

MEMÒRIA CIENTÍFICA DE RECERCA

BANC DE SANG I TEIXITS | 2016



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



BANC DE SANG
I TEIXITS

ÍNDEX

1. BANC DE SANG I TEIXITS	4
1.1. ÒRGANS DE GOVERN	4
1.1.1. Consell d'Administració	4
1.1.2. Comissions del Consell d'Administració	4
1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits	4
1.2. ÒRGANS DE DIRECCIÓ I DE GESTIÓ	4
1.2.1. Comitè de Direcció	4
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	13
2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA	13
2.1.1. Programa 1: Seguretat Transfusional	13
2.1.2. Programa 2: Afèresi terapèutica	16
2.1.3. Programa 3: Immunohematologia	19
2.1.4. Programa 4: Coagulopaties	21
2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA	26
2.2.1. Programa 5: Biologia molecular del trasplantament	26
2.2.2. Programa 6: Trasplantament de donants i fonts alternatives	28
2.3. TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA	34
2.3.1. Programa 7: Teràpies avançades	34
2.3.2. Programa 8: Banc de Teixits	41



PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR GENERAL

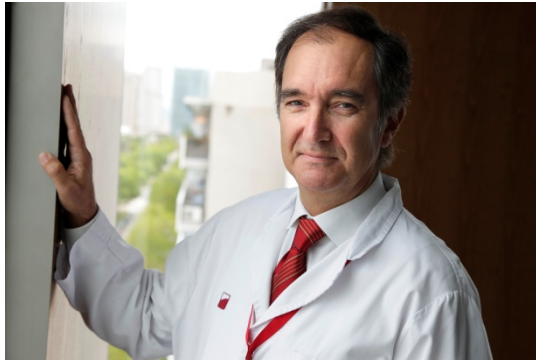
Us presentem la Memòria 2016, un document que recull els principals projectes de recerca en què hem treballat des del Banc de Sang i Teixits. Ha estat l'any en què hem aprovat el Pla Estratègic de Recerca que ens ha de conduir fins a l'horitzó 2020. Aquest Pla Estratègic posa focus en cinc àrees clau: Hemoteràpia, Teixits, Teràpia Cel·lular, Seguretat Biològica i també, i per primera vegada, en l'aspecte social de la Donació.

Coincidint amb l'elaboració del Pla de Recerca, hem posat en marxa la Catalan Stem Cell Transplantation Alliance, que agrupa els principals equips clínics de Catalunya amb professionals del Banc de Sang i Teixits i que pretén posar en comú el coneixement i generar activitat de recerca aplicada en cèl·lules mare. També destaquem el nou acord amb l'Institut d'Investigació britànic Anthony Nolan, amb qui mantenim una estreta relació des de fa anys. Gràcies a aquest nou acord, comptem amb l'assessorament del Doctor Alejandro Madrigal, director científic de l'Institut, per contribuir a aportar i liderar projectes de recerca molt importants per avançar en el tractament de malalties com la leucèmia.

L'any que hem deixat enrere és rellevant també en l'àrea de teixits, atès que hem culminat la integració dels dos bancs existents a Catalunya, unint tota l'activitat en un mateix espai, a l'edifici central Frederic Duran i Jordà. Gràcies a una aposta per les infraestructures de futur, aquest 2016 hem inaugurat una superfície de sales blanques que ens permetrà dur a terme l'activitat diària d'una manera òptima i també abordar els projectes de futur, en col·laboració amb altres institucions clíniques en la mesura que sigui possible.

Aquest 2016, la nostra investigació l'hem recollit en prop d'una cinquantena de projectes de recerca. Tots, amb l'única perspectiva de millorar la qualitat de vida de totes les persones que requereixen els tractaments de què disposem.

Enric Argelagués Vidal



PRESENTACIÓ DEL A DIRECTOR CIENTÍFIC

Novament us fem a mans la memòria de recerca del Banc de Sang i Teixits. Ara, la corresponent a l'any 2016.

Si d'alguna manera podria resumir el que ha passat el darrer any seria utilitzant la síl·laba "re" com a factor comú de paraules com Reunió, Reflexió, Rellançament. Però... això vindrà més tard; parlem ara del que hem fet i hem assolit.

Com es pot observar a les pàgines següents, en uns temps que no han deixat de ser difícils, hem mantingut l'activitat de recerca, amb 64 investigadors, el 70% amb dedicació parcial i 49 projectes actius, incloent-hi els que financem amb fons propis (14), els que obtenen finançament competitiu (22) i els que son fruit de la col·laboració amb l'indústria (13).

Alguns d'aquests projectes han generat dues tesis doctorals (ja són 15 en els darrers 10 anys) i dues noves patents europees (d'un total de 7).

D'altra banda, el nombre de publicacions ha estat netament inferior però mantenint el factor d'impacte global i una duplicació del nombre de les publicacions al primer quartil, un indicador de la seva millora qualitativa.

Un altre fet que sovint passa desapercebut és la incorporació de nous productes o serveis fruit de la recerca o el desenvolupament propi. Sense entrar en detalls, al 2016, els laboratoris d'Immunohematologia, d'Histocompatibilitat, de Coagulopaties Congènites i el Banc de Teixits es van beneficiar del resultat de recerca i de desenvolupaments interns.

Des del punt de vista acadèmic, a través de la càtedra, hem mantingut el ritme del mestratge oficial internacional "EMTACT" y hem organitzat dues jornades científiques amb col·laboració amb la *European School of Transfusion Medicine*, amb la que tenim un acord.

Ara sí: tornant a les "re", dir que al 2016 hem **reunit** les divisions de Teràpies Avançades i els Serveis de Teràpia Cel·lular. Fet que, ben segur potenciarà la recerca en aquest àmbit. També hem **reunit** el banc de teixits, ara a les instal·lacions de la seu central, que afavorirà tot tipus de sinèrgies.

També, hem **reflexionat** sobre el passat i el futur de la recerca al BST i hem proposat un nou pla estratègic que incideix, encara més, en la translació dels resultats de la recerca a la societat i en un major impacte científic de la nostra activitat.

I, finalment, i això potser és el més important de cara al nostre futur, el BST ha apostat de nou per un **rellançament** de la recerca, aprovant un nou pla estratègic, el PER 2017-20 que esperem serveixi de far i guia per abordar amb èxit les noves singladures.

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: Pilar Magrinyà Rull

Secretari: Rafael Gomáriz Parra

Vocals: Antoni Castells Garagou, Enric Contreras Barbeta, Francesc Gòdia Casablanca, Miquel Rullant Bañeras, Emili Sullà Pascual, Roberto Gili Palacios, Vicenç Martínez Ibáñez, Ivan Planas Miret, Santiago Suso Vergara i Maria Antònia Viedma Martí.

1.1.2. Comissions del Consell d'Administració

Econòmica i d'Auditoria: Ivan Planas Miret, Carmen Garcia Jarque i Emili Sullà Pascual

Innovació i Recerca: Francesc Gòdia Casablanca i Miquel Rullant Bañeras

Desenvolupament Corporatiu: Roberto Gili Palacios, Miquel Rullant Bañeras i Santiago Suso Vergara

1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits

President: Antoni Castells Garagou

Membres: Santiago Suso Vergara, Maria Antònia Viedma Martí i Francesc Gòdia Casablanca

Convidats: Enric Argelagués Vidal, Isabel López Asión i Esteve Trias Adroher

1.2. ÒRGANS DE DIRECCIÓ I DE GESTIÓ

1.2.1. Comitè de Direcció

Director General: Enric Argelagués Vidal

Directora Adjunta: Isabel López Asión

Directora de Persones i Valors: Esther Solà Saplana
Directora de Comunicació: Aurora Masip Treig
Director de Serveis Generals: Joan Ovejo Cortes
Director de la Divisió de la Sang: Lluís Puig Rovira
Director de Tecnologies Informació i Comunicació: 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 Asión
Coordinador de Divisions: Lluís Puig Rovira
Director de la Divisió d'Immunoematologia: Eduardo Muñoz Díaz
Barcelona. Vall d'Hebron i Clínic: Rafael Parra Lopez
Barcelona. Sant Pau: Alba Bosch Llobet
Badalona. Germans Trias i Pujol: Joan Ramon Grífols Ronda
L'Hospitalet. Bellvitge: Isabel Gonzalez Medina
Manresa. Fundació Althaia/Terrassa. Mútua de Terrassa: Ramon Salinas Argente
Girona. Dr. Josep Trueta: Anna Millan Alvarez
Lleida. Arnau de Vilanova: Juan Manuel Sánchez Villegas
Tarragona. Joan XXIII/Tortosa. Verge de la Cinta/Reus. Sant Joan: Virginia Callao Molina

1.3. ÒRGANS ASSESSORS

1.3.1. Comitè Científic Intern

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

Entre les tasques que aquest comitè ha de realitzar destaquen:

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

Composició:

- Director Científic
- Coordinadors dels programes d'I+D+i: Lluís Puig Rovira, Sílvia Sauleda Oliveras, Enric Contreras Barbeta, Eduard Muñoz Díaz, Francisco Vidal Pérez, José Luis Caro Oleas, Sergi Querol Giner, Joan Garcia López, Joaquim Vives Armengol i Ricardo Casaroli
- 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	3	1,43
Investigadors sèniors	20	9,69
Investigadors	32	16,78
Personal de suport	9	5,40
TOTAL	64	33,30

1.5.2. Dades econòmiques

Ingressos de recerca del BST al 2016	Euros
Projectes finançats per agències públiques	234.264
Convenis amb la indústria	521.982
Fons propis	2.860.514
TOTAL	3.616.760

1.5.3. Organització de la recerca al BST

El Pla Estratègic d'I+D+i 2013-2015 definia 8 Programes de Recerca que al 2016 van ser re-estructurats de la següent manera:

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

1.5.4. Projectes de recerca

PROJECTES ACTIUS DURANT 2016		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COL-LABORACIÓ
AGÈNCIES PÚBLIQUES		
ACCIÓ		1
Comissió Europea	2	2
Instituto de Salud Carlos III	4	3
Ministerio de Economía y Competitividad, MINECO	1	
Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad		6
Marató TV3	3	
CONVENIS AMB LA INDÚSTRIA		
Abbott		1
Baxalta	1	
Baxter	1	
Gamida		1
Grífols, S.A.	1	1
Immunocellular Therapeutics LTD		1
Novartis		1
Progenika	1	
Roche		1
Sanofi		1
Sotio		1
Therakos		1
FONS PROPIS	14	
TOTAL		49

1.5.5. Tesis doctorals

El nombre de tesis llegides l'any 2016 per investigadors del BST o dirigides per investigadors del BST va ser de 2.

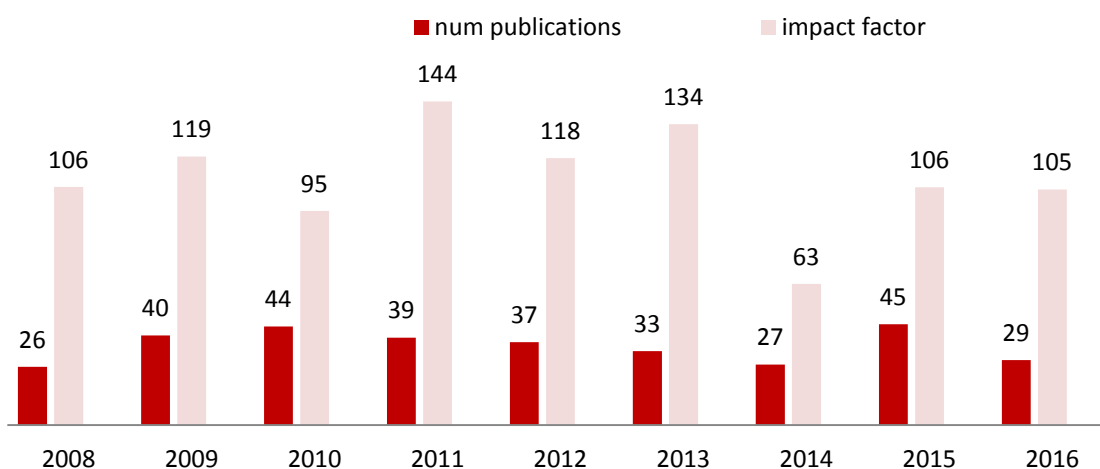
Doctorand	Títol de la tesi	Directors	Departament	Qualificació
Maricel Subirà	Millora del funcionament d'un hospital de dia mèdic polivalent d'un hospital comarcal en base a l'anàlisi d'indicadors específics i dels costos de les activitats que en ell es realitzen	Ramon Salinas, Andres Lopez	UAB, Departament de Medicina	Excel·lent
Bachar Kudsieh	Reposicionament i fixació transescleral en el sulcus amb sutures de polyester, de lents intraoculars luxades a cavitat vítea mitjançant vitrectomia 23-gauge: Avaluació d'una tècnica quirúrgica	Ricardo Casaroli, Jeroni Nadal	UB, Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques	Excel·lent Cum Laude per unanimitat

1.5.6. Publicacions

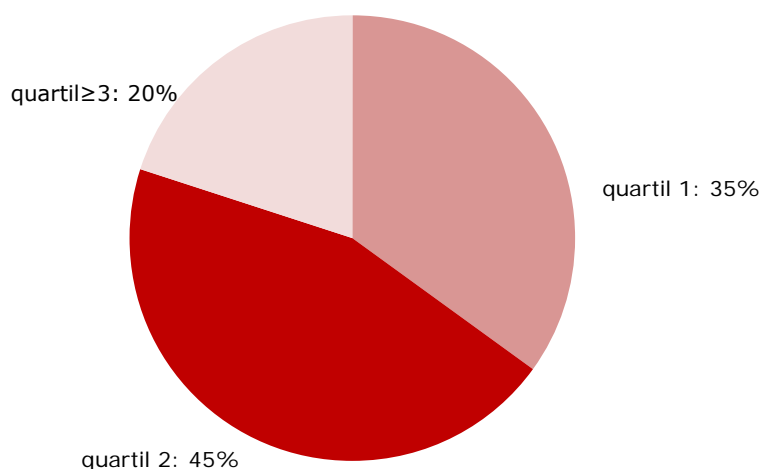
El nombre de publicacions en revistes científiques dels investigadors del BST l'any 2016 ha estat de 29 amb un factor d'impacte de 104,83.

Per a calcular el factor d'impacte del 2016 s'ha utilitzat el Journal Citation Reports (JCR) de l'any 2014. 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 9 anys:



Publicacions BST 2016



1.5.7. Patents

Actualment el BST té 7 patents en diferents estadis de tramitació. Sis d'elles estan concedides a Espanya i vàries a USA, Colòmbia, Mèxic, Bèlgica, Alemanya, França, Regne Unit, Itàlia i Holanda.

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 EMTACT (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.

El blog bancsang.net/blog conté informació sobre l'activitat corporativa, assistencial i científica del Banc de Sang i Teixits i està dirigit al conjunt de la ciutadania. Compta amb un butlletí electrònic al qual s'hi pot subscriure qualsevol persona per rebre per correu electrònic les actualitzacions de contingut.

El blog moltesgracies.net conté històries de persones que han necessitat sang i teixits per als seus tractaments. Compta amb un formulari per a que qualsevol receptor pugui explicar la seva història. D'aquesta manera es vol visualitzar la importància de les donacions, posant cara a les persones que se'n beneficien directament.

2. ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BST

2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA

2.1.1. Programa 1: 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, ZIKA)

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

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

RESPONSABLE

Sílvia Sauleda Oliveras

INVESTIGADORS

Marta Bes Maijo

Natàlia Casamitjana Ponces

Maria Piron

Carmen De la Torre-Monmany Rial

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 2017

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Hepatitis E i seguretat transfusional: Validació d'un mètode in-house de cribatge de HEV RNA en donacions de sang y estudio de prevalencia en pacientes oncohematológicos

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2016 fins al 2017

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Surveillance of Strain Diversity, Viral Genome Characterization, and New Virus Discovery in Spanish Blood Donors

Entitat finançadora: ABBOTT

Durada: des del 2016 fins al 2019

Investigador principal: Rafael Esteban (Hospital Vall d'Hebron), Marta Bes (BST)

Mutacions de resistència als nous tractaments VHC, clau per a optimitzar l'eficiència clínica i pressupostària

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Durada: des del 2016 fins al 2018

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 2014 fins al 2016

PUBLICACIONS

Riveiro-Barciela M, **Sauleda S**, Quer J, Salvador F, Gregori J, **Pirón M**, Rodríguez-Frías F, Buti M. Red blood cell transfusion-transmitted acute hepatitis E in an immunocompetent subject in Europe: a case report. TRANSFUSION 2016 Oct 26. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,225

BACKGROUND: Acute hepatitis E in industrialized countries is usually related to intake or manipulation of undercooked or raw meat. Cases of transfusion-transmitted hepatitis E have rarely been documented in immunosuppressed patients, mainly after receiving frozen plasma. **STUDY DESIGN AND METHODS:** A 61-year-old man was admitted to hospital for jaundice. His personal history included disseminated bacillus Calmette-Guerin infection treated with antituberculous drugs. He had received red blood cell (RBC) transfusion 2 months previously, during admission for mycotic aneurysm surgery. Since liver function tests worsened despite stopping antituberculous drugs, other causes of acute hepatitis were explored. **RESULTS:** Acute hepatitis E was diagnosed by the presence of both immunoglobulin M and hepatitis E virus (HEV) RNA. Traceback procedure for the 8 RBC units was carried out, and one of the eight archive plasma samples tested positive for HEV RNA, with an estimated viral load of 75,000 IU/mL.

Phylogenetic analysis revealed the same HEV strain Genotype 3 in one of the transfused RBC products and in the patient's serum sample. **CONCLUSION:** Transfusion of RBCs with detectable HEV RNA is a risk factor for acute hepatitis E in immunocompetent patients in Europe.

2.1.2. Programa 2: Afèresi terapèutica



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

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

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

RESPONSABLE

Enric Contreras Barbeta

INVESTIGADORS

Jesús Fernandez Sojo
Anna Ester Condins
Enric Garcia Rey
Isabel Gonzalez Medina
Sonia Muñoz Perez
Pilar Ortiz Murillo
Rafael Parra Lopez
Cristina Prieto Fernandez
Marta Rodriguez Aliberas

Gemma Viche Pinas

PROJECTES DE RECERCA

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 2017

Investigador principal: Gemma Mur (Hospital Vall d'Hebron), Rafael Parra Lopez (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 2017

Investigador principal: Joan Carles (Hospital Vall d'Hebron), Rafael Parra Lopez (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 2016 fins al 2017

Investigador principal: Susana Rives Solà (Hospital Sant Joan de Déu), Enric Garcia 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 2016 fins al 2017

Investigador principal: Cristina Diaz Heredia (Hospital Vall d'Hebron), Rafael Parra Lopez (BST)

Estudi d'un sol grup per avaluar l'eficàcia de UVADEX® (metoxsaleno) solució estèril en conjunt amb el sistema de fotofèresi CELLEX® de THERAKOS® en pacients pediàtrics amb EICH aguda refractària a esteroids

Entitat finançadora: Therakos

Nº d'expedient: 2014-004806-14

Durada: des del 2016 fins al 2017

Investigador principal: Juan Manuel Gil Gil (ICO Duran i Reynals), Isabel Gonzalez Medina (BST)

STING (Study of Immunotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma): A Phase III randomized double-blind, controlled study of ICT-107 with maintenance temozolomide (TMZ) in newly diagnosed glioblastoma following resection and concomitant TMZ chemoradiotherapy

Entitat finançadora: Immunocellular Therapeutics, LTD

Nº d'expedient: ICT-107-301

Durada: des del 2016 fins al 2017

PUBLICACIONS

Boada M, Anaya F, **Ortiz P**, Olazarán J, Shua-Haim JR, Obisesan TO, Hernández I, **Muñoz J**, Buendia M, Alegret M, Lafuente A, Tárraga L, Núñez L, Torres M, **Grifols JR**, Ferrer I, Lopez OL, Páez A. Efficacy and Safety of Plasma Exchange with 5% Albumin to Modify Cerebrospinal Fluid and Plasma Amyloid- β Concentrations and Cognition Outcomes in Alzheimer's Disease Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial. J ALZHEIMERS DIS 2016 Nov 28. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 4,151

BACKGROUND: Studies conducted in animal models and humans suggest the presence of a dynamic equilibrium of amyloid- β (A β) peptide between cerebrospinal fluid (CSF) and plasma compartments. **OBJECTIVE:** To determine whether plasma exchange (PE) with albumin replacement was able to modify A β concentrations in CSF and plasma as well as to improve cognition in patients with mild-moderate Alzheimer's disease (AD). **METHODS:** In a multicenter, randomized, patient- and rater-blind, controlled, parallel-group, phase II study, 42 AD patients were assigned (1:1) to PE treatment or control (sham) groups. Treated patients received a maximum of 18 PE with 5% albumin (Albutein®, Grifols) with three different schedules: two PE/weekly (three weeks), one PE/weekly (six weeks), and one PE/bi-weekly (12 weeks), plus a six-month follow-up period. Plasma and CSF A β 1-40 and A β 1-42 levels, as well as cognitive, functional, and behavioral measures were determined. **RESULTS:** CSF A β 1-42 levels after the last PE compared to baseline were marginally higher in PE-treated group versus controls (adjusted means of variation: 75.3 versus -45.5pg/mL; 95% CI: -19.8, 170.5 versus 135.1, 44.2; $p=0.072$). Plasma A β 1-42 levels were lower in the PE-treated group after each treatment period ($p<0.05$). Plasma A β 1-40 levels showed a saw-tooth pattern variation associated with PE. PE-treated patients scored better in the Boston Naming Test and Semantic Verbal Fluency ($p<0.05$) throughout the study. Neuropsychiatric Inventory scores were higher in controls during the PE phase ($p<0.05$). **CONCLUSION:** PE with human albumin modified CSF and plasma A β 1-42 levels. Patients treated with PE showed improvement in memory and language functions, which persisted after PE was discontinued.

2.1.3. Programa 3: 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 2017

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 2017

PUBLICACIONS

González C, Esteban R, Canals C, Muñoz-Díaz E, Nogués N. Stabilization of Transfected Cells Expressing Low-Incidence Blood Group Antigens: Novel Methods Facilitating Their Use as Reagent-Cells. PLOS ONE 2016 Sep 7;11(9):e0161968. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 3,898

BACKGROUND: The identification of erythrocyte antibodies in the serum of patients rely on panels of human red blood cells (RBCs), which coexpress many antigens and are not easily available for low-incidence blood group phenotypes. These problems have been addressed by generating cell lines expressing unique blood group antigens, which may be used as an alternative to human RBCs. However, the use of cell lines implies several drawbacks, like the requirement of cell culture facilities and the high cost of cryopreservation. The application of cell stabilization methods could facilitate their use as reagent cells in clinical laboratories. **METHODS:** We generated stably-transfected cells expressing low-incidence blood group antigens (Dia and Lua). High-expresser clones were used to assess the effect of TransFix® treatment and lyophilization as cell preservation methods. Cells were kept at 4°C and cell morphology, membrane permeability and antigenic properties were evaluated at several time-points after treatment. **RESULTS:** TransFix® addition to cell suspensions allows cell stabilization and proper antigen detection for at least 120 days, despite an increase in membrane permeability and a reduction in antigen expression levels. Lyophilized cells showed minor morphological changes and antigen expression levels were rather conserved at days 1, 15 and 120, indicating a high stability of the freeze-dried product. These stabilized cells have been proved to react specifically with human sera containing alloantibodies. **CONCLUSIONS:** Both stabilization methods allow long-term preservation of the transfected cells antigenic properties and may facilitate their distribution and use as reagent-cells expressing low-incidence antigens, overcoming the limited availability of such rare RBCs.

Flesch BK, Morar B, Comas D, **Muñoz-Díaz E, Nogués N**, Kalaydjieva L. The AQP1 del601G mutation in different European Romani (Gypsy) populations. BLOOD TRANSFUS 2016 May 11:1-2. QUARTIL 3, FACTOR D'IMPACTE 2,239

Meler E, Porta R, **Canals C**, Serra B, Lozano M. Fatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HLA alloimmunization in a twin pregnancy: A very infrequent complication of assisted reproduction. TRANSFUS APHER SCI 2016 Nov 2. QUARTIL 4, FACTOR D'IMPACTE 0,768

The most frequently involved antigen in severe fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is the human platelet antigen 1a. Platelets express the HLA-A and B antigens on their membrane and some studies report that maternal anti-HLA class I antibody can also cause FNAIT. We report here a very unusual case of a first twin pregnancy produced in vitro by oocyte and semen donation where the mother developed markedly elevated HLA antibodies, in the absence of anti-platelet or anti-neutrophil antibodies, that provoked in one of the twins a profound thrombocytopenia and intracranial hemorrhage and a mild thrombocytopenia and neutropenia in the second twin lasting until the fourth month of life. In addition, anti-D alloimmunization provoked hemolytic disease of the newborn with intrauterus anemia detected in the first twin and post-natal anemia in the second twin that required red blood cell transfusion and phototherapy. We hypothesize that the complete HLA-incompatible twin pregnancy due to the oocyte donation might have contributed to the severity of the clinical manifestations.

2.1.4. Programa 4: 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 malalts 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 2016

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 2016

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 2016

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Desenvolupament i implementació de noves eines d'anàlisi molecular massiu per a l'abordatge integral del diagnòstic i investigació de les coagulopaties congènites

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI15/01643

Durada: des del 2016 fins al 2019

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Study of the molecular and clinical profile of VWD: extension of the Spanish VWD cohort (pcm-evw.es) and diagnosis improvement through new technologies

Entitat finançadora: Baxalta

Nº d'expedient: H16-32544

Durada: des del 2016 fins al 2019

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Diagnòstic molecular de l'hemofília a Cuba. Estudi de la variabilitat genètica i epidemiologia poblacional.

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2016 fins al 2017

PUBLICACIONS

Martin-Fernandez L, Marco P, **Corrales I**, Pérez R, **Ramírez L**, López S, **Vidal F**, Soria JM. The Unravelling of the Genetic Architecture of Plasminogen Deficiency and its Relation to Thrombotic Disease. SCI REP 2016 Dec 15;6:39255. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,578

Although plasminogen is a key protein in fibrinolysis and several mutations in the plasminogen gene (PLG) have been identified that result in plasminogen deficiency, there are conflicting reports to associate it with the risk of thrombosis. Our aim was to unravel the genetic architecture of PLG in families with plasminogen deficiency and its relationship with spontaneous thrombotic events in these families. A total of 13 individuals from 4 families were recruited. Their genetic risk profile of thromboembolism was characterized using the Thrombo inCode kit. Only one family presented genetic risk of thromboembolism (homozygous carrier of F12 rs1801020 and F13A1 rs5985). The whole PLG was tested using Next Generation Sequencing (NGS) and 5 putative pathogenic mutations were found (after in silico predictions) and associated with plasminogen deficiency. Although we can not find genetic risk factors of thrombosis in 3 of 4 families, even the mutations associated with plasminogen deficiency do not cosegregate with thrombosis, we can not exclude plasminogen deficiency as a susceptibility risk factor for thrombosis, since thrombosis is a multifactorial and complex disease where unknown genetic risk factors, in addition to plasminogen deficiency, within these families may explain the thrombotic tendency.

Ferrán B, Martí-Pàmies I, Alonso J, Rodríguez-Calvo R, Aguiló S, **Vidal F**, Rodríguez C, Martínez-González J. The nuclear receptor NOR-1 regulates the small muscle protein, X-linked (SMPX) and myotube differentiation. SCI REP 2016 May 16;6:25944. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,578

Recent works have highlighted the role of NOR-1 in both smooth and skeletal muscle, and have proposed this nuclear receptor as a nexus that coordinates muscle performance and metabolic capacity. However, no muscle specific genes regulated by NOR-1 have been identified so far. To identify NOR-1 target genes, we over-expressed NOR-1 in human vascular smooth muscle cells (VSMC). These cells subjected to sustained over-expression of supraphysiological levels of NOR-1 experienced marked phenotypic changes and up-regulated the skeletal muscle protein X-linked (SMPX), a protein typically expressed in striated muscle and associated to cell shape. By transcriptional studies and DNA-protein binding assays, we identified a non-consensus NBRE site in human SMPX promoter, critical for NOR-1 responsiveness. The expression of SMPX was higher in human skeletal muscle myoblasts (HSMM) than in human VSMC, and further increased in HSMM differentiated to myotubes. NOR-1 silencing prevented SMPX expression in HSMM, as well as their differentiation to myotubes, but the up-regulation of SMPX was dispensable for HSMM differentiation. Our results indicate that NOR-1 regulate SMPX in human muscle cells and acts as a muscle regulatory factor, but further studies are required to unravel its role in muscle differentiation and hypertrophy.

Fidalgo T, Salvado R, **Corrales I**, Pinto SC, **Borràs N**, Oliveira A, Martinho P, Ferreira G, Almeida H, Oliveira C, Marques D, Gonçalves E, Diniz M, Antunes M, Tavares A, Caetano G, Kjällerström P, Maia R, Sevivas T, **Vidal F**, Ribeiro L. Genotype-phenotype correlation in a cohort of Portuguese patients comprising the entire spectrum of VWD types: impact of NGS. *THROMB HAEMOST* 2016 Mar 17;116(1). QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 4,984

The diagnosis of von Willebrand disease (VWD), the most common inherited bleeding disorder, is characterised by a variable bleeding tendency and heterogeneous laboratory phenotype. The sequencing of the entire VWF coding region has not yet become a routine practice in diagnostic laboratories owing to its high costs. Nevertheless, next-generation sequencing (NGS) has emerged as an alternative to overcome this limitation. We aimed to determine the correlation of genotype and phenotype in 92 Portuguese individuals from 60 unrelated families with VWD; therefore, we directly sequenced VWF. We compared the classical Sanger sequencing approach and NGS to assess the value-added effect on the analysis of the mutation distribution in different types of VWD. Sixty-two different VWF mutations were identified, 27 of which had not been previously described. NGS detected 26 additional mutations, contributing to a broad overview of the mutant alleles present in each VWD type. Twenty-nine probands (48.3%) had two or more mutations; in addition, mutations with pleiotropic effects were detected, and NGS allowed an appropriate classification for seven of them. Furthermore, the differential diagnosis between VWD 2B and platelet type VWD ($n = 1$), Bernard-Soulier syndrome and VWD 2B ($n = 1$), and mild haemophilia A and VWD 2N ($n = 2$) was possible. NGS provided an efficient laboratory workflow for analysing VWF. These findings in our cohort of Portuguese patients support the proposal that improving VWD diagnosis strategies will enhance clinical and laboratory approaches, allowing to establish the most appropriate treatment for each patient.

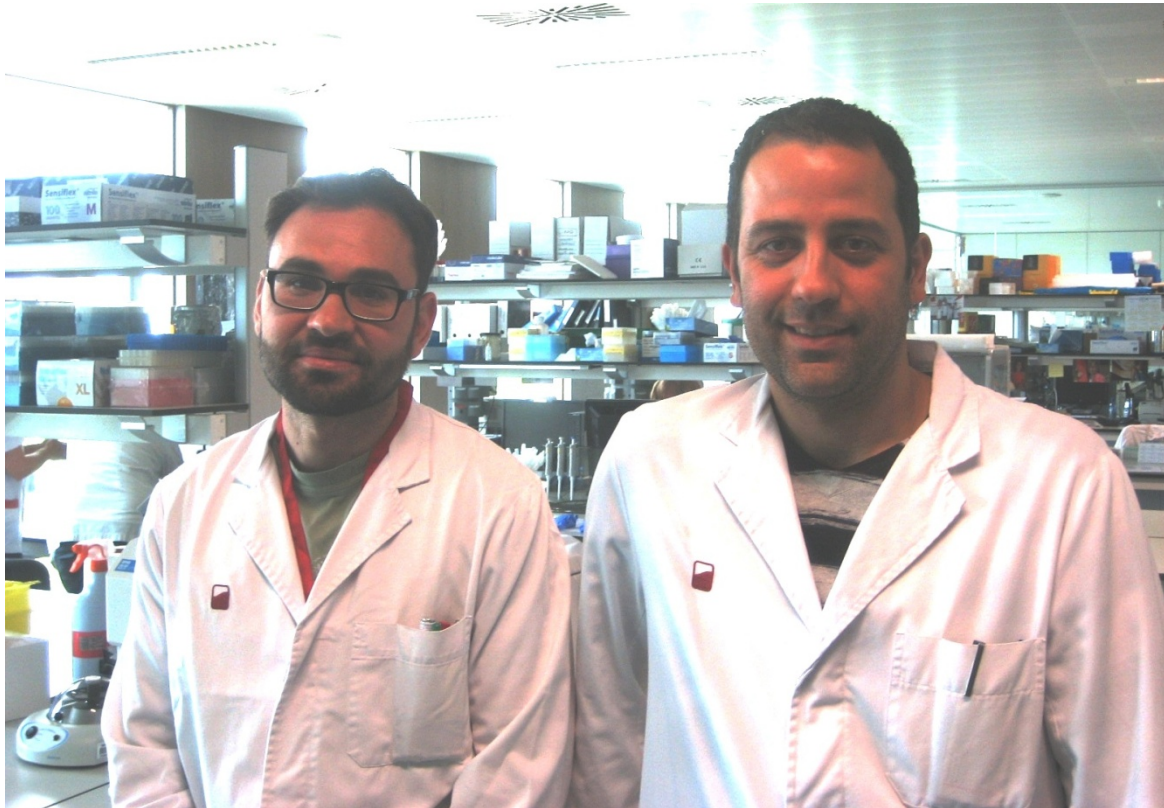
Iavecchia L, Safiya A, Salat D, Sabaté M, Bosch M, Biarnés A, Camps A, **Castellà D**, Lalueza P, Pons V, Teixidor J, Villar MM, Agustí A. Impact of implementing a protocol on the perioperative management in patients treated with anti-thrombotics admitted for hip fracture surgery: an observational study. *BASIC CLIN PHARMACOL TOXICOL* 2016 May 6. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 2,288

This study aimed to describe the impact of implementing a protocol on the perioperative management of patients admitted for hip fracture treated with anti-thrombotics. A protocol was designed based on recommendations from the American College of Chest Physicians (ACCP). After its implementation (May 2012), information on anti-thrombotic management was collected from admission to three months after surgery in retrospective (October 2011-March 2012) and prospective (October 2012-March 2013) cohorts. Patients' thromboembolic risk was classified into high, moderate or low according to the

ACCP categories. A total of 113 and 101 cases were included in the retrospective and prospective cohorts, respectively. No differences in age, gender, American Society of Anaesthesiology score or thrombotic risk categories were observed between cohorts. Most patients were treated with aspirin or triflusal (55.1 and 48.1% in each cohort, respectively), clopidogrel (24.5 and 26.6%) or acenocoumarol (16.3 and 20.2%). In moderate-high thromboembolic risk patients, a higher rate of bridging therapy with full doses of enoxaparin (18.5% and 50%, $p=0.04$ before and 9.1% and 43.7%, $p=0.02$ after surgery) and a lower rate of aspirin discontinuation (76% and 55.3%, $p=0.03$) were observed in the prospective cohort. Both cohorts had a similar percentage of cases with bleeding (68.1 and 68.3%) and thrombotic events (11.5% and 13%). No differences in the timing between surgery and the discontinuation or resumption of anti-thrombotics were noted. After protocol implementation, aspirin was less often stopped and bridging therapy with therapeutic doses of enoxaparin was used more often. However, interruption and resumption times of anti-thrombotics remained almost unchanged. In order to achieve these goals, more efforts should be made to implement the protocol in clinical practice.

2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA

2.2.1. Programa 5: 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

PROJECTES DE RECERCA

Investigador principal: Josep Gámez Carbonell (Hospital Vall d'Hebron), José Luís 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

PUBLICACIONS

Planelles D, Vilches C, González-Escribano F, Muro M, González-Fernández R, Sánchez F, Gonzalo Ocejo J, Eiras A, **Caro JL**, Palou E, Campillo JA, de Juan MD, Montes O, Balas A, Marín L, Torío A, Fernández-Arquero M, González-Roiz C, López-Vázquez A, Cisneros E, Abad-Molina C, López R, Abad-Alastruey ML, Serra C, García-Alonso AM, Vicario JL. Report From the First and Second Spanish Killer Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping Workshops: External Quality Control for Natural Killer Alloreactive Donor Selection in Haploidentical Stem Cell Transplantation. *TRANSPLANT PROC* 2016 Nov; 48(9):3043-3045. QUARTIL 3, FACTOR D'IMPACTE 0,982

An important factor affecting the success in the setting of related haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the graft-versus-leukemia effect mediated by natural killer (NK) cells when the donor displays NK alloreactivity versus the recipient. NK cell function is regulated by killer immunoglobulin-like receptors (KIR) and it has been described that donor KIR genotype influences transplantation outcome. This has led to a requirement of laboratories to have a quality assurance program for validation and control of their KIR genotyping methods. The goal of the 1st and 2nd Spanish KIR Genotyping Workshops was to provide an external proficiency testing program in KIR genotyping for Spanish immunology and transplant laboratories. These workshops were conducted during the years 2014-2016 and consisted of 17 participating laboratories typing a set of 20 samples. The presence/absence of 16 mandatory KIR loci (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 2DP1, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, and 3DP1) was evaluated per sample. Methods for KIR genotyping included polymerase chain reaction with the use of sequence-specific primers and sequence-specific oligoprobes. Consensus typing was reached in all samples, and the performance of laboratories in external proficiency testing was satisfactory in all cases. The polymorphism detected in the small sample studied in both workshops is indicative of an ample variety of KIR gene profiles in the Spanish population.

2.2.2. Programa 6: Trasplantament de donants i fonts alternatives



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

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

La recerca del programa té els següents objectius:

- A. Obtenció i processament de cèl·lules progenitores hemopoètiques d'alta qualitat per a millorar el seu empelt
- B. Selecció del millor donant al·logènic
- C. Mobilització i afèresi
- D. Ús no hematològic de la sang de cordó

RESPONSABLE

Sergi Querol Giner

INVESTIGADORS

Carmen Azqueta Molluna
Nerea Castillo Flores
Emma Enrich Randé
Susana Garcia Gomez
Núria Martínez Llonch
Laura Medina Marrero
Dinara Samarkanova
Marta Torrabadella Reynoso
Elena Valdivia Garcia

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

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 2017

Investigador principal: Marta Torrabadella Reynoso

Estudi de la influència de gestacions prèvies de la donant en el resultat dels trasplantaments al·logènics no emparentats de sang de cordó

Entitat finançadora: BST

Nº d'expedient: PR(BST)370/2016

Durada: des del 2016 fins al 2017

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 (BST)

FANCOSTEM: 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 filgastrim 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 2017

Investigador principal: Susana Rives Solà (H Sant Joan de Déu), Sergi Querol Giner (BST)

Assaig de fase II, d'un sol grup, multicèntric, per determinar l'eficàcia i la seguretat de CTL019 en pacients pediàtrics amb leucèmia limfoblàstica aguda de cèl·lules B en recaiguda i refractària.

Entitat finançadora: Novartis
Nº d'expedient: 2013-003205-25
Durada: des del 2016 fins al 2017

Investigador principal: Xinxin Li (H Sant Joan de Deu), Marta Torrabadella Reynoso (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 2016 fins al 2017

Investigador principal: Cristina Diaz Heredia (H Vall d'Hebron), Rafael Parra Lopez (BST)

Estudi convingut de fase 1/2 de cerca de dosi i comparatiu, obert, aleatoritzat, 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 2017

PUBLICACIONS

Castillo N, García-Cadenas I, Barba P, **Canals C**, Díaz-Heredia C, Martino R, Ferrà C, Badell I, Elorza I, Sierra J, Valcárcel D, **Querol S**. Early and Long-Term Impaired T-Lymphocyte Immune Reconstitution after Cord Blood Transplantation with Antithymocyte Globulin. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT 2016 Nov 22. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,404

Immune reconstitution is crucial to the success of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Umbilical cord blood transplantation (UCBT) has been associated with delayed immune reconstitution. We characterized the kinetics and investigated the risk variables affecting the main lymphocyte subsets recovery in 225 consecutive pediatric and adult patients [males, n=126, median age=15, range 0.3-60, interquartile range, 4-35] who underwent myeloablative single-UCBT between 2005 and 2015 for malignant and non-malignant disorders. Low CD4+ and CD8+ T-cell counts were observed up to 12 months after UCBT. In contrast, B and NK cells recovered rapidly early after transplantation. In a multivariate regression model, factors favoring CD4+ T-cell recovery ≥ 200 cells/ μ L were: lower dose antithymocyte globulin [(ATG) [HR=3.93 (95%CI; 2.3-5.83), P=0.001], negative recipient CMV serostatus [HR=3.76 (95%CI; 1.9-5.74), P=0.001] and younger age [HR=2.61 (95%CI; 1.01-3.47), P=0.03]. Factors favoring CD8+-T cell recovery ≥ 200 cells/ μ L were: lower dose ATG [HR=3.03 (95%CI; 1.4-5.1), P=0.03] and negative recipient CMV serostatus [HR=1.9 (95%CI; 1.63-2.15), P=0.01]. Our results demonstrate the significant negative impact of ATG on lymphocyte recovery. The reduction of the dose or omission of ATG could improve immune reconstitution and perhaps reduce opportunistic infections after UCBT.

Castillo N, García-Cadenas I, Díaz Heredia C, Martino R, Barba P, Ferrà C, **Canals C**, Elorza I, Olivé T, Badell I, Sierra J, Valcárcel D, **Querol S**. Cord blood units with high CD3+ cell counts predict early lymphocyte recovery after in-vivo T cell depleted single cord blood transplantation. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT 2016 Mar 30. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,404

Although high absolute lymphocyte count (ALC) early after transplantation is a simple surrogate for immune reconstitution, few studies to date have established the predictive factors for ALC after umbilical cord blood transplantation (UCBT). We retrospectively studied the factors associated with early lymphocyte recovery and the impact of the ALC

on day +42 (ALC42) of $\geq 300 \times 10^6/L$ on outcomes in 210 consecutive pediatric and adult patients (112 males; median age, 15 years; range, 0.3 to 60 years; interquartile range, 4 to 36 years) who underwent myeloablative in vivo T cell-depleted single UCBT between 2005 and 2014 for malignant and nonmalignant disorders. In a logistic multivariate regression model, factors favoring a higher ALC42 were higher infused CD3(+) cell dose (odds ratio [OR], 2.7; 95% CI, 1.4 to 5.2; $P = .004$), lower antithymocyte globulin dose (OR, 2.3; 95% CI, 1.2 to 4.5; $P = .01$), and better HLA match (OR, 2.1; 95% CI, 1.1 to 4.1; $P = .03$). In multivariate analysis, lower ALC42 was associated with higher nonrelapse mortality (hazard ratio [HR], 1.76; 95% CI, 1.34 to 2.32; $P = .001$), whereas a higher ALC42 was associated with better disease-free survival (HR, 2.03; 95% CI, 1.15 to 3.6; $P < .001$) and overall survival (HR, 2.03; 95% CI, 1.17 to 3.6; $P < .001$). Our study suggests that the selection of better HLA-matched cord blood units containing higher CD3(+) cell counts and the use of conditioning regimens with lower ATG doses could improve immune reconstitution after UCBT.

Cunha R, Zago MA, **Querol S**, Volt F, Ruggeri A, Sanz G, Pouthier F, Kogler G, Vicario JL, Bergamaschi P, Saccardi R, Lamas CH, Díaz-de-Heredia C, Michel G, Bittencourt H, Tavella M, Panepucci RA, Fernandes F, Pavan J, Gluckman E, Rocha V. Impact of CTLA4 genotype and other immune response gene polymorphisms on outcomes after single umbilical cord blood transplantation. *BLOOD* 2016 Nov 3. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 10,452.

We evaluated the impact of recipient and cord blood unit (CBU) genetic polymorphisms related to immune response on outcomes after unrelated CB transplants (CBT). Pre-transplant DNA samples from 696 CBU with malignant diseases were genotyped for NLRP1, NLRP2, NLRP3, TIRAP/Mal, IL10, REL, TNFRSF1B and CTLA4. HLA compatibility was 6/6 in 10%, 5/6 in 39%, and $\geq 4/6$ in 51% of transplants. Myeloablative conditioning was used in 80% and in vivo T-cell depletion in 81% of cases. The median number of total nucleated cells infused was $3.4 \times 10^7/kg$. In multivariable analysis, Patients receiving CBU with GG-CTLA4 genotype had a poorer neutrophil recovery (HR: 1.33; $p=0.02$), increased non-relapse mortality (HR: 1.50; $p<0.01$) and inferior disease-free survival (HR: 1.41; $p=0.02$). We performed the same analysis in a more homogeneous subset of cohort 1 (cohort 2, $n=305$) of patients transplanted for acute leukemia, all given a myeloablative conditioning regimen and with available allele HLA typing (HLA-A, -B, -C and -DRB1). In this more homogeneous, but smaller cohort, we were able to demonstrate that GG-CTLA4-CBU was associated with increased NRM (HR: 1.85; $p=0.01$). Use of GG-CTLA4-CBU was associated with higher mortality after CBT, which may be useful criterion for CBU selection, when multiple CBUs are available.

Carapito R, Jung N, Kwemou M, Untrau M, Michel S, Pichot A, Giacometti G, Macquin C, Ilias W, Morlon A, Kotova I, Apostolova P, Schmitt-Graeff A, Cesbron A, Gagne K, Oudshoorn M, van der Holt B, Labalette M, Spierings E, Picard C, Loiseau P, Tamouza R, Toubert A, Parissiadis A, Dubois V, Lafarge X, Maumy-Bertrand M, Bertrand F, Vago L, Ciceri F, Paillard C, **Querol S**, Sierra J, Fleischhauer K, Nagler A, Labopin M, Inoko H, von dem Borne PA, Kuball JH, Ota M, Katsuyama Y, Michallet M, Lioure B, Peffault de Latour R, Blaise D, Cornelissen JJ, Yakoub-Agha I, Claas F, Moreau P, Milpied N, Charron D, Mohty M, Zeiser R, Socié G, Bahram S. Matching for the non-conventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *BLOOD* 2016 Oct 13;128(15):1979-1986. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 10,452

Graft-versus-host disease (GVHD) is among the most challenging complications in unrelated donor hematopoietic cell transplantation (HCT). The highly polymorphic "MHC class I chain-related gene A", MICA, encodes a stress-induced glycoprotein expressed primarily on epithelia. MICA interacts with the invariant activating receptor NKG2D; expressed by cytotoxic lymphocytes. The MICA gene is located in the MHC, next to HLA-B; hence MICA has the requisite attributes of a bona fide transplantation antigen. Using high-resolution sequence-based genotyping of MICA, we retrospectively analyzed the

clinical impact of MICA mismatches in a multicenter cohort of 922 unrelated donor HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 10/10 allele-matched HCT. Among the 922 pairs, 113 (12.3%) were mismatched in MICA. MICA mismatches were significantly associated with an increased incidence of grade III-IV acute GVHD (HR, 1.83; 95% CI, 1.50 to 2.23; $P < 0.001$), chronic GVHD (HR, 1.50; 95% CI, 1.45 to 1.55; $P < 0.001$) and non-relapse mortality (HR, 1.35; 95% CI, 1.24 to 1.46; $P < 0.001$). The increased risk of GVHD was mirrored by a lower risk of relapse (HR, 0.50; 95% CI, 0.43 to 0.59; $P < 0.001$), indicating a possible graft-versus-leukemia effect. In conclusion, when possible, selecting a MICA-matched donor significantly influences key clinical outcomes of HCT in which a marked reduction of GVHD is paramount. The tight linkage disequilibrium between MICA and HLA-B renders identifying a MICA-matched donor readily feasible in clinical practice.

Saccardi R, Tucunduva L, Ruggeri A, Ionescu I, Kogler G, **Querol S**, Grazzini G, Lecchi L, Nanni Costa A, Navarrete C, Pouthiers F, Larghero J, Regan D, Freeman T, Bittencourt H, Kenzey C, Labopin M, Baudoux E, Rocha V, Gluckman E. Impact of cord blood banking technologies on clinical outcome: a Eurocord/Cord Blood Committee (CTIWP), European Society for Blood and Marrow Transplantation and NetCord retrospective analysis. *TRANSFUSION* 2016 May 31. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,225

BACKGROUND: Techniques for banking cord blood units (CBUs) as source for hematopoietic stem cell transplantation have been developed over the past 20 years, aimed to improve laboratory efficiency without altering the biologic properties of the graft. A large-scale, registry-based assessment of the impact of the banking variables on the clinical outcome is currently missing. **STUDY DESIGN AND METHODS:** A total of 677 single cord blood transplants (CBTs) carried out for acute leukemia in complete remission in centers affiliated with the European Society for Blood and Marrow Transplantation were selected. An extensive set of data concerning CBU banking were collected and correlations with clinical outcome were assessed. Clinical endpoints were transplant-related mortality, engraftment, and graft-versus-host disease (GVHD). **RESULTS:** The median time between collection and CBT was 4.1 years (range, 0.2-16.3 years). Volume reduction (VR) of CBUs before freezing was performed in 59.2% of available reports; in half of these the frozen volume was less than 30 mL. Cumulative incidences of neutrophil engraftment on Day 60, 100-day acute GVHD (II-IV), and 4-year chronic GVHD were 87, 29, and $21 \pm 2\%$. The cumulative incidence of nonrelapse mortality (NRM) at 100 days and 4-year NRM were, respectively, 16 ± 2 and $30 \pm 2\%$. Neither the variables related to banking procedures nor the interval between collection and CBT influenced the clinical outcome. **CONCLUSION:** These findings indicate a satisfactory validation of the techniques associated with CBU VR across the banks. Cell viability assessment varied among the banks, suggesting that efforts to improve the standardization of CBU quality controls are needed.

Sorigue M, Sancho JM, Morgades M, Moreno M, **Grífols JR**, **Alonso E**, Juncà J, Ferrà C, Batlle M, Vives S, Motlló C, García-Caro M, Navarro JT, Millà F, Feliu E, Ribera JM. Relapse risk after autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma based on CD34+ cell dose. *LEUK LYMPHOMA* 2016 Aug 26: 1-7. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 2,891

It is unclear whether higher CD34 + cell doses infused for ASCT have any influence on survival or relapse in patients with lymphoma. We analyzed the correlation of infused CD34 + cell dose with relapse, survival, and hematopoietic recovery in 146 consecutive patients undergoing ASCT for lymphoma. Higher doses ($>5 \times 10^6/\text{kg}$) were significantly correlated with earlier hematopoietic recovery, fewer infectious episodes, lower transfusion needs. No differences were observed in lymphoma outcomes (4-year relapse incidence of 38% [95%CI: 29%-48%] in the lower dose group versus 51% [95%CI: 30%-69%] in the higher dose group, 10-year OS probabilities of 58% [95%CI: 48%-68%] versus 75% [95%CI: 59%-91%], 10-year DFS probabilities of 47% [95%CI: 37%-57%] versus 42% [95%CI: 23%-61%], $p = \text{NS}$ for all outcomes). In this series, a higher

infused CD34 + cell dose did not correlate with survival or relapse but correlated with earlier hematopoietic recovery and lower resource consumption

Sancho JM, Duarte R, **Medina L, Querol S**, Marín P, Sureda A; en representació del Grupo de Trabajo de Movilización de la Sociedad Catalana de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Catalano-Balear de Transfusión Sanguínea. Mobilization of peripheral blood stem cells with plerixafor in poor mobilizer patients MED CLIN (BARC) 2016 Jun 30. pii: S0025-7753(16)30167-1. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 1,417

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Poor mobilization of peripheral blood stem cells (CD34+ cells) from bone marrow is a frequent reason for not reaching the autologous stem cell transplantation (SCT) procedure in patients diagnosed with lymphoma or myeloma. Plerixafor, a reversible inhibitor of the binding of stromal cell-derived factor 1 to its cognate receptor CXCR4, has demonstrated a higher capacity for the mobilization of peripheral blood stem cells in combination with granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone. For this reason, plerixafor is now indicated for poor mobilizer myeloma or lymphoma patients. Some studies have recently indicated that a pre-emptive strategy of plerixafor use during first mobilization, according to the number of CD34+ mobilized cells in peripheral blood or to the harvested CD34+ cells after first apheresis, could avoid mobilization failures and re-mobilizations, as well as the delay of autologous SCT. The aim of this consensus was to perform a review of published studies on pre-emptive strategy and to establish common recommendations for hospitals in Catalonia and Balearics on the use of pre-emptive plerixafor. **METHODS:** For the Consensus, physicians from participant hospitals met to review previous studies as well as previous own data about plerixafor use. The GRADE system was used to qualify the available evidence and to establish recommendations on the use of pre-emptive plerixafor. **RESULTS AND CONCLUSIONS:** After a review of the literature, the expert consensus recommended the administration of pre-emptive plerixafor for multiple myeloma or lymphoma patients with a CD34+ cell count lower than 10 cells/ μ L in peripheral blood (measured in the morning of day 4 of mobilization with G-CSF or after haematopoietic recovery in the case of mobilization with chemotherapy plus G-CSF).

2.3.TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA

2.3.1. Programa 7: 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 i biomarcadors
- 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.

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

Isabel Coca Lozano
Davinia Bartolomé Torcal
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 2017

Investigador principal: Joaquim Vives Armengol

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

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2016 fins al 2018

Investigador principal: Josep Maria Canals Coll (Universitat de Barcelona), Joan Garcia Lopez (BST)

ADVANCE(CAT) Acceleradora pel desenvolupament de teràpies avançades a Catalunya

Nº d'expedient: COMRDI15-1-0013

Entitat finançadora: ACCIÓ

Durada: des del 2016 fins al 2019

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 2017

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 2017

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 2017

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 2017

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 2017

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

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

Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3
Nº d'expedient: 122831
Durada: des del 2013 fins al 2017

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 2016 fins al 2017

PUBLICACIONS

Caminal M, Vélez R, Rabanal RM, Vivas D, Batlle-Morera L, Aguirre M, Barquinero J, García J, Vives J. A reproducible method for the isolation and expansion of ovine mesenchymal stromal cells from bone marrow for use in regenerative medicine preclinical studies. *J TISSUE ENG REGEN MED* 2016 Nov 18. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,199

The use of multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) as candidate medicines for treating a variety of pathologies is based on their qualities as either progenitors for the regeneration of damaged tissue or producers of a number of molecules with pharmacological properties. Preclinical product development programmes include the use of well characterized cell populations for proof of efficacy and safety studies before testing in humans. In the field of orthopaedics, an increasing number of translational studies use sheep as an *in vivo* test system because of the similarities with humans in size and musculoskeletal architecture. However, robust and reproducible methods for the isolation, expansion, manipulation and characterization of ovine MSCs have not yet been standardised. The present study describes a method for isolation and expansion of fibroblastic-like, adherent ovine MSCs that express CD44, CD90, CD140a, CD105 and CD166, and display trilineage differentiation potential. The 3-week bioprocess proposed here typically yielded cell densities of 1.4×10^4 MSCs/cm² at passage 2, with an expansion factor of 37.8 and approximately eight cumulative population doublings. The osteogenic potential of MSCs derived following this methodology was further evaluated *in vivo* in a translational model of osteonecrosis of the femoral head, in which the persistence of grafted cells in the host tissue and their lineage commitment into osteoblasts and osteocytes was demonstrated by tracking enhanced green fluorescent protein-labelled cells.

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* 2016 Jan; 18(1):25-35. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,293

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 80h 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.

Del Mazo-Barbara A, Nieto V, Mirabel C, Reyes B, Garcia-Lopez J, Oliver-Vila I, Vives J. Streamlining the qualification of computerized systems in GxP-compliant

academic cell therapy facilities. *CYTOTHERAPY* 2016 Sep;18(9):1237-9. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,293

Codinach M, Blanco M, Ortega I, Lloret M, Reales L, Coca MI, Torrents S, Doral M, Oliver-Vila I, Requena-Montero M, Vives J, Garcia-Lopez J. Design and validation of a consistent and reproducible manufacture process for the production of clinical-grade bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *CYTOTHERAPY* 2016 Sep;18(9):1197-208. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,293

BACKGROUND: Multipotent mesenchymal stromal cells (MSC) have achieved a notable prominence in the field of regenerative medicine, despite the lack of common standards in the production processes and suitable quality controls compatible with Good Manufacturing Practice (GMP). Herein we describe the design of a bioprocess for bone marrow (BM)-derived MSC isolation and expansion, its validation and production of 48 consecutive batches for clinical use. **METHODS:** BM samples were collected from the iliac crest of patients for autologous therapy. Manufacturing procedures included: (i) isolation of nucleated cells (NC) by automated density-gradient centrifugation and plating; (ii) trypsinization and expansion of secondary cultures; and (iii) harvest and formulation of a suspension containing $40 \pm 10 \times 10^6$ viable cells. Quality controls were defined as: (i) cell count and viability assessment; (ii) immunophenotype; and (iii) sterility tests, Mycoplasma detection, endotoxin test and Gram staining. **RESULTS:** A 3-week manufacturing bioprocess was first designed and then validated in 3 consecutive mock productions, prior to producing 48 batches of BM-MSC for clinical use. Validation included the assessment of MSC identity and genetic stability. Regarding production, 139.0 ± 17.8 mL of BM containing $2.53 \pm 0.92 \times 10^9$ viable NC were used as starting material, yielding $38.8 \pm 5.3 \times 10^6$ viable cells in the final product. Surface antigen expression was consistent with the expected phenotype for MSC, displaying high levels of CD73, CD90 and CD105, lack of expression of CD31 and CD45 and low levels of HLA-DR. Tests for sterility, Mycoplasma, Gram staining and endotoxin had negative results in all cases. **DISCUSSION:** Herein we demonstrated the establishment of a feasible, consistent and reproducible bioprocess for the production of safe BM-derived MSC for clinical use.

Casamayor-Genescà A, Pla A, Oliver-Vila I, Pujals-Fonts N, Marín-Gallén S, Caminal M, Pujol-Autonell I, Carrascal J, Vives-Pi M, Garcia J, Vives J. Clinical-scale expansion of CD34+ cord blood cells amplifies committed progenitors and rapid scid repopulation cells. *N BIOTECHNOL* 2016 Oct 31. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 2,898

Umbilical cord blood (UCB) transplantation is associated with long periods of aplastic anaemia. This undesirable situation is due to the low cell dose available per unit of UCB and the immaturity of its progenitors. To overcome this, we present a cell culture strategy aimed at the expansion of the CD34⁺ population and the generation of granulocyte lineage-committed progenitors. Two culture products were produced after either 6 or 14 days of in vitro expansion, and their characteristics compared to non-expanded UCB CD34⁺ controls in terms of phenotype, colony-forming activity and multilineage repopulation potential in NOD-scid IL2Ry^{null} mice. Both expanded cell products maintained rapid SCID repopulation activity similar to the non-expanded control, but 14-day cultured cells showed impaired long term SCID repopulation activity. The process was successfully scaled up to clinically relevant doses of 89×10^6 CD34⁺ cells committed to the granulocytic lineage and 3.9×10^9 neutrophil precursors in different maturation stages. Cell yields and biological properties presented by the cell product obtained after 14 days in culture were superior and therefore this is proposed as the preferred production setup in a new type of dual transplant strategy to reduce aplastic periods, producing a transient repopulation before the definitive engraftment of the non-cultured UCB unit. Importantly, human telomerase reverse transcriptase activity was undetectable, c-myc expression levels were low and no genetic abnormalities were found, as determined by G-banding karyotype, further confirming the safety of the expanded product.

Del Mazo-Barbara A, Mirabel C, Nieto V, Reyes B, García-López J, Oliver-Vila I, Vives J. Qualification of computerized monitoring systems in a cell therapy facility compliant with the good manufacturing practices. *REGEN MED* 2016 Sep;11(6):521-8. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 2,786

AIM: Computerized systems (CS) are essential in the development and manufacture of cell-based medicines and must comply with good manufacturing practice, thus pushing academic developers to implement methods that are typically found within pharmaceutical industry environments. **MATERIALS & METHODS:** Qualitative and quantitative risk analyses were performed by Ishikawa and Failure Mode and Effects Analysis, respectively. **RESULTS:** A process for qualification of a CS that keeps track of environmental conditions was designed and executed. The simplicity of the Ishikawa analysis permitted to identify critical parameters that were subsequently quantified by Failure Mode Effects Analysis, resulting in a list of test included in the qualification protocols. **CONCLUSION:** The approach presented here contributes to simplify and streamline the qualification of CS in compliance with pharmaceutical quality standards.

Prat S, Gallardo-Villares S, Vives M, Carreño A, **Caminal M, Oliver-Vila I**, Chaverri D, **Blanco M, Codinach M**, Huguet P, Ramírez J, Pinto JA, Aguirre M, **Coll R, Garcia-López J**, Granell-Escobar F, **Vives J.** Clinical translation of a Mesenchymal Stromal Cell-based therapy developed in a large animal model and two case studies of the treatment of atrophic pseudoarthrosis. *J TISSUE ENG REGEN MED* 2016 Sep 29. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,199

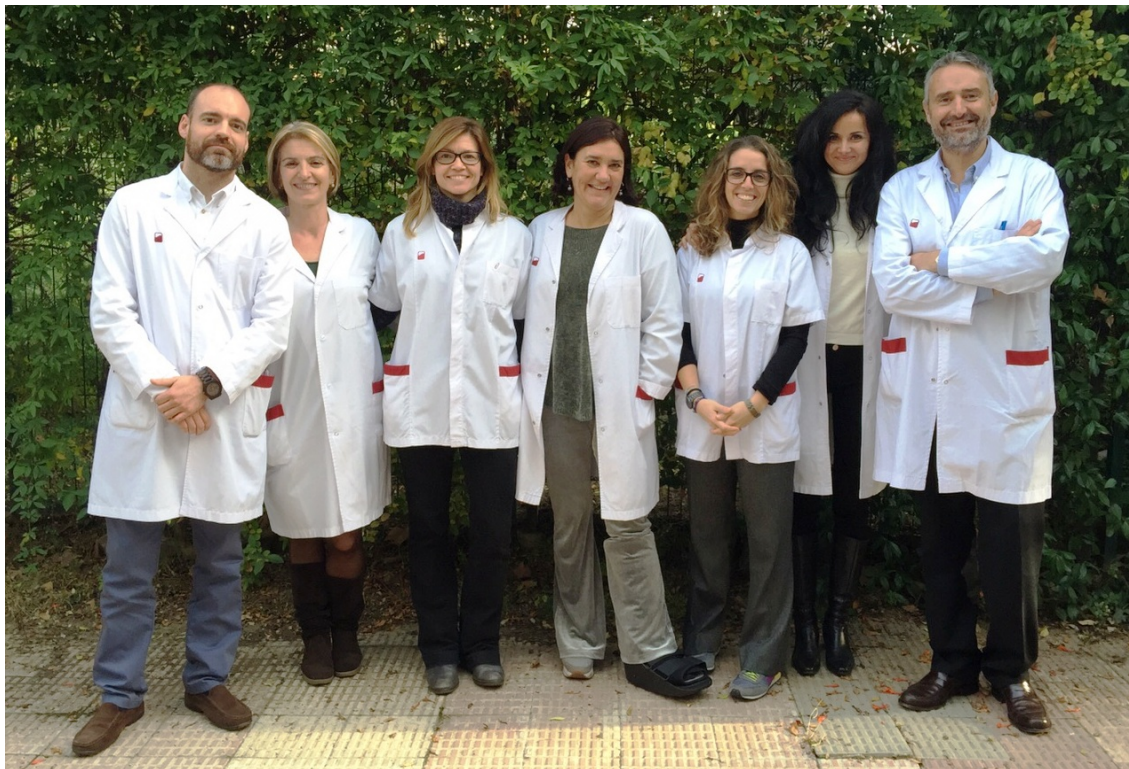
Pseudoarthrosis is a relatively frequent complication of fractures, in which the lack of mechanical stability and biological stimuli results in the failure of bone union, most frequently in humerus and tibia. Treatment of recalcitrant pseudoarthrosis relies on the achievement of satisfactory mechanical stability combined with adequate local biology. Herein we present two cases of atrophic pseudoarthrosis that received a Tissue Engineering Product (TEP) composed of autologous Bone Marrow-derived Mesenchymal Stromal Cells (BM-MSC) combined with deantigenised trabecular bone particles from tissue bank. Feasibility of the treatment and osteogenic potential of the cell-based medicine was first demonstrated in an ovine model of critical size segmental tibial defect. Clinical grade autologous BM-MSC were produced following a Good Manufacturing Practice-compliant bioprocess. Results were successful in one case, with pseudoarthrosis resolution, and inconclusive in the other one. The first patient presented atrophic pseudoarthrosis of the humeral diaphysis and was treated with osteosynthesis and TEP resulting in satisfactory consolidation at month 6. The second case presented a recalcitrant pseudoarthrosis of the proximal tibia and the Masquelet technique was followed before filling the defect with the TEP. This patient presented a neuropathic pain syndrome unrelated to the treatment that forced the amputation of the extremity three months later. In this case, the histological analysis of the tissue formed at the defect site evidenced neovascularisation but no overt bone remodelling activity. We conclude that the use of expanded autologous BM-MSC to treat pseudoarthrosis was demonstrated feasible and safe, provided that no clinical complications were reported, and early signs of effectiveness were observed.

Soler R, Orozco L, Munar A, Huguet M, López R, **Vives J, Coll R, Codinach M, Garcia-Lopez J.** Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *KNEE* 2016 Jan 9. QUARTIL 2, FACTOR D'IMPACTE 1,936.

BACKGROUND: Cellular therapies have shown encouraging results in the treatment of chronic osteoarthritis (OA). Herein, we present the final results of a phase I-II clinical trial assessing the feasibility, safety and efficacy of ex vivo expanded autologous bone

marrow Mesenchymal Stromal Cells (MSC, XCEL-M-ALPHA), infused intra-articularly, in patients with knee OA. **METHODS:** Fifteen patients (median age=52years) with grade II(9) or III(6) gonarthrosis (Kellgren & Lawrence classification) and chronic pain were treated with an intra-articular infusion of $40.9 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$ MSC in a phase I-II prospective, open-label, single-dose, single-arm clinical trial. Endpoints were safety and tolerability. Efficacy was measured by the Visual Analogue Scale for pain, algofunctional Health Assessment Questionnaire, Quality of Life (QoL) SF-36 questionnaire, Lequesne functional index and WOMAC score. Cartilage integrity was assessed by Magnetic Resonance Imaging and quantitative T2-mapping at 0, 6 and 12 months. **RESULTS:** The cell-based product was well tolerated with few reported Adverse Events (mild arthralgia and low back pain). There was a relevant decrease in the intensity of pain since day 8 after the infusion, that was maintained after 12 months. The SF-36 QoL test showed improvement of parameters including bodily pain, role physical and physical functioning at month 12. The health assessment questionnaire revealed a significant decrease of incapacity. Moreover, T2 mapping showed signs of cartilage regeneration in all patients at 12 months post-treatment. **CONCLUSIONS:** Single intra-articular infusion of XCEL-M-ALPHA is a safe and well-tolerated cell-based product, associated with a long-lasting amelioration of pain, improvement of QoL (up to four years), and signs of cartilage repair.

2.3.2. Programa 8: 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
Rita Baptista Piteira
Ricardo P Casaroli Marano
Oscar Fariñas Barbera
Xavier Genís Planella
Eva Martínez Conesa
Nausica Otero Areitio

Marisa Pérez Rodriguez
Jordi Pous Miralles
Andres Savio Lopez
Jaime Tabera Fernandez
Carlos Torrico Leon
Anna Vilarrodona Serrat

PROJECTES DE RECERCA

Investigador principal: Esteve Trias Adroher

Euro-GTP-II: Good Practices for demonstrating safety and quality through recipient follow-up

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: 709567

Durada: des del 2016 fins al 2019

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

Potencial terapèutic de les cèl·lules progenitores pluripotents induïdes i les cèl·lules progenitores mesenquimals de l'estroma 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

Cultiu i expansió ex vivo de cèl·lules endotelials cornials humanes en substractes biocompatibles biomimètics: Caracterització funcional i aplicabilitat clínica

Entitat finançadora: Institut de Microcirurgia Ocular i BST

Durada: des del 2016 fins al 2019

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: Oscar Fariñas Barbera

DBM Desenvolupament matriu òssia desmineralitzada amb col·lagen humà.

Entitat finançadora: BST

Nº d'expedient: 1/2014 BTB

Durada: des del 2016 fins al 2018

Investigador principal: Nausica Otero Areitio

DMEK: Desenvolupament de la tècnica per a l'obtenció i la millora de la qualitat de teixit ocular per DMEK -Descemet's Membrane Endotelial keratoplasty

Entitat finançadora: BST

Nº d'expedient: I.2016.036

Durada: des del 2015 fins al 2016

Investigador principal: Marisa Perez Rodriguez

Desenvolupament d'una matriu dèrmica procedent de teixit cutani de banc. Subprojecte 3: Estudi de les propietats biològiques d'una matriu dèrmica d'origen humà per a la seva aplicació en cirurgies de reconstrucció mamària.

Entitat finançadora: BST

Nº d'expedient: I.2017.014

Durada: des del 2016 fins al 2018

Investigador principal: Josep Nart Molina (Universitat Internacional de Catalunya), Anna Villarrodona 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 2014 fins al 2017

Investigador principal: Samir Sarikouch (Universitat de Hannover), José Luís Pomar Moya-Prats (H Clínica), 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

Mazoterias P, Quiles MG, Bispo PJ, Höfling-Lima AL, Pignatari AC, **Casaroli-Marano RP**. Analysis of intraocular lens biofilms and fluids after long-term uncomplicated cataract surgery. AM J OPHTHALMOL 2016 Jun 15. pii: S0002-9394(16)30276-8. QUARTIL 1, FACTOR D'IMPACTE 3,871

PURPOSE: Postoperative endophthalmitis is a potentially sight-threatening complication of cataract surgery. However, the pathophysiological mechanisms are not completely understood. To study and evaluate the intraocular environment (aqueous and vitreous humors), the capsular tissue, and the intraocular lens (IOL) surfaces of normal eyes after long-term uncomplicated cataract surgery. **DESIGN:** Experimental laboratory investigation. **METHODS:** We studied 69 eyes donated for transplantation that had previously undergone cataract surgery with posterior chamber IOL implantation, and that had no recorded clinical history of postoperative inflammation. We assessed the intraocular environment (DNA traces and biofilm formation) by microbiological evaluation of intraocular fluids using conventional microbiology and molecular techniques, including assessment for the presence of microbes (biofilm formation) on the IOL surface by scanning electron microscopy and ultrastructural capsular remnants by transmission electron microscopy. **RESULTS:** Isolated or aggregated cocci were probable in 18.8% of IOL optic surfaces (n = 13) studied by scanning electron microscopy, suggesting the presence of bacterial biofilm. In three intraocular fluid samples for IOLs with biofilm, we identified 16S rDNA by polymerase chain reaction and sequencing. No microbial contamination was found in intraocular fluids by conventional microbiological methods. **CONCLUSIONS:** Our data suggest the possibility of bacterial biofilm formation on the optic surface of IOLs in normal eyes after long-term uncomplicated cataract surgery even in the absence of clinical or sub-clinical symptomatology.

Nieto-Nicolau, N, **Martínez-Conesa E, Casaroli-Marano R**. Limbal Stem Cells from Aged Donors Are a Suitable Source for Clinical Application. STEM CELLS INTERNATIONAL Volume 2016 (2016), QUARTIL 3, FACTOR D'IMPACTE 2,813

Limbal stem cells (LSC) are the progenitor cells that maintain the transparency of the cornea. Limbal stem cell deficiency (LSCD) leads to corneal opacity, inflammation, scarring, and blindness. A clinical approach to treat this condition consists in LSC transplantation (LSCT) after ex vivo expansion of LSC. In unilateral LSCD, an autologous transplant is possible, but cases of bilateral LSCD require allogenic LSCT. Cadaveric donors represent the most important source of LSC allografts for treatment of bilateral LSCD when living relative donors are not available. To evaluate the suitability of aged cadaveric donors for LSCT, we compared three pools of LSC from donors of different ages (<60 years, 60–75 years, and >75 years). We evaluated graft quality in terms of percent of p63-positive (p63+) cells by immunofluorescence, colony forming efficiency, and mRNA and protein expression of p63, PAX6, Wnt7a, E-cadherin, and cytokeratin (CK) 12, CK3, and CK19. The results showed that LSC cultures from aged donors can express $\geq 3\%$ of p63+ cells—considered as the minimum value for predicting favorable clinical outcomes after LSCT—suggesting that these cells could be a suitable source of LSC for transplantation. Our results also indicate the need to evaluate LSC graft quality criteria for each donor.

Beele H, van Wijk MJ, Wulff B, Holsboer N, de Bruijn M, Segerström C, Trias E. Report of the clinical donor case workshop of the European Association of Tissue Banks annual meeting 2014. *CELL TISSUE BANK* 2016 Sep;17(3):353-60. *QUARTIL 3, FACTOR D'IMPACTE* 1,245

The European Association of Tissue Banks (EATB) donor case workshop is a forum held within the program of the EATB annual congress. The workshop offers an opportunity to discuss and evaluate possible approaches taken to challenging situations regarding donor selection. Donor case workshops actively engage participants with diverging background and experience in an informal, secure and enjoyable setting. The resulting discussion with peers promotes consensus development in deciding tissue donor acceptability, especially when donor health issues are not conclusively addressed in standards and regulations. Finally the workshop serves to strengthen the professional tissue banking networks across Europe and beyond. This report reflects some of the discussion at the workshop during the annual congress in Lund, Sweden, in 2014. The cases presented demonstrate that the implications of various donor illnesses, physical findings and behaviours on the safety of tissue transplantation, may be interpreted in a different way by medical directors and other professionals of different tissue facilities. This will also result in diverging preventive measures and decisions taken by the tissue facilities. Some of the donor cases illustrate varied responses from participants and demonstrate that operating procedures, regulations and standards cannot comprehensively cover all tissue donor illnesses, medical histories and circumstances surrounding the cause of death. For many of the issues raised, there is a lack of published scientific evidence. In those cases, tissue bank medical director judgement is critical to guarantee transplantation safety. This judgement should be based on a proper and documented risk assessment case by case. Conditions or parameters taken into account for risk assessment are amongst others, the type of tissue, the type of processing, the characteristics of the final product, and the availability of an adequate sterilisation methodology. By publishing these difficult donor suitability cases, and the resulting discussions, we provide information for future similar cases and we identify needs for future literature review and scientific research. In this way the donor case workshops play a role in optimizing the quality and security of tissue donation.

Navarro Martínez-Cantullera A, Calatayud Pínuaga M. Obtaining corneal tissue for keratoplasty. *ARCH SOC ESP OFTALMOL* 2016 May 2.

Cornea transplant is the most common tissue transplant in the world. In Spain, tissue donation activities depend upon transplant coordinator activities and the well-known Spanish model for organ and tissue donation. Tissue donor detection system and tissue donor evaluation is performed mainly by transplant coordinators using the Spanish model

on donation. The evaluation of a potential tissue donor from detection until recovery is based on an exhaustive review of the medical and social history, physical examination, family interview to determine will of the deceased, and a laboratory screening test. Corneal acceptance criteria for transplantation have a wider spectrum than other tissues, as donors with active malignancies and infections are accepted for keratoplasty in most tissue banks. Corneal evaluation during the whole process is performed to ensure the safety of the donor and the recipient, as well as an effective transplant. Last step before processing, corneal recovery, must be performed under standard operating procedures and in a correct environment.

Alguns dels projectes realitzats al BST durant 2016 han estat finançats pel Ministeri d' Economia i Competitivitat i cofinançats pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER).

