 expression, a higher migration index and a higher number of colony forming units (CFU) after short-term and long-term cultures. We found that CBSC secreted CXCL9 following interaction with CB NK cells. In addition, recombinant CXCL9 increased CBSC clonogenicity, recapitulating the effect observed of CB NK cells on CBSC. Moreover, the co-infusion of CBSC with CB NK cells led to a higher level of CBSC

engraftment in NSG mouse model. The results presented in this work offer the basis for an alternative approach to enhance HSC engraftment that could improve the outcome of CBT.

García-Cadenas I, **Castillo N**, Martino R, Barba P, Esquirol A, Novelli S, Orti G, Garrido A, Saavedra S, Moreno C, Granell M, Briones J, Brunet S, Navarro F, Ruiz I, Rabella N, Valcárcel D, Sierra J. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab. *BONE MARROW TRANSPLANT* 2015 Jan 12. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,466

We monitored 133 high-risk allo-SCT recipients for 6 months after transplant for EBV reactivation by quantitative real-time PCR. Rituximab was given as pre-emptive therapy for viremia >1000 copies/mL. The 1-year cumulative incidence of EBV reactivation was 29.4% (95% confidence interval (CI): 18-40) in patients monitored due to initial high-risk characteristics (n=93) and 31.8% (95% CI: 19.7-44) in those followed because of the development of refractory GVHD (n=40). Overall response rate to Rituximab was 83%. Nine patients (9.6%) developed post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) at a median of +62 days after SCT. Eight of them showed a concomitant CMV reactivation. Second SCT was the only risk factor associated with EBV infection and PTLD in multivariate analysis (hazard ratio (HR) 2.6 (95% CI: 1.1-6.4; P=0.04) and HR 6.4 (95%CI: 1.3-32; P=0.02)). The development of EBV reactivation was not associated with non-relapse mortality or OS (P=0.97 and P=0.84, respectively).

Bitan M, van Walraven SM, Worel N, Ball LM, Styczynski J, **Torrabadella M**, Witt V, Shaw BE, Seber A, Yabe H, Greinix HT, Peters C, Gluckman E, Rocha V, Halter J, Pulsipher MA. Determination of Eligibility in Related Pediatric Hematopoietic Cell Donors: Ethical and Clinical Considerations. Recommendations from a Working Group of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Association. *BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT* 2015 Aug 22. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,348

Related donors for hematopoietic cell (HC) transplantation are a growing population in recent years because of expanding indications for allogeneic transplantation. The safety and welfare of the donor are major concerns for the transplantation community, especially for related sibling donors of young recipients who are children and, thus, not able to fully consent. Because donation of HC does not improve the donor's own physical health and carries a risk of side effects, careful assessment of medical risks specific to the individual donor, as well as consideration of ethical and legal aspects associated with donation from a child, must be considered. In addition, donor centers must balance the needs of both the donor and the recipient, understanding the inherent conflict parents may have as they can be overly focused on the very sick child receiving a transplant, rather than on the relatively less significant health or emotional problems that a sibling donor may have, which could impact risk with donation. Likewise, consideration must be made regarding the nature of the relationship of the sibling donor to the recipient and also aspects of performing research on pediatric HC donors. In this article, as members of the Donor Issues Committee of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation, we review key ethical concerns associated with pediatric donation and then give recommendations for screening potential child donors with underlying health conditions. These recommendations are aimed at protecting the physical and emotional well-being of childhood donors and arise out of the Third International Conference on Health and Safety of Donors sponsored by the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation.

Fry LJ, **Querol S**, Gomez SG, McArdle S, Rees R, Madrigal JA. Assessing the toxic effects of DMSO on cord blood to determine exposure time limits and the optimum concentration for cryopreservation. *VOX SANG* 2015 Apr 20. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,303

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Advantages of using cord blood (CB) over other sources of haematopoietic progenitor cells, such as bone marrow, include the ability to cryopreserve and bank the samples until requested for a transplant. Cryopreservation requires the addition of a cryoprotectant to prevent the formation of intracellular ice during freezing. Dimethyl sulphoxide (DMSO) is commonly used at a concentration of 10% (v/v); however, there is evidence to suggest this chemical is toxic to cells as well as to patients after infusion. **MATERIALS AND METHODS:** The toxic effects of DMSO were assessed through cell viability and in vitro functional assays in fresh and post-thaw CB samples before determining the maximum exposure time and optimal concentration for cryopreservation. **RESULTS:**

A dose-dependent toxicity of DMSO was observed in fresh samples with 40% removing all viable and functional haematopoietic progenitor cells (HPC). In fresh and post-thaw analysis, minimal toxic effect was observed when cryopreservation was delayed for up to 1 h after 10% DMSO addition. After thawing, DMSO washout was superior to dilution or unmanipulated when maintained for long periods (advantage observed 1 h after thawing). Finally, the optimum concentration for cryopreserving CB was found to be 7.5 to 10% with detrimental effects observed outside of this range. **CONCLUSION:** These results support the use of 7.5-10% as the optimal DMSO concentration and the maximum exposure time should be limited to <1 h prior to freezing and 30 min post-thaw.

Duarte RF, Salgado M, Sánchez-Ortega I, Arnan M, **Canals C**, Domingo-Domenech E, Fernández-de-Sevilla A, González-Barca E, Morón-López S, **Nogues N**, Patiño B, Puertas MC, Clotet B, Petz LD, **Querol S**, Martínez-Picado J. CCR5 Δ 32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV: a case report. *LANCET HIV* 2015 Jun;2(6):e236-42.

BACKGROUND: Allogeneic donor CCR5 Δ 32 homozygous haemopoietic cell transplantation (HCT) provides the only evidence to date of long-term control of HIV infection. However, availability of conventional CCR5 Δ 32 homozygous donors is insufficient to develop this as a therapeutic strategy further. **METHODS:** We present a 37-year-old patient with HIV-1 infection and aggressive lymphoma who had disease progression after five lines of radiochemotherapy including an autologous HCT, and in the absence of matched sibling donors, received an allogeneic HCT with four of six HLA-matched CCR5 Δ 32 homozygous cord blood cells (StemCyte, Covina, CA), supported with purified CD34+ cells from a haploidentical sibling. Blood or tissue samples were obtained before and weekly after HCT to monitor transplant and HIV infection, including chimerism analysis, CCR5 genotyping and viral tropism, viral isolation and sequence, viral reservoir analysis, immune activation and proliferation, and ex-vivo cell infectivity assays. Combined antiretroviral therapy continued during the procedure. **FINDINGS:** The patient's HIV was CCR5-tropic by genotypic and phenotypic analyses. Baseline latent reservoir tests showed HIV DNA copies in bulk and resting CD4 T cells and in gut-associated lymphoid tissue, CD4 T-cell-associated HIV RNA, replication competent viral size of 2.1 copies per 10(7) CD4 T cells, and single copy assay of 303 copies per mL. After HCT, plasma HIV DNA load was undetectable by ultrasensitive analyses. Upon cord blood full chimerism, the patient's CCR5 Δ 32 homozygous CD4 T cells responded to proliferation and activation stimuli and became resistant to infection by the patient's viral isolate and by laboratory-adapted HIV-1 strains. Death related to lymphoma progression regrettably prevented long-term monitoring of the patient's viral reservoir. **INTERPRETATION:** CCR5 Δ 32 homozygous cord blood reconstitution can successfully eliminate HIV-1 and render the allogeneic graft recipient's T lymphocytes resistant to HIV infection. Thus, they build on the evidence available to strongly support the use of cord blood as a strategic platform for a broader application of non-functional CCR5 transplantation to other infected individuals. **FUNDING:** Spanish Secretariat of Research, the American Foundation for AIDS Research (amfAR).

Petz L, Burnett J, Li H, Li S, Tonai R, Bakalinskaya M, Shpall E, Armitage S, Kurtzberg J, Regan D, Clark P, **Querol S**, Gutman J, Spellman S, Gragert L, Rossi J. Progress toward

curing HIV infection with hematopoietic cell transplantation. STEM CELLS CLONING 2015:8 109-116.

HIV-1 infection afflicts more than 35 million people worldwide, according to 2014 estimates from the World Health Organization. For those individuals who have access to antiretroviral therapy, these drugs can effectively suppress, but not cure, HIV-1 infection. Indeed, the only documented case for an HIV/AIDS cure was a patient with HIV-1 and acute myeloid leukemia who received allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) from a graft that carried the HIV-resistant CCR5- Δ 32/ Δ 32 mutation. Other attempts to establish a cure for HIV/AIDS using HCT in patients with HIV-1 and malignancy have yielded mixed results, as encouraging evidence for virus eradication in a few cases has been offset by poor clinical outcomes due to the underlying cancer or other complications. Such clinical strategies have relied on HIV-resistant hematopoietic stem and progenitor cells that harbor the natural CCR5- Δ 32/ Δ 32 mutation or that have been genetically modified for HIV-resistance. Nevertheless, HCT with HIV-resistant cord blood remains a promising option, particularly with inventories of CCR5- Δ 32/ Δ 32 units or with genetically modified, human leukocyte antigen-matched cord blood.

2.3.TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA

2.3.1. Programa 8: Teràpies avançades



Partint del convenciment que les teràpies cel·lulars seran un dels principals exponents de la medicina del futur, el Banc de Sang i Teixits va crear el 2009 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, segurs i eficaços, 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 i han de ser desenvolupats i fabricats sota estàndards farmacèutics, la recerca a Xcelia es focalitza en quatre eixos bàsics:

- A. La recerca i el desenvolupament de candidats a fàrmacs cel·lulars
- B. El disseny i validació de bioprocessos que compleixen les Normes de Correcta Fabricació (GMP)
- C. La realització d'estudis no clínics seguint els Principis de Bones Pràctiques de Laboratori (GLP)
- D. La realització d'estudis clínics sota normes de Bona Pràctica Clínica (GCP)

Inicialment, els projectes "MEDCEL" i "FACTOCEL" van ser els tractors d'aquesta nova activitat de recerca i desenvolupament. Actualment XCELIA compta amb una pipeline composta per sis productes amb 10 indicacions terapèutiques diferents que abracen des de les patologies musculoesquelètiques fins a la immunoteràpia. Aquests productes en investigació es troben en diferents graus de desenvolupament que van des dels estudis no clínics fins a fases clíniques I/II.

El Programa de Teràpies avançades junt amb B-DEBATE (International Center for Scientific Debate Barcelona), BIOCAT i la Fundació La Caixa van organitzar al febrer de 2015 les jornades "Advanced Cellular Therapies and Regenerative Medicine. The Promise in the 21st Century" en les que van participar 27 experts en la matèria provinents d'Europa i USA.

RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

INVESTIGADORS

Margarita Blanco García
Margarita Codinach Creus
Ruth Coll Bonet
Ana Del Mazo Bárbara
Marta Grau Vorster
Irene Oliver Vila
Blanca Reyes Moreno
Luciano Rodríguez Gómez
Daniel Vivas Pradillo
Joaquim Vives Armengol

PERSONAL DE SUPORT

Davinia Bartolomé Torcal
Maria Isabel Coca Lozano
Mireia Lloret Sanchez
Isabel Ortega Montoya
Laura Reales Lorca
Miriam Requena Montero
Sílvia Torrents Zapata

PROJECTES DE RECERCA

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 2016

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: Joaquim Vives Armengol

Estudi de les propietats anti-inflamatòries i immunomoduladores dels medicaments de teràpia avançada desenvolupats a Xcelia

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2015 fins al 2018

Investigador principal: Joaquim Vives Armengol

Estudi de viabilitat del segellador de fibrina Grifols com "scaffold" per a les cèl·lules mesenquimals estromals humanes en trastorns traumatològics.

Entitat finançadora: Grifols

Durada: des del 2015 fins al 2016

Investigador principal: Joan Bagó Granell (Hospital 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 2016

Investigador principal: Josep Maria Segur Vilalta (Hospital 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 2016

Investigador principal: Xavier Montalbán Gairin (Hospital 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 2016

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (Hospital 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 2016

Investigador principal: Joan Carles Monllau Garcia (ICATME), 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 2016

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (Hospital Vall d'Hebron), Joaquim Vives Armengol

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 2015

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (Hospital Vall d'Hebron), Joaquim Vives Armengol (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 complerta i crònica

Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3

Nº d'expedient: 122831

Durada: des del 2013 fins al 2015

Investigador principal: Fernando Granell Escobar (Hospital ASEPEYO), Joan Garcia Lopez (BST)

Estudi clínic pilot de fase IIa, unicèntric, prospectiu, aleatoritzat, paral·lel, de dos braços de tractament, obert amb avaluació cega i de dosi única per a l'avaluació de cèl·lules mesenquimals troncales adultes autòlogues expandides "ex vivo" conjugades en matriu òssia d'origen al·logènic en el tractament de la pseudoartrosi no hipertròfica d'ossos llargs

Entitat finançadora: ASEPEYO i BST

Nº d'expedient: 2013-005025-23

Durada: des del 2015 fins al 2017

PUBLICACIONS

Oliver-Vila I, Coca MI, Grau-Vorster M, Pujals-Fonts N, Caminal M, Casamayor-Genescà A, Ortega I, Reales L, Pla A, Blanco M, García J, Vives J. Evaluation of a cell-banking strategy for the production of clinical grade mesenchymal stromal cells from Wharton's jelly. CYTOTHERAPY 2015 Nov 5. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,1.

BACKGROUND AIMS. Umbilical cord (UC) has been proposed as a source of mesenchymal stromal cells (MSCs) for use in experimental cell-based therapies provided that its collection does not raise any risk to the donor, and, similar to bone marrow and lipoaspirates, UC-MSCs are multipotent cells with immuno-modulative properties. However, some of the challenges that make a broader use of UC-MSCs difficult include the limited availability of fresh starting tissue, time-consuming processing for successful derivation of cell lines, and the lack of information on identity, potency and genetic stability in extensively expanded UC-MSCs, which are necessary for banking relevant cell numbers for preclinical and clinical studies. **METHODS.** Factors affecting the success of the derivation process (namely, time elapsed from birth to processing and weight of fragments), and methods for establishing a two-tiered system of Master Cell Bank and Working Cell Bank of UC-MSCs were analyzed. **RESULTS.** Efficient derivation of UC-MSCs was achieved by using UC fragments larger than 7 g that were processed within 80 h from birth. Cells maintained their immunophenotype (being highly positive for CD105, CD90 and CD73 markers), multi-potentiality and immuno-modulative properties beyond 40 cumulative population doublings. No genetic abnormalities were found, as determined by G-banding karyotype, human telomerase reverse transcriptase activity was undetectable and no toxicity was observed in vivo after intravenous administration of UC-MSCs in athymic rats. **DISCUSSION.** This work demonstrates the feasibility of the derivation and large-scale expansion of UC-MSCs from small and relatively old fragments of UC typically discarded from public cord blood banking programs.

Vives J, Oliver I, Pla A. Quality compliance in the shift from cell transplantation to cell therapy in non-pharma environments. CYTOTHERAPY 2015; 0: 1-6. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,1

Along with academic and charitable organizations, transfusion centers have ventured into the stem cell field, with the aim of testing of novel cell-based therapeutics in a clinical setting for future marketing approval. The fact that quality management structures, which are required for compliance with good scientific practice regulations, were

originally designed for product development in corporate environments represents a major challenge for many developers. In this Commentary, challenges that non-pharmaceutical institutions must overcome to translate cell-based products into clinical therapies will be discussed from a quality standpoint. Furthermore, our development experience for a mesenchymal stromal cell-based therapy will be shared as a case study.

Milián E, Prats E, Cairó JJ, Gòdia F, Vives J. BHRF1 exerts an antiapoptotic effect and cell cycle arrest via Bcl-2 in murine hybridomas. J BIOTECHNOL 2015 Jun 7;209:58-67. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 2,884

Apoptosis has been widely studied in order to find methods to increase the life-span and production performance in large-scale animal cell cultures. The use of anti-apoptotic genes has emerged as an efficient method to reduce apoptosis in a variety of biotechnological relevant cell lines, including CHO and hybridomas, alternatively to small molecule inhibitors. It is already known that expression of BHRF1, an Epstein-Barr virus-encoded early protein homologous to the anti-apoptotic protein Bcl-2, protects hybridoma cells from apoptosis in batch and continuous operation modes resulting in a delay in the cell death process under glutamine starvation conditions. In the present study, the mechanism of action of BHRF1 was investigated in a murine hybridoma cell line. BHRF1 protein was found in the mitochondrial cell fraction both under normal growing conditions and apoptosis-inducing conditions. Remarkably, the expression of the anti-apoptotic gene *bcl2* in BHRF1-expressing cells was up-regulated 25-fold compared to mock-transfected controls under apoptosis triggering conditions and its expression correlated with survival of transgenic cultures and cell cycle arrest in G1. Bcl-2 activity was revealed to be crucial for the BHRF1-mediated effect since the addition of specific inhibitors of Bcl-2 (namely HA14-1 and YC-137) resulted in a loss of function of BHRF1-expressing cells under glutamine starvation conditions. Moreover, the interaction of BHRF1 with the pro-apoptotic BH3-only Bim conferred mitochondrial stability to BHRF1 expressing cells under apoptosis-triggering conditions.

Caminal M, Peris D, Fonseca C, Barrachina J, Codina D, Rabanal RM, Moll X, Morist A, García F, Cairó JJ, Gòdia F, Pla A, Vives J. Cartilage resurfacing potential of PLGA scaffolds loaded with autologous cells from cartilage, fat, and bone marrow in an ovine model of osteochondral focal defect. CYTOTECHNOLOGY 2015 Jan 17. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,449

Current developments in tissue engineering strategies for articular cartilage regeneration focus on the design of supportive three-dimensional scaffolds and their use in combination with cells from different sources. The challenge of translating initial successes in small laboratory animals into the clinics involves pilot studies in large animal models, where safety and efficacy should be investigated during prolonged follow-up periods. Here we present, in a single study, the long-term (up to 1 year) effect of biocompatible porous scaffolds non-seeded and seeded with fresh ex vivo expanded autologous progenitor cells that were derived from three different cell sources [cartilage, fat and bone marrow (BM)] in order to evaluate their advantages as cartilage resurfacing agents. An ovine model of critical size osteochondral focal defect was used and the test items were implanted arthroscopically into the knees. Evidence of regeneration of hyaline quality tissue was observed at 6 and 12 months post-treatment with variable success depending on the cell source. Cartilage and BM-derived mesenchymal stromal cells (MSC), but not those derived from fat, resulted in the best quality of new cartilage, as judged qualitatively by magnetic resonance imaging and macroscopic assessment, and by histological quantitative scores. Given the limitations in sourcing cartilage tissue and the risk of donor site morbidity, BM emerges as a preferential source of MSC for novel cartilage resurfacing therapies of osteochondral defects using copolymeric poly-D,L-lactide-co-glycolide scaffolds.

Oliver-Vila I, Coca MI, Grau-Vorster M, Pujals-Fonts N, Caminal M, Pla A, Garcia J, Vives J. Off-the-shelf mesenchymal stromal cells derived from umbilical cord tissue. BMC PROCEEDINGS 2015, 9 (Suppl 9)

Oliver-Vila I, van Deusen AL, Palau R, Vives J. Quality compliance in the development of cellbased medicines in non-pharma environments. BMC PROCEEDINGS 2015, 9 (Suppl 9).

Vives J, Blanco M, Caminal C, Coca MI, Codinach M, Coll R, Doral M, Lloret M, Oliver-Vila I, Ortega I, Reales L, Requena-Montero M, Rodriguez L, Torrents S, Garcia J. Development of an advanced cell therapy product indicated for the treatment of gonarthrosis. BMC PROCEEDINGS 2015; 9 (Suppl 9)

Caminal M, Labroza JP, Oliver-Vila I, Alzaga-Gragera M, Marín-Gallén S, Pla A, Garcia J, Vives J. Ex vivo production of red blood cells from human cord blood. BMC PROCEEDINGS 2015, 9 (Suppl 9).

2.3.2. Programa 9: Banc de Teixits



El programa de R+D+i del Banc de Teixits està enfocat a la investigació de tipus traslacional, així com al desenvolupament, optimització i innovació de procediments i tècniques destinades a la millora de la utilitat, qualitat i seguretat de les cèl·lules i teixits humans, amb finalitats terapèutiques o bio substitutives. Així mateix, els investigadors tenen també una funció coordinadora dels projectes, d'anàlisi de la seva viabilitat i, quan sigui possible, de la captació de recursos per al seu desenvolupament mitjançant subvencions públiques competitives (estat Espanyol i Comunitat Europea), entitats privades, fundacions i en l'àmbit empresarial relacionat amb el sector. El nostre programa d'investigació potencia l'auto-sostenibilitat i la innovació en base a la col·laboració amb el sector empresarial en coordinació amb els grups clínics d'investigació traslacional de referència en el context nacional i internacional. La investigació traslacional constitueix una eina per a la millora continua i està enfocada a respondre les indicacions terapèutiques, mitjançant l'ús de les aproximacions i procediments eficaços i adequats. L'estratègia del nostre programa de R+D+i potencia així, les diferents línies d'investigació considerades estratègiques per a l'organització, tenint en consideració altres aspectes com el fet que la nostra primera prioritat és el pacient. I com a pilars fonamentals de tot això tenim el marc ètic i regulador, la qualitat i l'excel·lència, a més del compromís amb la sostenibilitat.

RESPONSABLE

Esteve Trias Adroher

INVESTIGADORS

Elba Agustí Robira
Ricardo P Casaroli Marano
Oscar Fariñas Barbera
Eva Martínez Conesa
Marisa Pérez Rodriguez
Jordi Pous Miralles

Jaime Tabera Fernandez
Anna Vilarrodona Serrat

PROJECTES DE RECERCA

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

Potencial terapèutic de les cèl·lules progenitores pluripotents induïdes i les cèl·lules progenitores mesenquimals de l'èstroma de la medul·la òssia nestina positives per a la regeneració de la superfície ocular

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: PI14/00196

Durada: des del 2015 fins al 2017

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

La teràpia cel·lular en la superfície ocular: funció i aplicacions biosubstitutives de les cèl·lules mare adultes mesenquimals per la regeneració corneal.

Entitat finançadora: Fundació la Marató TV3

Nº d'expedient: 120630

Durada: des del 2013 fins al 2017

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

Interferon- γ Release Assay (IGRA), GeneXpert platform and Real-time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR): Implications for the diagnosis and management of tuberculosis-related ocular inflammation

Entitat finançadora: Ministeri de Ciència, Tecnologia i Innovació del Brasil

Durada: des del 2015 fins al 2018

Investigador principal: Oscar Fariñas Barbera

Desenvolupament matriu òssia desmineralitzada amb col·lagen humà.

Entitat finançadora: BST

Nº d'expedient: 1/2014 BTB

Durada: des del 2015 fins al 2017

Investigador principal: Esteve Trias Adroher

Investigació clínica extracte de membrana amniòtica. Estudi sobre l'efectivitat i la seguretat d'una nova forma de presentació de la membrana amniòtica per a ús tòpic sobre superfície ocular.

Entitat finançadora: BST

Nº d'expedient: 1/2015 BTB

Durada: des del 2015 fins al 2017

Investigador principal: Josep Nart Molina (Universitat Internacional de Catalunya), Anna Vilarrodona Serrat (BST)

Comparative histological and volumetric changes in Guided Bone Regeneration (GBR) technique using two different graft materials (xenograft Bio-Oss® - Geistlich vs Cortical Particulate Allograft-BST) and the same resorbable membrane (Pericardium-BST): a double blind trial

Entitat finançadora: Universitat Internacional de Catalunya i BST

Nº d'expedient: PER-ECL-2013-06

Durada: des del 2015 fins al 2016

Investigador principal: Samir Sarikouch (Universitat de Hannover), José Luís Pomar Moya-Prats (H Clínic), Esteve Trias Adroher (BST)

ARISE: Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative Allografts: Bridging the Therapeutic Gap

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: SEP-210137838

Durada: des del 2014 fins al 2018

PUBLICACIONS

Fraccaroli A, Pitter B, Taha A, Seebach J, Huveneers S, Kirsch J, **Casaroli-Marano R**, Zahler S, Pohl U, Gerhardt H, Schnittler HJ, Montanez E. Endothelial Alpha-Parvin Controls Integrity of Developing Vasculature and is Required for Maintenance of Cell-Cell Junctions. *CIRC RES* 2015 Apr 29. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 11,09

RATIONALE: Angiogenesis and vessel integrity depend on the adhesion of endothelial cells (EC) to the extracellular matrix (ECM) and to adjacent ECs. The focal adhesion protein alpha-parvin (α -pv) is essential for vascular development. However, the role of α -pv in ECs in vivo is not known. **OBJECTIVE:** To determine the function of α -pv in ECs during vascular development in vivo and the underlying mechanisms. **METHODS AND RESULTS:** We deleted the α -pv gene specifically in ECs of mice to study its role in angiogenesis and vascular development. Here we show that endothelial-specific deletion of α -pv in mice results in late embryonic lethality associated with hemorrhages and reduced vascular density. Postnatal induced EC-specific deletion of α -pv leads to retinal hypovascularization due to reduced vessel sprouting and excessive vessel regression. In the absence of α -pv, blood vessels display impaired VE-cadherin junction morphology. In vitro, α -pv deficient ECs show reduced stable adherens junctions, decreased monolayer formation and impaired motility, associated with reduced formation of integrin-mediated cell-ECM adhesion structures and an altered actin cytoskeleton. **CONCLUSIONS:** Endothelial α -pv is essential for vessel sprouting and for vessel stability.

Mazoterias P, **Casaroli-Marano RP**. In vitro biofilm distribution on the intraocular lens surface of different biomaterials. *J CATARACT REFRACT SURG* 2015 Sep;41(9):1980-8. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 2,552

PURPOSE: To study the disposition of bacterial adhesion to intraocular lens (IOL) biomaterials depending on the material and region of the optic IOL surface: center or peripheral edge. **SETTING:** School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain. **DESIGN:** Experimental study. **METHODS:** For the in vivo study, IOLs were explanted from donor ocular globes without clinical symptoms of endophthalmitis. Biofilm formation was qualitatively studied by scanning electron microscopy (SEM). For the in vitro study, 5 IOL biomaterials (hydrophilic acrylic, hydrophobic acrylic, poly[methyl methacrylate] [PMMA], heparinized PMMA, and silicone) were contaminated with a biofilm-producing strain of *Staphylococcus epidermidis*. Bacterial densities were quantitatively (colony-forming units per area) compared by SEM and direct counting of viable adherent bacteria, according to the biomaterial, region of the IOL optic surface, and time of incubation. For SEM, bacterial adhesion was also qualitatively classified according to the characteristics of biofilm observed: structure, cocci per cluster, homogeneity of cluster distribution, and extracellular matrix production. **RESULTS:** At 3 hours of incubation, bacterial counts for hydrophilic acrylic and PMMA IOLs were significantly lower, but at 72 hours there were no statistically significant differences among biomaterials. A higher density of bacteria was observed at the periphery of the IOL's optic of assayed biomaterials for in vitro and in vivo studies. Biofilm formation and the presence of extracellular matrix were predominantly restricted to the edges of IOL optic surface. **CONCLUSION:** Bacterial adhesion and biofilm development on the IOL optic surface depended on the region and biomaterial of the IOL. **FINANCIAL DISCLOSURE:** Neither author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

Verdaguer P, Gris O, **Casaroli-Marano RP**, Elies D, Muñoz-Gutierrez G, Güell JL. Intraocular Lens Opacification After Endothelial Keratoplasty as Analyzed by Environmental Scanning Electron Microscopy. *CORNEA* 2015 May 11. QUARTIL 2, DECIL3, FACTOR D'IMPACTE 2,360

PURPOSE: To describe a case of hydrophilic intraocular lens (IOL) opacification based on IOL analysis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. **METHODS:** A 60-year-old woman had uneventful phacoemulsification after the implantation of a hydrophilic IOL (Akreos-Adapt; Bausch & Lomb) into both eyes.

Because of postoperative corneal decompensation in the right eye, 2 Descemet stripping automated endothelial keratoplasty operations were performed within 1 year. After the second procedure, the graft was not well attached, requiring an intracameral injection of air on day 3. After 1 year, opacification was observed on the superior 2/3 of the anterior surface of the IOL, along with a significant decrease in visual acuity. The IOL was explanted 6 months after the opacification. **RESULTS:** Environmental scanning electron microscopy followed by x-ray microanalysis revealed an organic biofilm on the surface of the IOL. **CONCLUSIONS:** To our knowledge, this is the first reported case in which the material deposited on the lens is organic rather than calcific.

Casaroli-Marano RP, Sousa-Martins D, Martínez-Conesa EM, Badaró E, Nunes RP, Lima-Filho AA, Rodrigues EB, Belfort R Jr, Maia M. Dye solutions based on lutein and zeaxanthin: in vitro and in vivo analysis of ocular toxicity profiles. CURR EYE RES 2015 Jul;40(7):707-18. QUARTIL 3, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 1,663

PURPOSE: To study the safety profile of Lutein/Zeaxanthin(L/Z)-based natural dye solutions in in vitro and in vivo models. **MATERIAL AND METHODS:** In vitro cytotoxicity and cellular growth experiments were carried out on ARPE-19 and human corneal epithelial (HCE) cell lines using different L/Z-based dye solutions, either alone or in association with brilliant blue (BB) or trypan blue (TB). Light and transmission electron microscopy studies were performed seven days after intravitreal injection of dye solutions in rabbits. Electroretinogram (ERG) recordings were taken at baseline and before histopathology. **RESULTS:** In vitro cytotoxicity assays demonstrated that the different L/Z-based solutions (from 0.3 to 2%), either alone or in association with BB (0.025%) or TB (0.04%), did not significantly alter mitochondrial activity ($\leq 15\%$) in the cell lines tested. In addition, in vitro cell growth was inhibited by up to 60% depending on the dye solution, and in direct proportion to the concentration assayed. There was no evidence of structural alterations in the neurosensory retina, retinal pigment epithelium (RPE), or choriocapillaris-choroidal complex. b-Wave ERG records showed no significant differences ($\pm 15.2\%$) in comparison with baseline. **CONCLUSIONS:** L/Z-based dye solutions demonstrated a safe profile in in vitro and in vivo models, and may be a useful tool for staining intraocular structures.

Mazoterias P, Bispo PJ, Höfling-Lima AL, Casaroli-Marano RP. DNA extraction methods for panbacterial and panfungal PCR detection in intraocular fluids. CURR EYE RES 2015 Jul;40(7):697-706. QUARTIL 3, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 1,663

PURPOSE: Three different methods of DNA extraction from intraocular fluids were compared with subsequent detection for bacterial and fungal DNA by universal PCR amplification. **MATERIAL AND METHODS:** Three DNA extraction methods, from aqueous and vitreous humors, were evaluated to compare their relative efficiency. Bacterial (Gram positive and negative) and fungal strains were used in this study: Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis and Candida albicans. The quality, quantification, and detection limit for DNA extraction and PCR amplification were analyzed. Validation procedures for 13 aqueous humor and 14 vitreous samples, from 20 patients with clinically suspected endophthalmitis were carried out. **RESULTS:** The column-based extraction method was the most time-effective, achieving DNA detection limits $\geq 10(2)$ and $10(3)$ CFU/100 μ L for bacteria and fungi, respectively. PCR amplification detected 100 fg, 1 pg and 10 pg of genomic DNA of E. coli, S. epidermidis and C. albicans respectively. PCR detected 90.0% of the causative agents from 27 intraocular samples collected from 20 patients with clinically suspected endophthalmitis, while standard microbiological techniques could detect only 60.0%. The most frequently found organisms were Streptococcus spp. in 38.9% (n = 7) of patients and Staphylococcus spp. found in 22.2% (n = 4). **CONCLUSIONS:** The column-based extraction method for very small inocula in small volume samples (50-100 μ L) of aqueous and/or vitreous humors allowed PCR amplification in all samples with sufficient quality for subsequent sequencing and identification of the microorganism in the majority of them.

Nadal J, Kudsieh B, **Casaroli-Marano RP**. Scleral Fixation of Posteriorly Dislocated Intraocular Lenses by 23-Gauge Vitrectomy without Anterior Segment Approach. *J OPTHALMOL* 2015;39:1619. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 1,935

BACKGROUND. To evaluate visual outcomes, corneal changes, intraocular lens (IOL) stability, and complications after repositioning posteriorly dislocated IOLs and sulcus fixation with polyester sutures. **DESIGN.** Prospective consecutive case series. Setting. Institut Universitari Barraquer. Participants. 25 eyes of 25 patients with posteriorly dislocated IOL. **METHODS.** The patients underwent 23-gauge vitrectomy via the sulcus to rescue dislocated IOLs and fix them to the scleral wall with a previously looped nonabsorbable polyester suture. Main Outcome Measures. Best corrected visual acuity (BCVA) LogMAR, corneal astigmatism, endothelial cell count, IOL stability, and postoperative complications. **RESULTS.** Mean follow-up time was 18.8 ± 10.9 months. Mean surgery time was 33 ± 2 minutes. Mean BCVA improved from 0.30 ± 0.48 before surgery to 0.18 ± 0.60 ($p = 0.015$) at 1 month, which persisted to 12 months (0.18 ± 0.60). Neither corneal astigmatism nor endothelial cell count showed alterations 1 year after surgery. Complications included IOL subluxation in 1 eye (4%), vitreous hemorrhage in 2 eyes (8%), transient hypotony in 2 eyes (8%), and cystic macular edema in 1 eye (4%). No patients presented retinal detachment. **CONCLUSION.** This surgical technique proved successful in the management of dislocated IOL. Functional results were good and the complications were easily resolved.

Rodríguez A, Sandiumenge A, Masnou N, Gómez A, Margarit N, Ferrer-Gracia V, Carbonell E, **Navarro A**, Pont T. Medical Students for Tissue Procurement, a 10-Year Experience in a Large University Hospital: An Exportable Model? *TRANSPLANT P* 2015 Oct;47(8):2314-7. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 0,984

OBJECTIVE: The objective of this study was to describe tissue procurement activity performed during 10 years (2004-2014) by trained medical students in a large university hospital. **METHODS:** In this study, third to sixth year medical students were trained as in-hospital Tissue Coordinators (Tc) to perform tissue procurement activity on a 24/7 schedule supervised by an on-call senior Transplant Coordinator (sTC) in a large university hospital. Tc duty consisted of detection, initial evaluation of all hospital deaths, donor's family approach for tissue donation, and retrieval logistics organization, including corneal tissue retrieval after training and certification. They also assist sTC in organ procurement activity. **RESULTS:** A total of 18,931 deaths were prospectively evaluated, 79% of whom ($n = 14,879$) presented medical contraindications for tissue donation. Of the remaining 4052 (21%) potential tissue donors (PTD), 2522 (62%) were not converted into real donors, mostly due to family refusal (66%; $n = 1650$) followed by detection system failure and other logistical issues (34%; $n = 872$). A total of 2814 corneal units, 225 skin donations, 327 musculoskeletal tissue donations, 91 blood vessels donations, and 177 heart valve donations were obtained from the remaining 1530 (38%) real donors. Tissue potentiality increased from 19% to 43% throughout the study period as a consequence of the fluctuating acceptance criteria used by tissue banks depending on tissue demand. **CONCLUSIONS:** The tissue donation program performed by trained students was successful in achieving a high and sustainable tissue donation rate in a large university hospital.

Casaroli-Marano RP, Nieto-Nicolau N, **Martínez-Conesa EM**, Edel M, B Álvarez-Palomo A. Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (IPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface. *J CLIN MED* 2015 Feb 12;4(2):318-42.

The integrity and normal function of the corneal epithelium are crucial for maintaining the cornea's transparency and vision. The existence of a cell population with progenitor characteristics in the limbus maintains a dynamic of constant epithelial repair and renewal. Currently, cell-based therapies for bio replacement—cultured limbal epithelial transplantation (CLET) and cultured oral mucosal epithelial transplantation (COMET)—present very encouraging clinical results for treating limbal stem cell deficiency (LSCD)

and restoring vision. Another emerging therapeutic approach consists of obtaining and implementing human progenitor cells of different origins in association with tissue engineering methods. The development of cell-based therapies using stem cells, such as human adult mesenchymal or induced pluripotent stem cells (IPSCs), represent a significant breakthrough in the treatment of certain eye diseases, offering a more rational, less invasive, and better physiological treatment option in regenerative medicine for the ocular surface. This review will focus on the main concepts of cell-based therapies for the ocular surface and the future use of IPSCs to treat LSCD.

Keller J, Giralt J, Alforja S, **Casaroli-Marano RP**. Altering the clinical course of Sorsby fundus dystrophy with the use of anti-vascular endothelial growth factor intraocular therapy. *RETIN CASES BRIEF REP* 2015 Spring;9(2):104-5.

PURPOSE: Sorsby fundus dystrophy is a rare hereditary condition causing choroidal neovascularization leading to vision loss. Previously, treatment was mostly unsuccessful. Here, we analyze the result of various treatments administered over the years. **METHODS:** Retrospective case-note review. **PATIENTS:** Three adults from a Spanish family with Sorsby fundus dystrophy showed a very varied course. The untreated case was blind at presentation. Administration of photodynamic therapy and intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents managed to modify the history of disease, more successfully with the latter. **CONCLUSION:** The intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor agents seems to reduce the extent of scarring in Sorsby fundus dystrophy albeit without halting the episodic recurrences. This may lead to improved outcomes even when the visual acuity is compromised.

Alguns dels projectes realitzats al BST durant 2015 han estat finançats pel Ministeri d' Economia i Competitivitat i cofinançats pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER).

