

# MEMÒRIA CIENTÍFICA DE RECERCA

BANC DE SANG I TEIXITS | 2014



Generalitat de Catalunya  
**Departament de Salut**



BANC DE SANG  
I TEIXITS

## ÍNDEX

<b>1. BANC DE SANG I TEIXITS .....</b>	<b>4</b>
1.1. ÒRGANS DE GOVERN .....	4
1.1.1. Consell d'Administració .....	4
1.1.2. Comissions del Consell d'Administració .....	4
1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits.....	4
1.2. ÒRGANS DE DIRECCIÓ I DE GESTIÓ .....	5
1.1.4. Comitè de Direcció .....	5
1.1.5. Comitè de Centres Territorials.....	5
1.3. ÒRGANS ASSESSORS .....	5
1.2.1. Comitè Científic Intern .....	5
1.2.2. 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
1.5.5. 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
<b>2. ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BST .....</b>	<b>12</b>
2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA .....	12
2.1.1. Programa 1: Procés de la sang i la llet materna.....	12
2.1.2. Programa 2: Seguretat Transfusional .....	14
2.1.3. Programa 3: Afèresi terapèutica .....	19
2.1.4. Programa 4: Immunohematologia .....	21
2.1.5. Programa 5: Coagulopaties.....	23
2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA .....	26
2.2.1. Programa 6: Biologia molecular del trasplantament .....	26
2.2.2. Programa 7: Trasplantament de donants i fonts alternatives.....	28
2.3. TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA .....	33
2.3.1. Programa 8: Teràpia reparadora i immunomoduladora i Programa 9: Producció de cèl·lules i teixits a gran escala.....	33
2.3.2. Banc de Teixits .....	37



## **PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR GERENT**

Us presentem la Memòria de Recerca del Banc de Sang i Teixits del 2014. Aquest ha estat el segon any d'implementació del Pla Estratègic de R+D+i 2013-2015.

La principal activitat investigadora es concentra en el diagnòstic, la medicina transfusional i l'hemostàsia, en línia amb la missió del Banc de Sang i Teixits. Però també fem recerca en trasplantaments hematopoètics, en immunoteràpia així com en medicina regenerativa.

Val la pena destacar els esforços dels més de 50 professionals que dediquen part del seu temps a la recerca, per dur a terme 56 projectes, més de la meitat d'ells en col·laboració amb altres entitats.

Entre aquest projectes ens agradaria ressaltar un assaig clínic en leucèmies d'alt risc, finançat per la Fundació de la Marató de TV3, en el que participen les 6 unitats capdavanteres de trasplantament hematopoètic a Catalunya i els resultats del qual podrien implicar una millora important en el tractament d'aquests pacients.

Any rera any el BST manté el seu compromís amb la recerca i la innovació amb una despesa de gairebé 3 milions d'euros al 2014. Per altre banda, els investigadors han aconseguit augmentar significativament els ingressos provinents d'agències públiques (a través de convocatòries competitives) i de convenis amb la indústria.

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

Enric Argelagués Vidal



## **PRESENTACIÓ DE LA DIRECTORA CIENTÍFICA**

Us presentem a continuació la Memòria Científica del Banc de Sang i Teixits corresponent a l'any 2014. Un any més, la memòria reflexa les fites més importants en R+D+i del BST, incloent per primera vegada l'activitat del Banc de Teixits.

Tot i l'aparent recuperació econòmica del país, continuen sense ser bons temps per a la recerca. És per aquest motiu que des de la Direcció Científica es vol fer un esforç per a finançar internament tots aquells projectes de recerca d'interès per al BST i que difícilment són finançables per les agències públiques o privades.

L'any 2014, s'ha iniciat el programa de beques pre-doctorals intra-murals del BST. Aquest convocatòria competitiva ha permès la incorporació de dues investigadores pre-doctorals que han començat la seva carrera investigadora amb nosaltres. L'objectiu d'aquest programa és potenciar i fidelitzar el talent investigador, alhora que proporcionar suport als respectius Investigadors Principals per tal que puguin desenvolupar els seus projectes amb continuïtat.

Som conscients de l'impacte de la recerca de qualitat en l'activitat assistencial del BST, en tots els seus àmbits. Per aquest motiu, us animem a tots a contribuir-hi activament amb idees originals i rigor científic.

Sílvia Sauleda Oliveras

## 1. BANC DE SANG I TEIXITS

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

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

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

### 1.1. ÒRGANS DE GOVERN

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

#### 1.1.1. Consell d'Administració

**President:** Manel Peiró Posadas

**Vicepresident:** Carles Constante Beitia

**Secretari:** Josep Ramon Arisa Clusella

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

#### 1.1.2. Comissions del Consell d'Administració

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

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

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

#### 1.1.3. Comitè Estratègic de Teixits

**President:** Josep Maria Campistol Plana

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

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

## 1.2. ÒRGANS DE DIRECCIÓ I DE GESTIÓ

### 1.1.4. Comitè de Direcció

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

### 1.1.5. Comitè de Centres Territorials

**Director Gerent:** Enric Argelagués Vidal  
**Directora Adjunta:** Isabel López Asi3n  
**Coordinador de Divisions:** Lluís Puig Rovira  
**Director de la Divisi3 d'Immunohematologia:** Eduardo Muñiz Díaz  
**Barcelona. Vall d'Hebron i Clínic:** Dolors Castellà Cahíz  
**Barcelona. Sant Pau:** Alba Bosch Llobet  
**Badalona. Germans Trias i Pujol:** Joan Ramon Grífols Ronda  
**L'Hospitalet. Bellvitge:** Lluís Massuet Bosch  
**Manresa. Fundaci3 Althaia/Terrassa. Mútua de Terrassa:** Ramon Salinas Argente  
**Girona. Dr. Josep Trueta:** Joan Profit3s Tuset  
**Lleida. Arnau de Vilanova:** Juan Manuel Sánchez Villegas  
**Tarragona. Joan XXIII/Tortosa. Verge de la Cinta/Reus. Sant Joan:** Enric Contreras Barbeta

## 1.3. ÒRGANS ASSESSORS

### 1.2.1. Comitè Científic Intern

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

Entre les tasques que aquest comitè ha de realitzar destaquen:

- Revisa la Polítca d'I+D+i i n'assegura la seva difusi3 i coneixement
- Coordina el desplegament del Pla Estratègic d'Investigaci3 (PEI) i avalua el grau d'assoliment
- Assegura que es compleixin els objectius anuals de l'I+D+i
- Lidera les activitats associades a l'observatori tecnol3gic (vigilància, prospectiva, anàlisi, etc.)
- Revisa peri3dicament la producci3 científica, els aspectes econ3mics i el personal de l'àrea de recerca
- Participa, com a unitat responsable dels programes, de les activitats de recerca i avalua l'avenç dels projectes (anticipant desviacions i problemes)
- Revisa la sistemàtica del procés per a la millora contínua

#### Composici3:

- Director Científic

- Coordinadors dels programes d'I+D+i: Lluís Puig Rovira, Sílvia Sauleda Oliveras, Enric Contreras Barbeta, Eduard Muñiz Díaz, Francisco Vidal Pérez, José Luis Caro Oleas, Sergi Querol Giner, Joan Garcia López i Joaquim Vives Armengol
- Membres de l'àrea corporativa de projectes
- Quan sigui necessari: Responsables de les Direccions Corporatives de Tecnologies de la Informació, Serveis Generals, Màrqueting i Comunicació

### 1.2.2. 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	18	5,77
Facultatius sèniors	7	5,17
Facultatius juniors	20	12,15
Personal de suport	9	8,2
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>31,29</b>

### 1.5.2. Dades econòmiques

Ingressos de recerca del BST al 2014	Euros
Projectes finançats per agències públiques	439.103
Convenis amb la indústria	686.160
Fons propis	2.700.408
<b>TOTAL</b>	<b>3.825.671</b>

### 1.5.3. Organització de la recerca al BST

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

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

Al 2014 es va incorporar el Banc de Teixits de l'Hospital Clínic (Transplant Services Foundation) al Banc de Sang i Teixits.



#### 1.5.4. Projectes de recerca

A continuació es presenten els 56 projectes de recerca actius durant el 2014.

PROJECTES ACTIUS DURANT 2014		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COL·LABORACIÓ
<b>AGÈNCIES PÚBLIQUES</b>		
Comissió Europea	2	1
INSERM, FAPES		1
Institut de Salut Carlos III	2	5
Ministeri d'Economia i Competitivitat, MINECO	1	
Ministeri de Sanitat Serveis Socials i Igualtat		6
ONT	1	
Marató TV3	2	1
BST + Universitat Estrasburg		1
<b>AGÈNCIES PRIVADES SENSE ÀNIM DE LUCRE</b>		
Mundo Sano		1
BST + Universitat Internacional de Catalunya		1
BST + Anthony Nolan Trust + Nottingham Trent	1	
<b>CONVENIS AMB LA INDÚSTRIA</b>		
Ablynx		1
Argos		1
Asepeyo		1
Baxter	1	
BSRI	1	
Erytech Pharma		1
Gamida		1
Grífols, S.A.	1	2
Novartis	1	
Pfizer	2	
Progenika	1	
Roche		3
Sanofi		1
StemCyte		1
Therakos		1
<b>FONS PROPIS</b>	<b>10</b>	
<b>TOTAL</b>		<b>56</b>

### 1.5.5. Tesis doctorals

Al 2014 es va llegir la següent tesi doctoral.

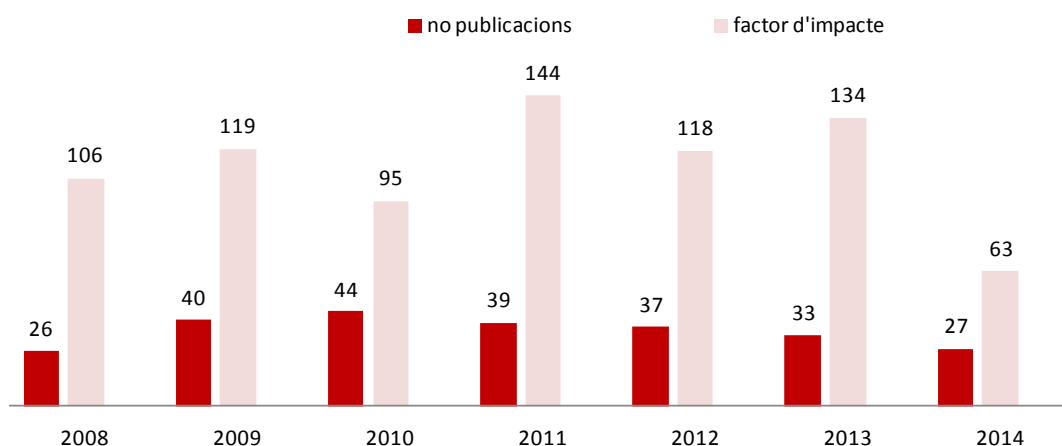
Doctorand	Títol de la tesi	Directors	Departament	Qualificació
Marta Caminal Bobet	Enginyeria tissular per a la regeneració òssia: desenvolupament in vitro i tests in vivo en ovella	Joaquim Vives Armengol Francesc Gòdia Casablanca	Departament d'Enginyeria Química UAB	Excel·lent cum laude

### 1.5.6. Publicacions

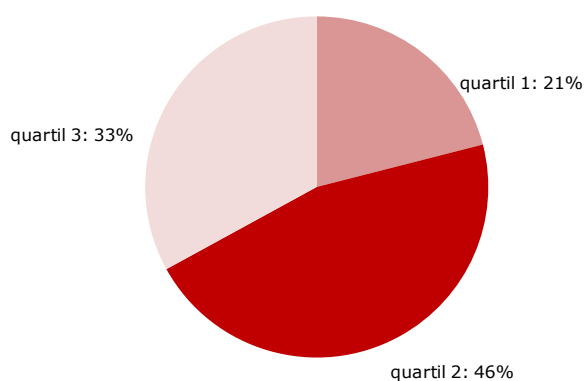
El nombre de publicacions en revistes científiques dels investigadors del BST l'any 2014 ha estat de 27 amb un factor d'impacte de 63.

Per a calcular el factor d'impacte del 2014 s'ha utilitzat el Journal Citation Reports (JCR) de l'any 2012. 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 7 anys:**



### Publicacions BST 2014



### Publicacions 2014 per àrees d'investigació:

Diagnòstic, medicina transfusional i hemostàsia	12
Trasplantament hematopoiètic i immunoteràpia	4
Teràpia reparadora i immunomoduladora	11

#### 1.5.7. Patents

Actualment el BST té 8 patents en diferents estadis de tramitació. Set d'elles estan concedides a Espanya i 4 estan en tràmit a l'estranger.

### 1.6.DOCÈNCIA EN RECERCA

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

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

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

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

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

#### Altres programes relacionats

##### **Càtedra de Medicina Transfusional i Teràpia Cel·lular i Tissular**

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

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

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

Per altra banda, quant a formació de postgrau, s'ha tancat la primera edició de EMFACT (European Master in Transfusion Medicine and Advanced Cell Therapies) i la primera edició del "Màster per infermeria en transfusió sanguínia i teràpia cel·lular i tissular". S'ha iniciat amb èxit la primera edició del "Master's degree in transfusion medicine and advanced cell therapies" i la segona edició del "Màster per infermeria en transfusió sanguínia i teràpia cel·lular i tissular".

### **Projecte DoHeCa, Donor Health Care**

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

### **1.7.WEB DEL BANC DE SANG I TEIXITS**

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

[www.bancsang.net](http://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](http://www.donarsang.gencat.cat) és un web dirigit a donants i potencials donants de sang i té per objectiu difondre la donació com un acte altruista, de compromís cívic i de participació ciutadana.

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

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

## 2. ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BST

### 2.1. DIAGNÒSTIC, MEDICINA TRANSFUSIONAL I HEMOSTÀSIA

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



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

#### **RESPONSABLE**

Lluís Puig Rovira

#### **INVESTIGADORS**

Joan Ramon Grífols Ronda  
Gemma Valeta Juan

#### **PROJECTES DE RECERCA**

##### ***Investigador principal: Joan Ramon Grífols Ronda***

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

Entitat finançadora: Ablynx

Nº d'expedient: ALX-0681-2.1/10

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

Assaig controlat de fase IIb multicèntric, obert, aleatoritzat, per a avaluar l'eficàcia i la tolerància de GRASPA (L-asparaginasa encapsulada en glòbuls vermells) més citarabina de baixa dosi, comparada amb citarabina de baixa dosi sola, en el tractament de pacients

amb diagnòstic recent de leucèmia mieloide aguda majors de 65 anys no aptes per a quimioteràpia intensiva.

Entitat finançadora: ERYTECH Pharma

Nº d'expedient: GRASPA-AML2012-01

Durada: des del 2014 fins al 2017

**Investigador principal: Gemma Valeta Juan**

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

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2011 fins al 2014

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

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

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Durada: des del 2013 fins al 2015

## PUBLICACIONS

Grasas A, Pereira A, **Bosch MA, Ortiz P, Puig L**. Feasibility of reducing the maximum shelf life of red blood cells stored in additive solution: a dynamic simulation study involving a large regional blood system. VOX SANG 2014 Dec 4. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,847

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Recent studies suggest that transfusion of old red blood cell (RBC)s, mainly those close to the 42-day maximum shelf life (MSL), is associated with increased morbi-mortality. Although there is no formal proof supporting a causal relationship, the precautionary principle asks for corrective interventions whenever they do not bring about other risks or unjustified costs. Here, we investigated the feasibility of reducing the MSL. **MATERIALS AND METHODS:** A trace simulation model was used to analyse the repercussions of several MSLs on a large regional blood system. The baseline model was fed with real input and output data from years 2009 to 2010 and validated against real inventory data. Shortage and outdate rates and inventory levels for each blood group were derived assuming 42-, 35-, 28-, 21- and 14-day MSLs, as well as several distribution rules and supply shocks (periods without blood collections). **RESULTS:** The model shows that MSL could be reduced to 28-35 days without major increases in the shortage or outdate rates, even after supply shocks. At the 21-day MSL, the inventory capability to compensate supply shocks was severely reduced and translated into large shortage rates. The later were higher for group O and Rh-negative RBCs as compared to group A and Rh-positive, respectively. **CONCLUSION:** Reductions of MSL to 28-35 days seem feasible and riskless and do not require major changes in the inventory management policies. Consequently, and giving preponderance to the precautionary principle, the Catalan Blood Agency has decided to reduce the MSL of RBCs from 42 to 35 days.

Sorigué M, Xicoy B, **Grifols JR**, Ribera JM. Autoimmune hemolytic anemia refractory to medical treatment after chlorine dioxide intake in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. MED CLIN (BARC). 2014 Jun 18. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 1,399

### 2.1.2. Programa 2: Seguretat Transfusional



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

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

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

En aquest sentit cal destacar l'activitat desenvolupada per a millorar el coneixement de la presència de patògens procedents d'altres països entre la població catalana de referència del BST. En aquest àmbit un dels treballs més rellevants de 2014 ha estat el projecte *Prevalença dels marcadors d'Hepatitis E en els donants de sang de Catalunya*. Els estudis realitzats en aquesta direcció tenen per objectiu planificar i establir estratègies per a garantir la seguretat dels productes sanguinis basant-se en la selecció correcta dels donants de sang i en l'aplicació de tests diagnòstics. Cal tenir en compte que el BST és l'únic centre que distribueix productes sanguinis a Catalunya i és la seva responsabilitat directa mantenir i potenciar la recerca en aquestes línies.

#### **RESPONSABLE**

Sílvia Sauleda Oliveras

#### **INVESTIGADORS**

Marta Bes Maijo  
Natàlia Casamitjana Ponces  
Maria Piron

#### **PERSONAL DE SUPORT**

Angeles Rico Blázquez

## **PROJECTES DE RECERCA**

### ***Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras***

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

Entitat finançadora: Novartis

Durada: des del 2013 fins al 2014

### ***Investigador principal: Maria Piron***

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

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2009 fins al 2014

### ***Investigador principal: Marta Bes Maijo***

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

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2013 fins al 2014

### ***Investigador principal: Maria Piron***

Resposta immune cel·lular contra Trypanosoma cruzi: validació del ELISpot IFN-gamma/IL10 como herramienta diagnóstica en la Enfermedad de Chagas

Entitat finançadora: BST

Durada: 2014

### ***Investigador principal: Walter Melchior (Roche), Sílvia Sauleda Oliveras (BST)***

PERFORMANCE EVALUATION STUDY Elecsys® HTLV I/II on Elecsys / cobas e

Entitat finançadora: Roche

Nº d'expedient: CIM RD001837 / A13P004

Durada: 2014

### ***Investigador principal: Walter Melchior (Roche), Maria Piron (BST)***

PILOT STUDY Elecsys® CHAGAS on Elecsys / cobas e

Entitat finançadora: Roche

Nº d'expedient: CIM RD001836 / A13P002

Durada: 2014

### ***Investigador principal: Juan Ignacio Esteban Mur (Hospital Vall d'Hebron), Marta Bes Maijo (BST)***

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

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI10/01505

Durada: des del 2011 fins al 2014

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

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

Entitat finançadora: Blood Systems Research Institute

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

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



Entitat finançadora: Fundación Mundo Sano  
Durada: des del 2013 fins al 2015

**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

**Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, Shin T, Lindquist A, Hoang A, Vang L, Piron M, Casamitjana N, Koppelman M, Danzig L, Linnen JM.** Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *TRANSFUSION* 2014 Nov 18. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,526

**BACKGROUND:** Hepatitis E virus (HEV) is an emerging threat to the safety of blood transfusion. The aim of this study was to determine HEV immunoglobulin (Ig)G and RNA prevalence in Catalan blood donors. **STUDY DESIGN AND METHODS:** Nearly 10,000 samples were collected from anonymized, unpaid donors at the Banc de Sang i Teixits (Barcelona, Spain) from June to December 2013. For the serology study, a subset of 1082 donations was tested in parallel for HEV IgG using Wantai and Mikrogen enzyme-linked immunosorbent assay tests. Samples were tested individually (individual-donation nucleic acid test [ID-NAT]) for HEV RNA using the Procleix HEV assay (95% limit of detection 7.9 IU/mL). Procleix repeat-reactive donations were confirmed by an in-house real-time polymerase chain reaction (PCR) test. **RESULTS:** The prevalences of IgG anti-HEV in Catalan blood donors were 19.96% (Wantai assay) and 10.72% (Mikrogen assay). Screening of 9998 samples with the Procleix HEV assay yielded three real-time PCR-confirmed and IgM and IgG anti-HEV-positive donations with viral loads of 250, 564, and 2755 IU/mL. The donation with highest viral load was genotype 3f. HEV RNA positivity rate was one per 3333 donations (0.03%; 95% confidence interval, 0.01%-0.09%). **CONCLUSION:** The Procleix HEV ID-NAT screening system has provided evidence of HEV RNA presence in Catalan blood donors. Further data are needed to assess the impact of HEV infection in at-risk patients to design the best strategy to increase blood safety.

de Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, **Pirón M**, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez C, Cabezas T, González R, Treviño A, Soriano V. HIV-2 and HTLV-1 Infections in Spain, a Non-Endemic Region. *AIDS REV.* 2014 Jul-Sep;16(3):152-9. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 4,075

The annual workshop of the Spanish HIV- 2/HTLV Study Group was held at the Instituto de Salud Carlos III in Madrid on December 11, 2013. Nearly 100 experts and researchers in retroviruses other than HIV- 1, the classical AIDS agent, convened for a one- day meeting devoted to updating knowledge on the epidemiology of HIV- 2 and HTLV-1 infections and discussing new diagnostic and therapeutic strategies, with special attention to non- endemic regions such as Spain. The Group was funded 25 years ago and since then has been responsible for the national registry of cases, recording all relevant information for each subject and inviting them to enroll in a prospective cohort and biobank. Up to the end of 2013, a total of 297 individuals with HIV- 2 infection were reported in Spain. All but 10 carry HIV- 2 subtype A, with the rest being infected with subtype B. Overall, 71% came from sub- Saharan Africa. During the last decade, the incidence of new HIV- 2 infections in Spain has remained fairly stable with around 20 cases per year. At the time of diagnosis, plasma HIV- 2 RNA was undetectable in 61% of individuals and values in viremic subjects tended to be low (2.8 logs on average). To date, only 26% of HIV- 2 individuals have been treated with antiretrovirals. The CD4 counts, however, only increased above 200 cells/mm<sup>3</sup> in 42% of them. On the other

hand, 74% of non- treated HIV- 2 individuals have > 500 CD4+ T- cells/mm<sup>3</sup>. As in HIV- 1 infection, X4 tropism in HIV- 2 is associated with lower CD4 counts. A total of 253 individuals with HTLV-1 infection were reported in Spain by the end of 2013. Overall, 58% came from Latin America. HTLV-1- associated myelopathy was diagnosed in 29 patients and adult T- cell leukemia/lymphoma in 18. The highest incidence occurred in 2013, with 34 new HTLV-1 diagnoses, largely as result of expanding HTLV screening in blood banks. Attempts to reduce HTLV-1 proviral load in symptomatic or asymptomatic patients with elevated HTLV-1 DNA using antiretrovirals have produced poor results, although integrase inhibitors could be more successful. Although no cases of HTLV- 3 or - 4 have been identified so far in Spain, 769 individuals have been diagnosed with HTLV- 2 infection. Up to 85% of the latest cases are coinfecting with HIV- 1 and are former intravenous drug users.

Quer J, Gregori J, Rodríguez-Frias F, Buti M, Madejon A, Perez-Del-Pulgar S, Garcia-Cehic D, Casillas R, Blasi M, Homs M, Tabernero D, Alvarez-Tejado M, Muñoz JM, Cubero M, Caballero A, delCampo JA, Domingo E, Belmonte I, Nieto L, Lens S, Muñoz-de-Rueda P, Sanz-Cameno P, **Sauleda S, Bes M**, Gomez J, Briones C, Perales C, Sheldon J, Castells L, Viladomiu L, Salmeron J, Ruiz-Extremera A, Quiles-Pérez R, Moreno-Otero R, López-Rodríguez R, Allende H, Romero-Gómez M, Guardia J, Esteban R, Garcia-Samaniego J, Forns X, Esteban JI. High-resolution Hepatitis C virus (HCV) subtyping, using NS5B deep sequencing and phylogeny, an alternative to current methods. J CLIN MICROBIOL. 2014 Nov 5. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 4,068

**BACKGROUND:** Hepatitis C virus (HCV) is classified into seven major genotypes and 67 subtypes. Recent studies have shown that in HCV genotype 1-infected patients, response rates to regimens containing direct acting antivirals (DAAs) are subtype-dependent. Currently available genotyping methods have limited subtyping accuracy. **METHODOLOGY:** We have evaluated the performance of a deep sequencing based HCV subtyping assay, developed for the 454/GS-Junior platform, in comparison with those of two commercial assays (Versant HCV genotype 2.0 and Abbott Real-time HCV genotype II) and using direct NS5B sequencing as a gold standard (direct sequencing), in 114 clinical specimens previously tested by first-generation hybridization assay (82 genotype 1 and 32 with uninterpretable results). **RESULTS:** Phylogenetic analysis of deep sequencing reads matched subtype 1 calling by population Sanger sequencing (69% 1b, 31% 1a) in 81 specimens and identified a mixed subtype infection (1b/3a/1a) in one sample. Similarly, among the 32 previously indeterminate specimens identical genotype and subtype results were obtained by direct and deep sequencing in all but four samples with dual infection. In contrast, both Versant HCV Genotype 2.0 and Abbott real-time HCV genotype II, failed subtype 1 calling in 13 (16%) samples each, and were unable to identify the HCV genotype and/or subtype in more than half of non-genotype 1 samples. **CONCLUSIONS:** Deep sequencing is more efficient for HCV subtyping than currently available methods and allows qualitative identification of mixed infections, and may be more helpful to inform treatment strategies with new DAA-containing regimens, across all HCV subtypes.

Campos-Varela I, Esteban JI, **Bes M**, Caralt M, Allende H, Rodríguez-Frías F, Salcedo MT, **Sauleda S**, Charco R, Guardia J, Esteban R, Castells L. Early predictors of antiviral treatment response in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C genotype 1. J VIRAL HEPAT 2014 Mar 12. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,082

The success of current antiviral treatment for hepatitis C virus (HCV) recurrence in liver transplant (LT) recipients remains limited. We aimed at evaluating the value of IL28B genotype and early viral kinetics to predict response to standard treatment in the transplant setting. We retrospectively evaluated 104 LT recipients treated for HCV genotype 1 recurrence between 2001 and 2010. Baseline variables, including IL28B genotype, and early viral kinetics were compared among patients who did or did not achieve a sustained virological response (SVR). Logistic regression analyses of candidate variables were conducted to generate a reliable predictive model based on the minimum

set of variables. Twenty-nine (28%) achieved an SVR. On multivariate analysis, the magnitude of HCV RNA decline at 4 weeks (OR: 3.74, 95% CI: 1.64-9.39; P = 0.003) and treatment compliance (OR: 35.27, 95% CI: 3.35-365.54; P = 0.003) were the only independent predictors of SVR. Favourable recipient IL28B genotype significantly correlates with virological response at week 4 (OR 3.23; 95% CI, 1.12-9.15; P = 0.03). By logistic regression analysis, a model including donor age, recipient rs12979860 genotype and viral load at 4 weeks showed the best predictive value for SVR with an area under the receiver operating curve of 0.861. Favourable recipient IL28B genotype strongly correlates with the viral response at week 4 which is the strongest predictor of response. The combination of recipient IL28B genotype and donor age with the week 4 response reliably estimates the probability of SVR early on-treatment and may facilitate therapeutic strategies incorporating new antiviral agents.

Lieberman L, Devine DV, Reesink HW, Panzer S, Wong J, Raison T, Benson S, Pink J, Leitner GC, Horvath M, Compennolle V, Scuracchio PS, Wendel S, Delage G, Nahirniak S, Dongfu X, Krusius T, Juvonen E, Sainio S, Cazenave JP, Guntz P, Kientz D, Andreu G, Morel P, Seifried E, Hourfar K, Lin CK, O'Riordan J, Raspollini E, Villa S, Rebullà P, Flanagan P, Teo D, Lam S, Ang AL, Lozano M, **Sauleda S**, Cid J, Perreira A, Ekeremo B, Niederhauser C, Waldvogel S, Fontana S, Desborough MJ, Pawson R, Li M, Kamel H, Busch M, Qu L, Triulzi D. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus (CMV) infection: Standards of care. VOX SANG 2014 May 7. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,847

Campos-Varela I, Esteban JI, **Bes M**, Dopazo C, Allende H, Rodríguez-Frías F, Salcedo MT, **Sauleda S**, Charco R, Guardia J, Esteban R, Castells L. Outcome of early vs. deferred antiviral treatment for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. ANN HEPATOL 2014 Mar-Apr;13(2):219-30. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,671

The optimal timing to treat recurrent hepatitis-C virus (HCV) after liver transplantation (LT) remains uncertain. We compared the outcome of early (acute phase) and deferred (chronic phase) antiviral treatment for recurrent HCV infection in this population. Consecutive HCV genotype-1 infected LT patients receiving antiviral therapy between 2001-2010 were retrospectively classified according to histology at treatment start into the early or deferred treatment group. Measured endpoints included sustained virological response (SVR) rates and long-term survival. The study cohort comprised 105 patients: 60 (57%) received early treatment (ET) and 45 (43%) deferred treatment (DT). The median interval from LT to antiviral start was 3 (1-9) and 18 months (11-74) in ET and DT respectively. The SVR rate was similar in both treatment groups (23% ET and 36% DT; p = 0.27). After a median follow-up of 5.8 years, all-cause and liver-related mortality were similar in both groups. Variables independently associated with mortality included pre-treatment bilirubin > 2 mg/dL (HR 6.1, 95%CI: 2.8-13.7; p < 0.001), donor age > 60 (HR 3.1, 95%CI: 1.4-6.7; p = 0.01), and failure to achieve SVR (HR 10.3, 95%CI: 1.3-18.3; p = 0.03). In conclusion, early treatment of recurrent HCV is safe, but does not lead to higher SVR rates. In HCV-infected LT recipients, elevated bilirubin, older donor age, and failure to achieve SVR are independently associated with increased mortality.

### 2.1.3. Programa 3: Afèresi terapèutica



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

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

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

#### **RESPONSABLE**

Enric Contreras Barbeta

#### **INVESTIGADORS**

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

#### **PROJECTES DE RECERCA**

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

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

Entitat finançadora: Argos Therapeutics

Nº d'expedient: 2012-000871-17

Durada: des del 2013 fins al 2014

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

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

Entitat finançadora: Therakos Inc

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

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

Estudi multicèntric, randomitzat, controlat per a avaluar l'eficàcia i la seguretat del recanvi plasmàtic curt seguit per plasmafèresis llargues amb infusió d'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 2014

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

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

Entitat finançadora: Grífols

Nº d'expedient: IG1309

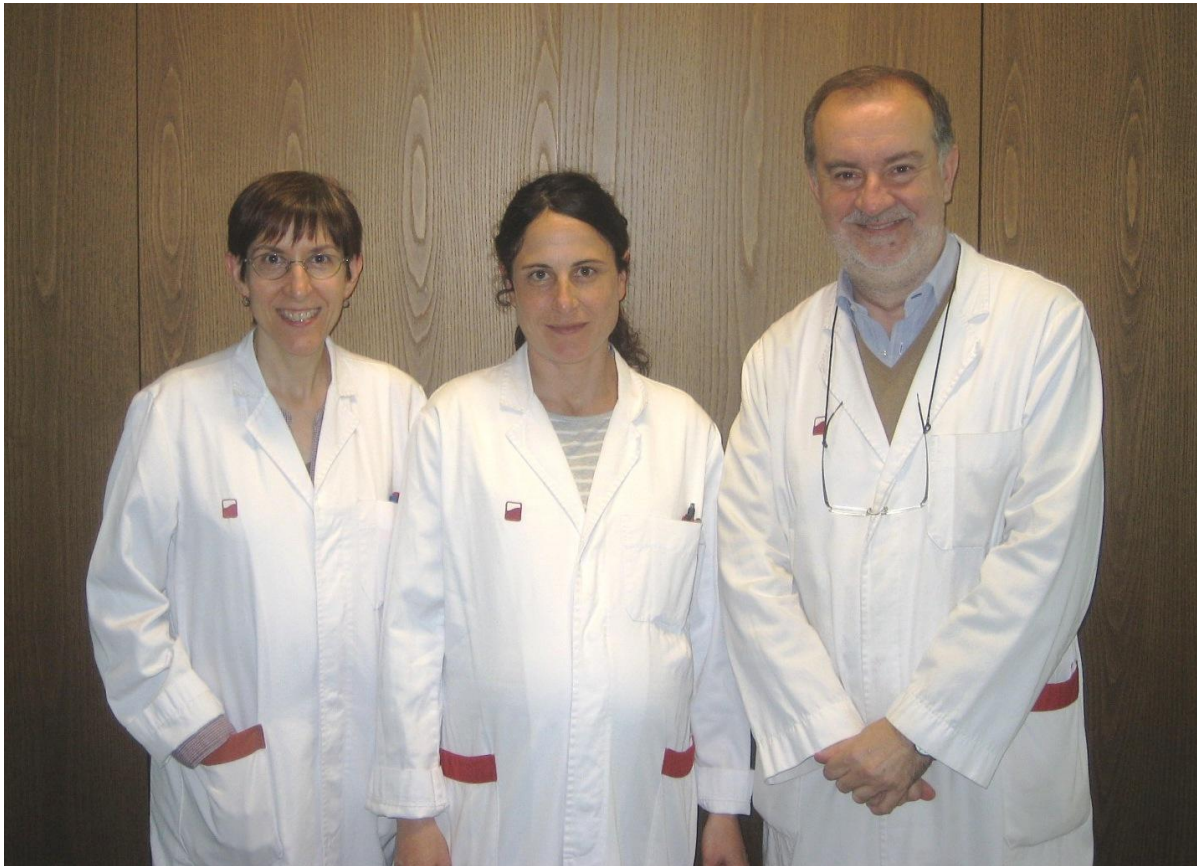
Durada: des del 2014 fins al 2015

## **PUBLICACIONS**

**Contreras E**, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; por el Grupo Español de Aféresis. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. MED CLIN (BARC). 2014 Nov 27. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 1,399

Thrombotic microangiopathies (TMA) are disorders defined by the presence of a microangiopathic hemolytic anemia (with the characteristic hallmark of schistocytes in the peripheral blood smear), thrombocytopenia and organ malfunction of variable intensity. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are the most important forms of TMA and, without the adequate treatment, they are associated with high morbimortality. In recent years, significant advances in the knowledge of the pathophysiology of TMA have occurred. Those advances have allowed us to move from a syndromic diagnosis with a similar treatment to all entities to the search of etiologic diagnosis which would lead to a specific treatment, finally leading to a better outcome of the patient. This document pretends to summarize the current status of knowledge of the pathophysiology of TMA and the therapeutic options available, and to offer a diagnostic and therapeutic practical tool to the professionals caring for the patients.

#### 2.1.4. Programa 4: Immunoematologia



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

#### **RESPONSABLE**

Eduardo Muñiz Diaz

#### **INVESTIGADORS**

Cecilia González Santesteban

Núria Nogués Galvez

#### **PROJECTES DE RECERCA**

##### ***Investigador principal: Núria Nogués Gálvez***

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

Entitat finançadora: Diagnòstic Grífols

Durada: des de 2013 fins a 2014

##### ***Investigador principal: Núria Nogués Gálvez***

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

Entitat finançadora: Progenika

Durada: des del 2014 fins al 2016

## PUBLICACIONS

**Muñiz-Díaz E, Puig L.** Allergic and anaphylactic reactions to methylene-blue-treated plasma in Catalonia in the period 2008-2013. BLOOD TRANSFUS 2014 Oct;12(4):628-30. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,858

Gómez-Torreiro E, Eiras-Martínez A, Rodríguez-Calvo MI, **Muñiz-Díaz E, Nogués N,** López M, Garaizar A, Ochoa-Garay G. Rh-null phenotype caused by a complete RHAG deletion. TRANSFUSION 2014 Jul 29. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,526

Trucco Boggione C, Luján Brajovich ME, **Tarragó M,** Mattaloni SM, Biondi CS, **Muñiz-Díaz E, Nogués N,** Cotorruelo CM. Molecular structures identified in serologically D-samples of an admixed population. TRANSFUSION 2014 May 12. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,526

**BACKGROUND:** The D- phenotype is mainly caused by the complete deletion of the RHD gene in Caucasians. However, a plethora of allelic variants have been described among D- individuals from different ethnic groups. **STUDY DESIGN AND METHODS:** A cohort of 1314 routine serologically D- samples from white Argentineans was studied by molecular methods. **RESULTS:** Among the 1314 D- samples, 2.1% showed RHD-specific amplifications. One hybrid Rhesus box was detected in all D-/RHD+ samples, suggesting a hemizygous status. The RHD $\Psi$  was found in 0.7% of rr samples while DEL and null variants were detected in 16.7% of the D- samples expressing C and/or E antigens. The variants associated with the C antigen were seven RHD-CE-Ds, two RHD(1-2)-CE(2-9)-D(10), two previously unreported RHD(329T>C)-CE(3-9)-D null alleles, one RHD(M295I), and one new RHCE(1-2)-RHD(3361del11 -10) null allele whereas those associated with the E antigen were five RHD(46T>C) and one novel RHD(581insG) null allele responsible for a premature stop codon. **CONCLUSIONS:** The prevalence of D-/RHD+ samples is higher than that observed in Europeans. More than 50% of the RHD alleles found were represented by RHD $\Psi$  and RHD-CE-Ds showing the African contribution to the genetic pool of the admixed population analyzed. Interestingly, three new alleles were found, two of them being hybrid structures between previously described RHD variants recombined with RHCE sequences. The knowledge of the RHD allele repertoire in our population allowed the implementation of reliable typing and transfusion strategies for a better management of patients and pregnant women.

### 2.1.5. Programa 5: Coagulopaties



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

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

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



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

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

L'activitat d'investigació està lligada al compromís amb la Unitat d'Hemofília de l'Hospital Vall d'Hebron (centre de referència per a coagulopaties congènites a Catalunya) en el desenvolupament de protocols moleculars aplicables al consell genètic i diagnòstic prenatal. La Unitat d'Hemofília ofereix atenció sanitària especialitzada als 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**

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 2014

##### ***Investigador principal: Francisco Vidal Pérez***

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

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI12/01494

Durada: des del 2013 fins al 2015

***Investigador principal: Francisco Vidal Pérez***

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

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2012 fins al 2015

***Investigador principal: Rafael Parra López***

Diagnòstic prenatal no invasiu d'hemofília mitjançant seqüenciació massiva.

Entitat finançadora: Pfizer

Nº d'expedient: WS2109762

Durada: des del 2012 fins al 2014

***Investigador principal: Rafael Parra López***

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

Entitat finançadora: Pfizer

Durada: des del 2013 fins al 2015

***Investigador principal: Francisco Vidal Pérez***

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

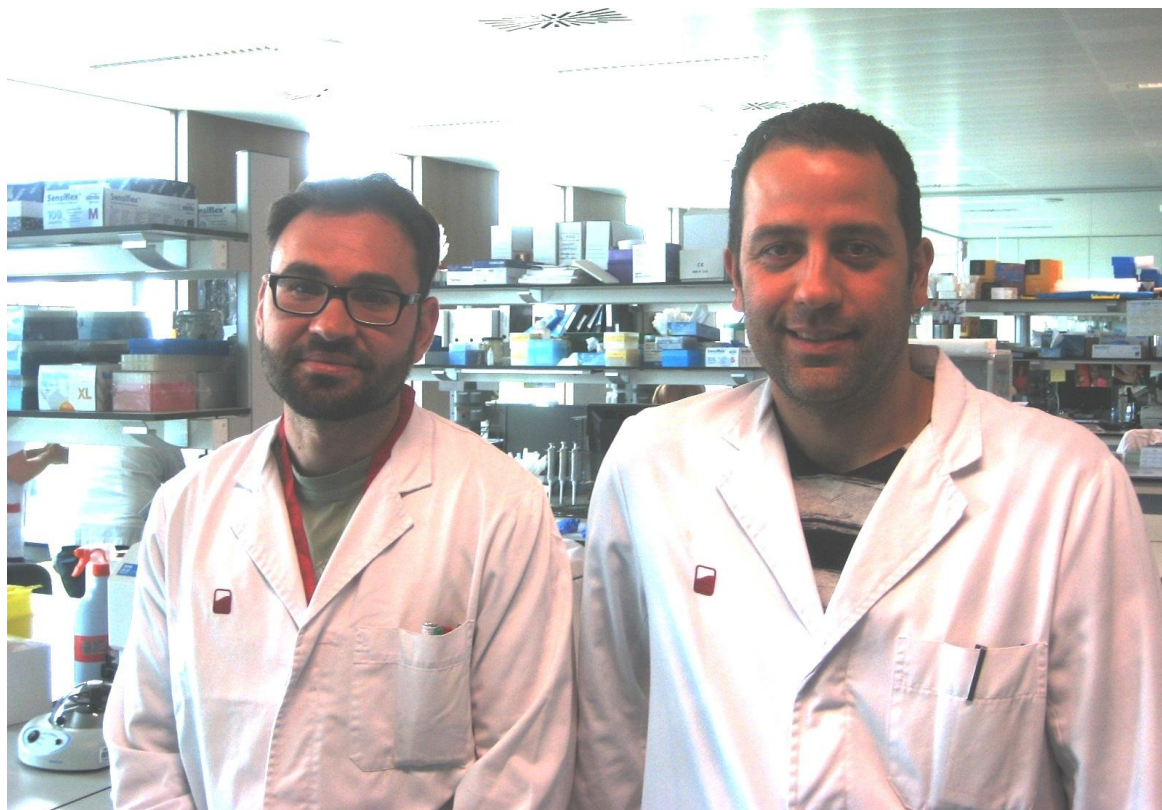
Registre espanyol

Entitat finançadora: Baxter

Durada: des del 2014 fins al 2015

## 2.2. TRASPLANTAMENT HEMATOPOIÈTIC I IMMUNOTERÀPIA

### 2.2.1. Programa 6: Biologia molecular del trasplantament



Les línies fonamentals de recerca són:

- A. Immunologia clínica
- B. Desenvolupament tecnològic

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

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

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

**RESPONSABLE**

José Luis Caro Oleas

**INVESTIGADORS**

Francesc Rudilla Salvador

**PROJECTES DE RECERCA**

***Investigador principal: Luisa Ibáñez Mora (Hospital Vall d'Hebron), José Luís Caro Oleas (BST)***

Determinants genètics a l'agranulocitosi associada a l'ús de medicaments: un estudi de casos i controls

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI10/02632

Durada: des del 2012 fins al 2014

***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

### 2.2.2. Programa 7: Trasplantament de donants i fonts alternatives



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

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

La recerca del programa té els següents objectius:

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

## **RESPONSABLE**

Sergi Querol Giner

## **INVESTIGADORS**

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

## **PROJECTES DE RECERCA**

### ***Investigador principal: Sergi Querol Giner***

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

### ***Investigador principal: Sergi Querol Giner***

Biomarkers of Stem Cell Circulating in Plasma of Cord Blood  
Entitat finançadora: BST, Anthony Nolan Trust i Nottingham Trent University  
Durada: des del 2009 fins al 2014

### ***Investigador principal: Sergi Querol Giner***

Identificació d'unitats del pla nacional de cordó umbilical amb variant homozigota CCR5-Δ32  
Entitat finançadora: ONT  
Durada: des del 2014 fins al 2015

### ***Investigador principal: Sergi Querol Giner, Nerea Castillo Flores***

Avaluació clínica del mètode de descongelació de sang de cordó umbilical previ a la infusió de progenitors i impacte en els resultats clínics  
Entitat finançadora: BST  
Durada: des del 2012 fins al 2014

### ***Investigador principal: Carmen Azqueta Molluna***

Implementació, validació i avaluació clínica d'un mètode de citometria funcional predictiu de la potència clonogènica dels progenitors hemopoètics basat en la determinació de les cèl·lules apoptòtiques amb Anexina  
Entitat finançadora: BST  
Durada: des del 2012 fins al 2014

### ***Investigador principal: Sergi Querol Giner, Dinara Samarkanova***

Propietats immunològiques del Plasma Ric en Plaquetes de sang de cordó umbilical.  
Procés de validació per a ús clínic  
Entitat finançadora: BST  
Durada: 2014

### ***Investigador principal: Marta Torradabella de Reynoso***

Avaluació de la utilitat del col·liri de plasma de cordó umbilical en el tractament de les lesions tròfiques de la còrnia  
Entitat finançadora: BST  
Durada: des del 2012 fins al 2014

### ***Investigador principal: Laura Medina Marrero***

Proposta d'un nou consens d'administració de plerixafor, per a disminuir el percentatge de fracassos de mobilització de progenitors hematopoètics  
Entitat finançadora: BST  
Durada: des del 2014 fins al 2017

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

Anàlisi dels factors no convencionals del sistema major d'histocompatibilitat de classe I (MICA i MICB) en el trasplantament hemopoètic de donant no emparentat

Entitat finançadora: BST i Universitat d'Estrasburg

Durada: des del 2014 fins al 2015

**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), Dolors Castellà Cahiz (BST)**

Estudi convingut de fase 1/2 de cerca de dosi i comparatiu, obert, al·leatoritzat, per a avaluar l'eficàcia i seguretat de plerixafor junt amb règims estàndar per a la mobilització de cèl·lules mare hematopoiètiques a sang perifèrica, i posterior recol·lecció 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 2015

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

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

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

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

Developing the special inventory of homozygous CCR5 delta32 cord blood units. Unrelated Cord blood transplantation for patients with advanced AIDS using  $\Delta 32$ CCR5 /  $\Delta 32$ CCR5 single unit or  $\Delta 32$ CCR5 /  $\Delta 32$ CCR5 and CCR5 $\Delta 32$ /CCR5 double cord units.

Entitat finançadora: Stemcyte, International Blood Center

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

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

Entitat finançadora: Ministeri de Salut, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC11-559

Durada: des del 2012 fins al 2014

## **PUBLICACIONS**

**Castillo N**, García-Cadenas I, García O, Barba P, Heredia CD, Martino R, **Azqueta C**, Ferrà C, **Canals C**, Elorza I, Olivé T, Badell I, Sierra J, Duarte R, Valcárcel D, **Querol S**. Few and Nonsevere Adverse Infusion Events Using an Automated Method for Diluting and

Washing before Unrelated Single Cord Blood Transplantation. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT. 2014 Dec 27. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,940

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

Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, Sanz G, Sanz J, Volt F, Michel G, Locatelli F, Diaz De Heredia C, O' Brien T, Arcese W, Iori AP, **Querol S**, Kogler G, Lecchi L, Pouthier F, Garnier F, Navarrete C, Baudoux E, Fernandes J, Kenzey C, Eapen M, Gluckman E, Rocha V, Saccardi R. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using myeloablative conditioning regimen. HAEMATOLOGICA. 2014 Jun 27. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 5,935.

Umbilical cord blood transplantation recipients are exposed to an increased risk of graft failure, a complication leading to higher transplantation-related mortality. The decision and timing to offer a second transplant after graft failure is challenging. With the aim of addressing this issue, we analyzed engraftment kinetics and outcomes of 1268 patients (73% children) with acute leukemia (64% acute lymphoblastic leukemia, 36% acute myeloid leukemia) in remission who received single-unit umbilical cord blood transplantation after myeloablative conditioning regimen. Median follow-up was 31 months. Overall survival) at 3-year was 47%; 100-day cumulative incidence of transplant related mortality was 16%. Longer time to engraftment was associated with increased transplant related mortality and lower overall survival. Cumulative incidence of neutrophil engraftment at day-60 was 86%, median time 24 days. Probability density analysis showed that the likelihood of engraftment after umbilical cord blood transplantation increased after day+10, peaked on day+21 and slowly decreased to 21% on day+31. Beyond day+31, the probability of engraftment dropped rapidly, and the residual probability to engraft after day+42 was 5%. Graft failure was reported in 166 patients, and 66 of them received a second graft (allogeneic, n=45). Rescue actions, such as the search for another graft, should be considered starting after day+21; diagnosis of Graft failure can be established for patients not achieving neutrophil recovery by day+42. Moreover, subsequent transplants should not be postponed after day+42.

Luevano M, Domogala A, Blundell M, Jackson N, Pedroza-Pacheco I, Derniame S, Escobedo-Cousin M, **Querol S**, Thrasher A, Madrigal A, Saudemont A. Frozen cord blood hematopoietic stem cells differentiate into higher numbers of functional natural killer cells in vitro than mobilized hematopoietic stem cells or freshly isolated cord blood hematopoietic stem cells. PLOS ONE 2014 Jan 29;9(1):e87086. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 3,730



Adoptive natural killer (NK) cell therapy relies on the acquisition of large numbers of NK cells that are cytotoxic but not exhausted. NK cell differentiation from hematopoietic stem cells (HSC) has become an alluring option for NK cell therapy, with umbilical cord blood (UCB) and mobilized peripheral blood (PBCD34(+)) being the most accessible HSC sources as collection procedures are less invasive. In this study we compared the capacity of frozen or freshly isolated UCB hematopoietic stem cells (CBCD34(+)) and frozen PBCD34(+) to generate NK cells in vitro. By modifying a previously published protocol, we showed that frozen CBCD34(+) cultures generated higher NK cell numbers without loss of function compared to fresh CBCD34(+) cultures. NK cells generated from CBCD34(+) and PBCD34(+) expressed low levels of killer-cell immunoglobulin-like receptors but high levels of activating receptors and of the myeloid marker CD33. However, blocking studies showed that CD33 expression did not impact on the functions of the generated cells. CBCD34(+)-NK cells exhibited increased capacity to secrete IFN- $\gamma$  and kill K562 in vitro and in vivo as compared to PBCD34(+)-NK cells. Moreover, K562 killing by the generated NK cells could be further enhanced by IL-12 stimulation. Our data indicate that the use of frozen CBCD34(+) for the production of NK cells in vitro results in higher cell numbers than PBCD34(+), without jeopardizing their functionality, rendering them suitable for NK cell immunotherapy. The results presented here provide an optimal strategy to generate NK cells in vitro for immunotherapy that exhibit enhanced effector function when compared to alternate sources of HSC.

Sánchez-Ortega I, **Querol S**, Encuentra M, **Ortega S**, **Serra A**, **Sanchez-Villegas JM**, **Grifols J**, **Pujol-Balaguer M**, **Pujol-Bosch M**, Martí J, Garcia-Cerecedo T, Barba P, Sancho J, Esquirol A, Sierra J, Duarte R. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: effectiveness in cases with very low circulating CD34+ levels and preemptive intervention versus remobilization. BONE MARROW TRANSPLANTATION 2014 Sep 15. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,541

This retrospective study presents data from 105 consecutive multiple myeloma and lymphoma patients who had PB CD34+ cell counts  $<10/\mu\text{L}$  on day 4 of steady-state G-CSF mobilization for autologous hematopoietic cell transplantation. Our results confirm the capacity of plerixafor to improve mobilization outcomes in this clinical setting. In addition, they show that the effectiveness of plerixafor, compared with G-CSF only, translates to patients with very low ( $<3.5/\mu\text{L}$ ) circulating CD34+ cell counts: overnight CD34+ cell count expansion (5.3- vs 1.7-fold), overall CD34+ cell yield ( $2.29$  vs  $0.15 \times 10^6$  CD34+ cells per kg) and patients yielding greater than or equal to  $2 \times 10^6$  CD34+ cells per kg (63% vs 3%). Furthermore, our data also show that preemptive plerixafor is significantly more effective and more efficient than in remobilization: CD34+ cell yield in the first apheresis ( $3.28$  vs  $2.0 \times 10^6$  CD34+ cells per kg) and overall ( $3.73$  vs  $2.44 \times 10^6$  CD34+ cells per kg), patients yielding greater than or equal to  $2 \times 10^6$  CD34+ cells per kg in the first apheresis (85% vs 44%) and overall (92% vs 64%), all this requiring less days and doses of plerixafor treatment (1.08 vs 1.48). These data would advocate using plerixafor as an early preemptive intervention based on day 4 circulating CD34+ counts, including very high-risk patients with very low circulating levels.

## 2.3.TERÀPIA REPARADORA I IMMUNOMODULADORA

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



Partint del convenciment que les teràpies cel·lulars seran un dels principals exponents de la medicina del futur, el Banc de Sang i Teixits va crear el 2009 la seva Divisió de Teràpies Avançades amb el nom operatiu de Xcelia. Aquesta divisió té com a objectiu desenvolupar medicaments cel·lulars i d'enginyeria tissular, personalitzats, segurs i eficaços, que promoguin la salut de les persones. D'acord amb aquest objectiu i tenint en compte que els productes de teràpia cel·lular avançada es consideren fàrmacs i han de ser desenvolupats i fabricats sota estàndards farmacèutics, la recerca a Xcelia es focalitza en quatre eixos bàsics:

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

Inicialment, els projectes "MEDCEL" i "FACTOCEL" van ser els tractors d'aquesta nova activitat de recerca i desenvolupament. Actualment XCELIA compta 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  
Marta Caminal Bobet  
Alba Casamayor Genescà  
Margarita Codinach Creus  
Ruth Coll Bonet  
Irene Oliver Vila  
Arnau Pla Calvet  
Noèlia Pujals Fonts  
Luciano Rodríguez Gómez  
Joaquim Vives Armengol

## **PERSONAL DE SUPORT**

Maria Isabel Coca Lozano  
Mireia Lloret Sanchez  
Elisenda Martí Perales  
Isabel Ortega Montoya  
Laura Reales Lorca  
Miriam Requena Montero

## **PROJECTES DE RECERCA**

### ***Investigador principal: Joan Garcia Lopez***

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

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: 229328

Durada: des del 2010 fins al 2014

### ***Investigador principal: Joan Garcia Lopez***

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

Entitat finançadora: Ministeri d'Economia i Competitivitat

Nº d'expedient: IPT-2012-0745-300000

Durada: des del 2013 fins al 2015

### ***Investigador principal: Joan Garcia Lopez***

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

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: RD12/0019/0015

Durada: des del 2013 fins al 2016

### ***Investigador principal: Joan 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 2014

**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 2014

**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 2014

**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 2014

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

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

Entitat finançadora: Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat

Nº d'expedient: EC11-436

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

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

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI11/02231

Durada: des del 2012 fins al 2014

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

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

Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3

Nº d'expedient: 61/C/2012

Durada: des del 2013 fins al 2015

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

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

Entitat finançadora: Fundació la Marató de TV3

Nº d'expedient: 122831

Durada: des del 2013 fins al 2015

**Investigador principal: Francisco 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 2014 fins al 2017

## **PUBLICACIONS**

**Caminal M, Moll X, Codina R, Rabanal M, Morist A, Barrachina J, García J, Pla A, Vives J.** Transitory improvement of articular cartilage characteristics after implantation of poly(lactide: polyglycolic acid) (PLGA) scaffolds seeded with autologous mesenchymal stromal cells in a sheep model of critical-sized chondral defect. *BIOTECHNOL LETT* 2014 Jun 26. QUARTIL 3, DECIL 6, FACTOR D'IMPACTE 1,853

Clinical translation of emerging technologies aiming at cartilage resurfacing is hindered by neither the appropriate scaffold design nor the optimal cell source having been defined. Here, critical-sized, chondral-only focal defects were created in sheep and treated with clinical-grade, co-polymeric poly(lactide: polyglycolic acid) scaffolds either alone or seeded with  $3.3 \times 10^6 \pm 0.4 \times 10^6$  autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells and studied over 12 month follow-up. An untreated group was included for comparison. Second-look arthroscopy performed at 4 months post-treatment evidenced the generation of neocartilage of better quality in those defects treated with cells. However, macroscopic scores in the cell-treated group declined significantly from  $7.5 \pm 2.3$  at 4 months to  $3.1 \pm 2.6$  ( $p = 0.0098$ ) at 12 months post-treatment, whereas the other two experimental groups remained unaltered during 4–12 month post-treatment. The effectiveness of the cell-based approach proposed in this study is thus restricted to between months 1 and 4 post-treatment.

**Caminal M, Fonseca C, Peris D, Moll X, Rabanal RM, Barrachina J, Codina D, García F, Cairó JJ, Gòdia F, Pla A, Vives J.** Use of a chronic model of articular cartilage and meniscal injury for the assessment of long-term effects after autologous mesenchymal stromal cell treatment in sheep. *N BIOTECHNOL* 2014 Sep 25;31(5):492-8. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,706

Regenerative therapies using adult stem cells have attracted great interest in the recent years and offer a promising alternative to current surgical practices. In this report, we evaluated the safety and efficacy of an autologous cell-based treatment of osteoarthritis using mesenchymal stromal cells expanded from bone marrow aspirates that were administered intra-articularly. Ten 2-year old ewes were divided in two groups (for analysis at 6 and 12 months, respectively). Full thickness articular cartilage defects of approximately 60mm<sup>2</sup> were created arthroscopically in the medial femorotibial condyles and a meniscal tear in the anterior horn of the medial meniscus in the 20 hind legs. Intra-articular injection of 4mL of either treatment (a suspension of cells) or control (same as treatment, without cells) were applied one month after generating a chronic condition similar to human pathology. Animals were monitored radiographically, by MRI and ultrasound scanning; and macroscopic and histological analyses were conducted at 6 and 12 months. Furthermore a full necropsy was performed at 12 months post-treatment. The intra-articular injection of autologous MSC was safe, as judged by the lack of local or systemic adverse effects during the clinical follow-up and by a full necropsy performed at 12 months post-treatment. Evidence of regeneration of articular cartilage and meniscus was case-dependent but statistically significant improvement was found in specific macroscopic and histological parameters. Such parameters included colour, rigidity, cell distribution and hyaline quality of the refill tissue as well as the structure of subchondral bone.

### 2.3.2. 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 línees d'investigació considerades estratègiques per a l'organització, tenint en consideració altres aspectes com el fet que la nostra primera prioritat és el pacient. I com a pilars fonamentals de tot això tenim el marc ètic i regulador, la qualitat i l'excel·lència, a més del compromís amb la sostenibilitat.

#### **RESPONSABLE**

Esteve Trias Adroher

#### **INVESTIGADORS**

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

Jaime Tabera Fernandez  
Anna Vilarrodona Serrat

### PROJECTES DE RECERCA

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

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

Entitat finançadora: Universitat Internacional de Catalunya i BST

Nº d'expedient: PER-ECL-2013-06

Durada: des del 2014 fins al 2015

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

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

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: SEP-210137838

Durada: des del 2014 fins al 2018

### PUBLICACIONS

**Casaroli-Marano RP, Sousa-Martins D, Martínez-Conesa EM, Badaró E, Nunes RP, Lima-Filho AA, Rodrigues EB, Belfort R Jr, Maia M. Dye Solutions Based on Lutein and Zeaxanthin: In Vitro and In Vivo Analysis of Ocular Toxicity Profiles. CURR EYE RES. 2014 Aug 25;1-12. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 1,710**

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

**Casaroli-Marano R, Gallego-Pinazo R, Fernández-Blanco CT, Figueroa MS, Pina Marín B, Fernández-Baca Vaca G, Piñero-Bustamante A, Donate López J, García-Arumí J, Farrés Martí J. Age-Related Macular Degeneration: Clinical Findings following Treatment with Antiangiogenic Drugs. J OPHTHALMOL 2014;2014:346360. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,368**

**PURPOSE:** To survey the management of patients with neovascular age-related macular degeneration (nvAMD) in Spain. **METHODS:** An observational retrospective multicenter study was conducted. The variables analyzed were sociodemographic characteristics, foveal and macular thickness, visual acuity (VA), type of treatment, number of injections, and the initial administration of a loading dose of an antiangiogenic drug. **RESULTS:** 208 patients were followed up during 23.4 months in average. During the first and second years, patients received a mean of  $4.5 \pm 1.8$  and  $1.6 \pm 2.1$  injections of antiangiogenic

drugs, and  $5.4 \pm 2.8$  and  $3.6 \pm 2.2$  follow-up visits were performed, respectively. The highest improvement in VA was observed at 3 months of follow-up, followed by a decrease in the response that stabilized above baseline values until the end of the study. Patients who received an initial loading dose presented greater VA gains than those without. **CONCLUSIONS:** Our results suggest the need for a more standardized approach in the management and diagnosis of nvAMD receiving VEGF inhibitors. To achieve the visual outcomes reported in pivotal trials, an early diagnosis, proactive approach (more treating than follow-up visits), and a close monitoring might be the key to successfully manage nvAMD.

**Casaroli-Marano RP, Alforja S, Giralt J, Farah ME. Epimacular brachytherapy for wet AMD: current perspectives. CLIN OPHTHALMOL 2014 Aug 30;8:1661-70.**

Age-related macular degeneration (AMD) is considered the most common cause of blindness in the over-60 age group in developed countries. There are basically two forms of presentation: geographic (dry or atrophic) and wet (neovascular or exudative). Geographic atrophy accounts for approximately 85%-90% of ophthalmic frames and leads to a progressive degeneration of the retinal pigment epithelium and the photoreceptors. Wet AMD causes the highest percentage of central vision loss secondary to disease. This neovascular form involves an angiogenic process in which newly formed choroidal vessels invade the macular area. Today, intravitreal anti-angiogenic drugs attempt to block the angiogenic events and represent a major advance in the treatment of wet AMD. Currently, combination therapy for wet AMD includes different forms of radiation delivery. Epimacular brachytherapy (EMBT) seems to be a useful approach to be associated with current anti-vascular endothelial growth factor agents, presenting an acceptable efficacy and safety profile. However, at the present stage of research, the results of the clinical trials carried out to date are insufficient to justify extending routine use of EMBT for the treatment of wet AMD.

**Casaroli-Marano RP, Tabera J, Vilarrodona A, Trias E. Regulatory issues in cell-based therapy for clinical purposes. DEV OPHTHALMOL. 2014;53:189-200.**

Rapid development in the fields of cellular and molecular biology, biotechnology, and bioengineering medicine has brought new, highly innovative treatments and medicinal products, some of which contain viable cells and tissues associated with scaffolds and devices. These new cell-based therapy approaches in regenerative medicine have great potential for use in the treatment of a number of diseases that at present cannot be managed effectively. Given the unique challenges associated with the development of human cell-based medicinal products, great care is required in the development of procedures, practices, and regulation. In cell therapy, appropriate methodologies in the areas of production, reproducibility, maintenance, and delivery are essential for accurate definition and reliable assurance of the suitability and quality of the final products. Recently, the official European Community agencies (EMA) and the relevant authority in the USA (FDA) have made significant efforts to establish regulatory guidance for use in the application of the cell-based therapies for human patients. The guidelines surrounding cell-based therapy take into account the current legislation, but focus less on the heterogeneity and requirements of individual human cell-based products, including specific combination products and applications. When considering guidelines and regulation, a risk assessment approach is an effective method of identifying priority areas for the development of human cell-based medicinal products. Additionally, effective design and thorough validation of the manufacturing process in line with existing Good Manufacturing Practices (GMPs) and quality control regimes and a program that ensures the traceability and biovigilance of the final products are also all essential elements to consider.

**Mazoterias P, Bispo PJ, Höfling-Lima AL, Casaroli-Marano RP. DNA Extraction Methods for Panbacterial and Panfungal PCR Detection in Intraocular Fluids. CURR EYE RES 2014 Oct 6:1-10. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 1,710**



**PURPOSE:** Three different methods of DNA extraction from intraocular fluids were compared with subsequent detection for bacterial and fungal DNA by universal PCR amplification. **MATERIAL AND METHODS:** Three DNA extraction methods, from aqueous and vitreous humors, were evaluated to compare their relative efficiency. Bacterial (Gram positive and negative) and fungal strains were used in this study: *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans*. The quality, quantification, and detection limit for DNA extraction and PCR amplification were analyzed. Validation procedures for 13 aqueous humor and 14 vitreous samples, from 20 patients with clinically suspected endophthalmitis were carried out. **RESULTS:** The column-based extraction method was the most time-effective, achieving DNA detection limits  $\geq 102$  and 103 CFU/100  $\mu$ L for bacteria and fungi, respectively. PCR amplification detected 100 fg, 1 pg and 10 pg of genomic DNA of *E. coli*, *S. epidermidis* and *C. albicans* respectively. PCR detected 90.0% of the causative agents from 27 intraocular samples collected from 20 patients with clinically suspected endophthalmitis, while standard microbiological techniques could detect only 60.0%. The most frequently found organisms were *Streptococcus* spp. in 38.9% (n = 7) of patients and *Staphylococcus* spp. found in 22.2% (n = 4). **CONCLUSIONS:** The column-based extraction method for very small inocula in small volume samples (50-100  $\mu$ L) of aqueous and/or vitreous humors allowed PCR amplification in all samples with sufficient quality for subsequent sequencing and identification of the microorganism in the majority of them.

Pinazo-Durán MD, Gómez-Ulla F, Arias L, Araiz J, **Casaroli-Marano R**, Gallego-Pinazo R, García-Medina JJ, López-Gálvez MI, Manzanos L, Salas A, Zapata M, Diaz-Llopis M, García-Layana A. Do nutritional supplements have a role in age macular degeneration prevention? *J OPTHALMOL* 2014;2014:901686. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,368

**PURPOSE:** To review the proposed pathogenic mechanisms of age macular degeneration (AMD), as well as the role of antioxidants (AOX) and omega-3 fatty acids ( $\omega$  -3) supplements in AMD prevention. **MATERIALS AND METHODS:** Current knowledge on the cellular/molecular mechanisms of AMD and the epidemiologic/experimental studies on the effects of AOX and  $\omega$  -3 were addressed all together with the scientific evidence and the personal opinion of professionals involved in the Retina Group of the OFTARED (Spain). **RESULTS:** High dietary intakes of  $\omega$  -3 and macular pigments lutein/zeaxanthin are associated with lower risk of prevalence and incidence in AMD. The Age-Related Eye Disease study (AREDS) showed a beneficial effect of high doses of vitamins C, E, beta-carotene, and zinc/copper in reducing the rate of progression to advanced AMD in patients with intermediate AMD or with one-sided late AMD. The AREDS-2 study has shown that lutein and zeaxanthin may substitute beta-carotene because of its potential relationship with increased lung cancer incidence. **CONCLUSION:** Research has proved that elder people with poor diets, especially with low AOX and  $\omega$  -3 micronutrients intake and subsequently having low plasmatic levels, are more prone to developing AMD. Micronutrient supplementation enhances antioxidant defense and healthy eyes and might prevent/retard/modify AMD.

van Wijk MJ, Beele H, Brubaker SA, **Navarro A**, Wulff B, Warwick RM. Report of the clinical donor case workshop of the European Association of Tissue Banks Annual Congress 2013. *CELL TISSUE BANK* 2014 Dec 17. QUARTIL 3, DECIL 6, FACTOR D'IMPACTE 1,171

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 approaches taken to challenging donor selection and donation ethics, and it strengthens networking between tissue banking professionals. The workshops actively engage participants from a wide array of international expertise, in an informal, secure and enjoyable setting in which learning from peers and finding potential solutions for submitted cases are facilitated. This report reflects some of the discussion at the Donor Case Workshop during the EATB Annual Congress in Brussels in 2013. The presented cases demonstrate that the findings, their interpretation, the resulting actions

and preventive measures in the different tissue facilities are not always predictable. The varied responses from participants and lack of consensus corroborate this and clearly indicate that operating procedures do not comprehensively cover or prepare for all eventualities. For many of the issues raised there is no relevant information in the published literature. By publication of a summary of the discussions we hope to reach a wider audience, to provide information gathered at the workshop and to stimulate individuals and institutions to undertake further literature reviews or to undertake research in order to gather evidence concerning the discussed topics.

**Pelegrín L1, Casaroli-Marano R, Antón J, García de Vicuña MC, Molina-Prat N, Ignacio Aróstegui J, Yagüe J, Ríos J, Adán A. Predictive value of selected biomarkers, polymorphisms, and clinical features for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. OCUL IMMUNOL INFLAMM 2014 Jun;22(3):208-12. QUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR D'IMPACTE 1,082**

**PURPOSE:** Uveitis is the most common extra-articular manifestation of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and is associated with considerable morbidity. The aim of this study was to examine the risk factors associated with uveitis in oligoarticular JIA. **METHODS:** We conducted a chart review of 86 patients with oligoarticular JIA to assess if antinuclear antibody (ANA) status, gender, and age at JIA onset were associated with the development of uveitis. Biomarkers such as cytokine gene polymorphisms, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) level were also assessed. **RESULTS:** Twenty-seven patients exhibited oligoarticular JIA-associated uveitis. Only the ESR at arthritis onset and the patient's age at arthritis onset were related to uveitis development in our patient sample. **CONCLUSIONS:** An age-associated risk of uveitis was observed in children younger than 3 years at the time of JIA onset. ESR values at arthritis onset higher than 22mm/h were also related to uveitis development. **KEYWORDS:** Age of arthritis onset; chronic anterior uveitis; erythrocyte sedimentation rate; oligoarticular juvenile idiopathic arthritis; polymorphism

**Zarbin MA, Casaroli-Marano RP, Rosenfeld PJ. Age-related macular degeneration: clinical findings, histopathology and imaging techniques. DEV OPHTHALMOL 2014;53:1-32.**

Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of blindness among people over age 55 years in industrialized countries. Known major risk factors for AMD include: age >55 years, history of smoking, white race, and mutations in various components of the complement system. Early AMD is characterized by the presence of drusen and pigmentary abnormalities. Late AMD is associated with central visual loss and is characterized by the presence of choroidal neovascularization and/or geographic atrophy. Early AMD is associated with a number of biochemical abnormalities including oxidative damage to retinal pigment epithelium (RPE) cells, complement deposition in the RPE-Bruch's membrane-choriocapillaris complex, lipidization of Bruch's membrane, and extracellular matrix abnormalities (e.g. collagen crosslinking, advanced glycation end product formation). Antiangiogenic drugs block the vascular leakage associated with choroidal new vessels, thus reducing retinal edema and stabilizing or restoring vision. At this time, there are no proven effective treatments for the nonexudative complications of AMD. Modern ocular imaging technologies (including spectral domain and phase variance optical coherence tomography, short- and long-wavelength fundus autofluorescence, adaptive optics-scanning laser ophthalmoscopy, and near-infrared reflectance) enable one to follow changes in the RPE, photoreceptors, and choriocapillaris quantitatively as the disease progresses. In addition, one can quantitatively assess the volume of drusen and areas of atrophy. These data, when correlated with the known histopathology of AMD, may provide useful measures of treatment efficacy that are likely to be more sensitive and reproducible than conventional end points such as visual acuity and rate of enlargement of geographic atrophy. As a result, these imaging technologies may be valuable in assessing the effects of cell-based therapy for patients with AMD.

Alguns dels projectes realitzats al BST durant 2014 han estat finançats pel Ministeri d' Economia i Competitivitat i cofinançats pel Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER).

