

MEMORIA CIENTÍFICA DE INVESTIGACIÓN

BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS I 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



BANC DE SANG
I TEIXITS

ÍNDICE

1. BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS.....	4
1.1. ÓRGANOS DE GOBIERNO	4
1.1.1. Consejo de Administración	4
1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración.....	4
1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos	4
1.2. ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y DE GESTIÓN	5
1.2.1. Comité de Dirección.....	5
1.2.2. Comité de Centros Territoriales	5
1.3. ÓRGANOS ASESORES	5
1.3.1. Comité Científico Interno.....	5
1.3.2. Comité Científico Externo	6
1.4. UBICACIÓN	6
1.5. RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA	6
1.5.1. Personal investigador y técnico	6
1.5.2. Datos Económicos	7
1.5.3. Organización de la investigación en el BST	7
1.5.4. Proyectos de investigación.....	8
1.5.5. Tesis doctorales	9
1.5.6. Publicaciones	9
1.5.7. Patentes.....	10
1.6. DOCENCIA EN INVESTIGACIÓN	10
1.7. WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	11
2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BST.....	13
2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA.....	13
2.1.1. Programa 1: Proceso de la sangre y leche materna	13
2.1.2. Programa 2: Seguridad Transfusional	15
2.1.3. Programa 3: Aféresis terapéutica.....	19
2.1.4. Programa 4: Inmunohematología	22
2.1.5. Programa 5: Coagulopatías.....	24
2.2. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO E INMUNOTERAPIA	29
2.2.1. Programa 6: Biología molecular del trasplante	29
2.2.2. Programa 7: Trasplante de donantes y fuentes alternativas	31
2.3. TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA.....	38
2.3.1. Programa 8: Terapias avanzadas.....	38
2.3.2. Programa 9: Banco de Tejidos.....	44



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR GERENTE

Os presentamos la Memoria de Investigación del Banco de Sangre y Tejidos de 2015 en la que recogemos los proyectos más destacados en este segundo y último año de implementación del Plan Estratégico de I+D+i 2.013 a 2.015.

En esta memoria se encuentra el resultado de la investigación que hemos llevado a cabo en todos los programas definidos: proceso de la sangre y leche materna, seguridad transfusional, aféresis terapéutica, inmunohematología, coagulopatías, biología molecular del trasplante y trasplante de donantes y fuentes alternativas, terapias avanzadas y banco de tejidos.

A lo largo de 2015, vale la pena destacar la aportación a la investigación de cerca de 3 millones de euros por parte del Banco de Sangre y Tejidos, y cerca de un millón más conseguidos gracias a financiación externa. Estos recursos nos han permitido llevar a cabo 49 proyectos, la mitad en colaboración con otras entidades, y también nos han hecho posible ofrecer más publicaciones y con un mayor factor de impacto.

Iniciamos ahora una etapa en la que pretendemos dar impulso a nuevos proyectos en inmunoterapia y medicina regenerativa en los ámbitos de la sangre y los tejidos, manteniendo las líneas de investigación en inmunohematología y coagulopatías, entre otras. Esta etapa la liderará el Dr. Joan García, nuevo director científico del Banco de Sangre y Tejidos, y todo el equipo de profesionales continuaremos aportando y compartiendo conocimiento para conseguir terapias cada vez más eficaces.

Enric Argelagués Vidal



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR CIENTÍFICO

La memoria del año 2015 representa la culminación del Plan Estratégico de Investigación iniciado en 2013 por el Dr. Jordi Sierra y continuado por la Dra. Silvia Sauleda, mis predecesores. Les debemos el reconocimiento a su impulso, a los logros alcanzados y, como no, a la ilusión que transmitieron.

Globalmente, la I + D + i en el BST goza de buena salud y está en un momento de progresión remarcable. Prueba de ello son el número de proyectos activos y un mayor acceso a financiación que estoy seguro de que mejorará en las futuras convocatorias públicas.

El indicador más selectivo: el número de publicaciones y su factor de impacto ha evolucionado favorablemente, con un aumento de más del 65% de los dos parámetros, situándonos en cifras cercanas a las de 2010-12, cuando aún contábamos con la producción científica del LIRAD.

Todos los programas de investigación han contribuido este resultado, además, de haber participado en más de 50 proyectos en colaboración con servicios hospitalarios y empresas del sector, movilizando a 45 profesionales muchos de ellos compartiendo tareas asistenciales.

Por último, destacar las tareas educativas realizadas a través de la Cátedra de Medicina Transfusional Celular y Tisular donde los profesionales del BST imparten masters oficiales nacionales e internacionales para médicos, graduados en ciencias de la salud y enfermeras, donde ya se contamos por cientos los alumnos certificados.

Este año iniciamos otra singladura donde, de nuevo, la autoexigencia y la búsqueda de soluciones a las enfermedades que impactan en nuestra sociedad, serán el nexo de unión de todos los profesionales del BST.

Joan Garcia Lopez

1. BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

El Banco de Sangre y Tejidos es la empresa pública del Departamento de Salud que tiene por misión garantizar el abastecimiento de sangre suficiente y de calidad para toda la ciudadanía de Cataluña. El BST gestiona y administra la donación, la transfusión y el análisis de la sangre y del plasma sanguíneo. También actúa como centro de obtención y procesamiento de tejidos y cordón umbilical y desarrolla otras líneas de actuación como centro especializado en inmunobiología, análisis molecular, terapia celular y medicina regenerativa.

- Es el ente vertebrador del sistema hemoterápico de Cataluña
- La actividad del BST se extiende a todos los centros públicos y privados de Cataluña y a otros del Estado, prestando un servicio de proximidad al donante y al cliente.
- Pretende ser un centro de primer nivel en la gestión, la innovación y la investigación hemoterápica y tisular

El BST participa en proyectos de investigación propios o en colaboración con todos los centros del Instituto Catalán de la Salud, con gran parte de los de la Red Hospitalaria de Utilización Pública, con las Universidades Catalanas y también promueve alianzas estratégicas con centros investigadores y con la industria.

1.1.ÓRGANOS DE GOBIERNO

Los órganos de gobierno del Banco de Sangre y Tejidos son el Consejo de Administración, sus Comisiones y el Comité Estratégico de Tejidos.

1.1.1. Consejo de Administración

Presidente: Manel Peiró Posadas

Vicepresidente: Carles Constante Beitia

Secretario: Josep Ramon Arisa Clusella

Vocales: Francesc Brosa Llinares, Enric Contreras Barbeta, Francesc Gòdia Casablanques, 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 y Maria Antònia Viedma Martí.

1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración

Económica y de Auditoria: Teresa Ribas Algueró, Francesc Brosa Llinares, Carmen Garcia Jarque y Emili Sullà Pascual

Innovación e Investigación: Francesc Gòdia Casablanques, José J. Navas Palacios y Miquel Rullant Bañeras

Desarrollo Corporativo: Roberto Gili Palacios, Roser Vallès Navarro, José J. Navas Palacios, Miquel Rullant Bañeras y Santiago Suso Vergara

1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos

Presidente: Josep Maria Campistol Plana

Miembros: Santiago Suso Vergara, Maria Antònia Viedma Martí y Francesc Gòdia Casablanques

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

1.2.ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y DE GESTIÓN

1.2.1. Comité de Dirección

Director Gerente: Enric Argelagués Vidal
Directora Adjunta: Isabel López Asión
Directora de Personas y Valores: Esther Solà Sapllana
Directora de Comunicación: Aurora Masip Treig
Director de Servicios Generales: Joan Ovejo Cortes
Director de la División de la Sangre: Lluís Puig Rovira
Directora de Marketing: Elena Hernandez Ruiz de Salazar
Director de Tecnologías Información y Comunicación: Albert Herrero Espinet
Coordinador de Centros Territoriales: Enric Contreras Barbeta

1.2.2. Comité de Centros Territoriales

Director Gerente: Enric Argelagués Vidal
Directora Adjunta: Isabel López Asión
Coordinador de Divisiones Lluís Puig Rovira
Director de la División de Inmunohematología: Eduardo Muñoz Díaz
Barcelona. Valle de Hebrón y Clínico: Dolors Castellà Cahíz
Barcelona. Sant Pau: Alba Bosch Llobet
Badalona. Germans Trias i Pujol: Joan Ramon Grífols Ronda
L'Hospitalet. Bellvitge: Lluís Massuet Bosch
Manresa. Fundació Althaia / Terrassa. Mutua de Terrassa: Ramon Salinas Argente
Girona. Dr. Josep Trueta: Joan Profitós Tuset
Lleida. Arnau de Vilanova: Juan Manuel Sánchez Villegas
Tarragona. Joan XXIII/Tortosa. Verge de la Cinta/Reus. Sant Joan: Enric Contreras Barbeta

1.3.ÓRGANOS ASESORES

1.3.1. Comité Científico Interno

El Comité Científico Interno es el órgano consultivo encargado de velar por la realización de todas aquellas tareas que estén vinculadas con el fomento y desarrollo de la I+D+i en la organización.

Entre las tareas que este comité ha de realizar destacan:

- Revisa la Política de I+D+i y asegura su difusión y conocimiento.
- Coordina el despliegue del Plan Estratégico de Investigación (PEI) y evalúa el grado de consecución.
- Asegura que se cumplan los objetivos anuales de I+D+i.
- Lidera las actividades asociadas al observatorio tecnológico (vigilancia, prospectiva, análisis, etc.).
- Revisa periódicamente la producción científica, los aspectos económicos y el personal del área de investigación.
- Participa, como unidad responsable de los programas, de las actividades de investigación y evalúa el avance de los proyectos (anticipando desviaciones y problemas).
- Revisa la sistemática del proceso para la mejora continua.

Composición:

- Director Científico

- Coordinadores de los programas de I+D+i: Lluís Puig Rovira, Sílvia Sauleda Oliveras, Enric Contreras Barbeta, Eduard Muñoz Díaz, Francisco Vidal Pérez, José Luis Caro Oleas, Sergi Querol Giner, Joan Garcia López i Arnau Pla Calvet
- Miembros del área corporativa de proyectos.
- Cuando sea necesario: Responsables de las Direcciones Corporativas de Tecnologías de la Información, Servicios Generales, Márquetin y Comunicación.

1.3.2. Comité Científico Externo

El nuevo PEI ha reinstaurado un Comité Científico Externo. Entre las tareas que este comité debería realizar destacan:

- Evalúa anualmente la actividad de I+D+i que se desarrolla en el BST.
- Da opinión y aporta sugerencias sobre la adecuación y el seguimiento del PEI.
- Hace recomendaciones sobre las líneas y programas de investigación (impulsar, auditar, redirigir...).
- Da orientación sobre como aumentar los recursos externos para la investigación y sobre posibles alianzas a establecer.
- Realiza funciones de observatorio tecnológico externo.

Composición:

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

1.4. UBICACIÓN

La sede corporativa del Banco de Sangre y Tejidos está situada en la confluencia entre el Paseo Taulat y la calle Lope De Vega, en el distrito tecnológico 22@ de Barcelona. Desde esta sede, se centralizan las diversas líneas de actividad y buena parte de los 600 profesionales de la organización. El BST dispone también de sedes en los principales hospitales de Cataluña. La sede corporativa del BST sigue criterios de máxima eficiencia.

1.5. RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

1.5.1. Personal investigador y técnico

	Número	EDP
Investigadores principales	16	4,10
Facultativos sénior	7	6,40
Facultativos junior	11	8,40
Personal de soporte	11	10,20
TOTAL	45	29,10

1.5.2. Datos Económicos

Desglose de ingresos de investigación del BST en 2015	Euros
Proyectos financiados por agencias públicas	188.284
Convenios con la industria	670.687
Fondos propios	2.860.514
TOTAL	3.719.485

1.5.3. Organización de la investigación en el BST

El Plan Estratégico de I+D+i 2013-2015 definía 9 Programas de Investigación que en 2015 fueron re-estructurados de la siguiente forma:

Diagnóstico, medicina transfusional y hemostasis	Trasplante Hematopoyético e Inmunoterapia	Terapia reparadora e inmomoduladora
PR1 Proceso de la sangre	PR6 Biología molecular del trasplante	PR8 Terapias avanzadas
PR2 Seguridad Trasfusional	PR7 Trasplante de donantes y fuentes alternativas	PR9 Banco de Tejidos
PR3 Aféresis terapéuticas		
PR4 Inmunohematología		
PR5 Coagulopatías		

1.5.4. Proyectos de investigación

PROYECTOS ACTIVOS DURANTE 2015		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COLABORACIÓN
AGENCIAS PÚBLICAS		
Comisión Europea	2	1
Instituto de Salud Carlos III	3	4
Ministerio de Economía y Competitividad, MINECO	1	
Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad		7
ONT	1	
Marató TV3	3	1
Ministerio Ciencia Tecnología e Innovación de Brasil	1	
Universidad de Estrasburgo y BST		1
CONVENIOS CON LA INDUSTRIA		
Argos		1
Baxter	1	
Erytech Pharma		1
Gamida		1
Grífols, S.A.	2	2
Pfizer	1	
Progenika	1	
Roche		1
Sanofi		1
Sotio		1
Therakos		1
FONDOS PROPIOS	10	
TOTAL		49

1.5.5. Tesis doctorales

El número de tesis doctorales leídas en 2015 por investigadores del BST o dirigidas por investigadores del BST ha sido de 2.

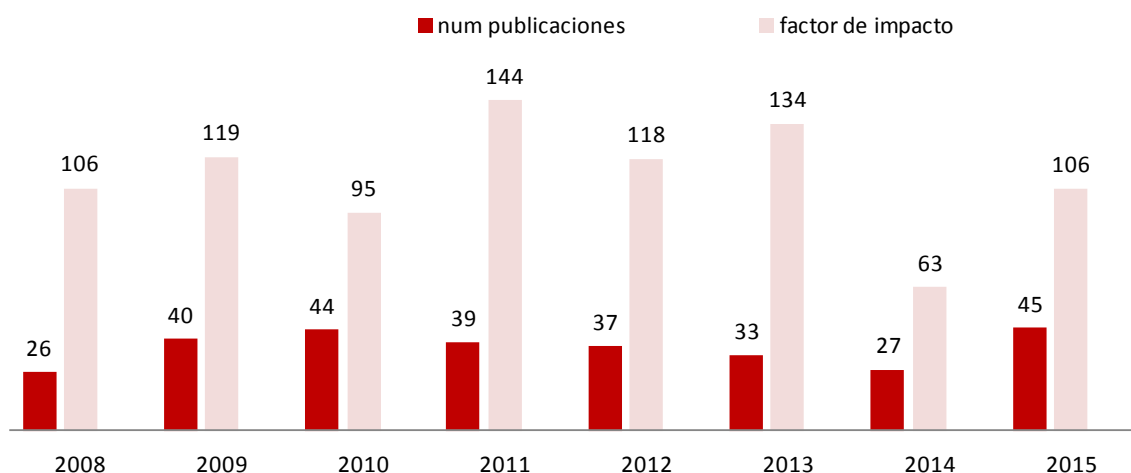
Doctorando	Título de la tesis	Directores	Departamento	Calificación
Laia Ferré	Alergología en red: un nuevo modelo de asistencia para especialidades médica	Ramon Salinas	UIC	Excelente cum laude
Marga Codinach	Reparación prenatal del Mielomeningocele mediante células mesenquimales estromales de líquido amniótico en un modelo ovino	César Fontecha y Joaquim Vives	UAB	Excelente cum laude

1.5.6. Publicaciones

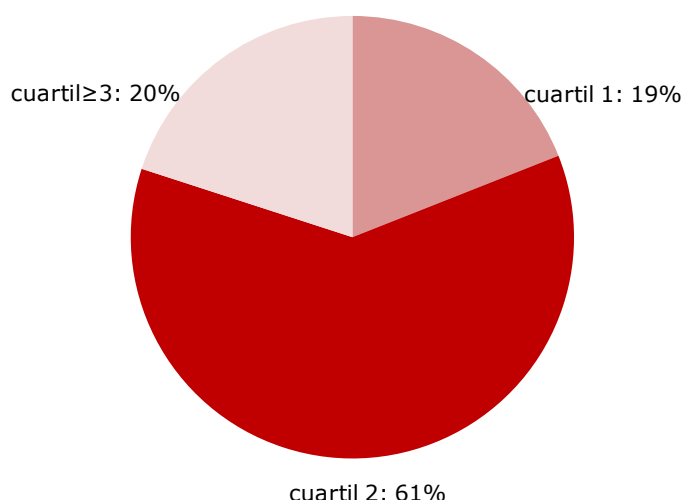
El número de publicaciones en revistas científicas de los investigadores del BST en 2015 ha sido de 45 con un factor de impacto de 106.

Para calcular el factor de impacto del 2015 se ha utilizado el Journal Citation Reports (JCR) del año 2013. Para su cálculo se han incluido artículos originales, revisiones y editoriales. Se han excluido las comunicaciones a congresos.

Evolución de la producción científica del BST en los últimos 8 años:



Publicaciones BST 2015



1.5.7. Patentes

Actualmente el BST tiene 8 patentes en diferentes estadios de tramitación. Siete de ellas están concedidas en España y 3 están concedidas o en trámite en el extranjero.

1.6.DOCENCIA EN INVESTIGACIÓN

El elemento central de la docencia del BST es el máster de Medicina Transfusional y Terapia Celular, organizado a través de la UAB con el apoyo de la Fundación Doctor Robert. Aunque este máster no está orientado a la investigación, algunos de los estudiantes se interesan en realizar su tesis doctoral. El máster, que empezó en 2003, ha mejorado en formato y en internacionalización. Tiene por objetivo la formación especializada en todos los procesos que se desarrollan en un banco de sangre (donación, procesamiento, transfusión, inmunohematología, gestión y acreditación) y en un banco de tejidos con un programa de terapia celular amplio. En 2012 también ha empezado el Máster para enfermería en transfusión sanguínea y terapia celular y tisular.

El BST participa en la formación de profesionales que hacen los proyectos de tesinas y tesis doctorales. También colabora en la formación de los distintos grados (Enfermería, Medicina, Biología, Pedagogía, Economía y Farmacia) con convenios con la UB, UAB, UPF, UPC, UIC y URV.

El BST colabora en la formación de ciclos formativos de grado superior y medio (técnico de laboratorio, administrativos, informáticos, audiovisuales, protocolo y máquetin) con convenios con diferentes institutos de educación secundaria.

El BST organiza estancias de formación para diversos profesionales mediante convenios de colaboración con la mayoría de países iberoamericanos (Argentina, Uruguay, Colombia, México...) y con otros países europeos como el Reino Unido, Portugal, Suecia, Italia, etc.

El BST tiene la acreditación como Unidad Docente (BOE Real Decreto 495/2010 de 30 de abril) desde octubre del 2010, con la responsabilidad de la formación de los residentes de hematología y hemoterapia de Cataluña.

Otros programas relacionados

Cátedra de Medicina Transfusional y Terapia Celular y Tisular

La Universidad Autónoma de Barcelona, el Banco de Sangre y Tejidos y la Fundación Doctor Robert, crearon en el año 2008 la Cátedra de Medicina Transfusional y Terapia Celular y Tisular (CMT3).

La misión de la Cátedra es impulsar, contribuir y consolidar la formación, la investigación y la consultoría en el área de la Medicina Transfusional y Terapia Celular y Tisular, potenciando la colaboración entre investigadores y docentes del ámbito biomédico, sanitario y asistencial.

Desde su creación, la CMT3 ha liderado un proyecto europeo incluido dentro del Subprograma Erasmus de "Education, Audiovisual & Culture Executive Agency". También ha participado en el proyecto Eurocord-ED, dentro del subprograma Leonardo da Vinci.

Por otro lado, en cuanto a formación de postgrado, se ha finalizado la primera edición de EMTACT (European Master in Transfusion Medicine and Advanced Cell Therapies) y la primera edición del "Máster para enfermería en transfusión sanguínea y terapia celular y tisular". Se ha iniciado con éxito la primera edición del "Master's degree in transfusion medicine and advanced cell therapies" y la segunda edición del "Máster para enfermería en transfusión sanguínea y terapia celular y tisular".

Proyecto DoHeCa, Donor Health Care

A finales de 2013 empezó el proyecto DoHeCa financiado por la Comisión Europea (expediente: 538986-LLP-1-2013-1-ERASMUS-EQR) liderado por el Banco de Sangre Holandés Sanquin. Este proyecto, de 3 años de duración, pretende implementar un Máster Europeo en Donación, Transfusión y Trasplante de Sangre, Células, Tejidos y Órganos. Nuestro Banco de Tejidos es uno de los 15 partners de este proyecto en el que participan prestigiosas universidades, hospitales y bancos de sangre y tejidos de 8 países de la Unión Europea.

1.7.WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

El Banco de Sangre y Tejidos dispone de dos páginas web: www.bancsang.net y www.donarsang.gencat.cat. Ambas tienen versiones en catalán, castellano e inglés.

www.bancsang.net contiene información de toda la organización. Los contenidos se estructuran en seis grandes bloques temáticos (información corporativa, donantes, receptores, profesionales, R+D+i, docencia).

La página se actualiza periódicamente con noticias y dispone de un aplicativo que permite gestionar pedidos on-line. Incorpora documentación en pdf y vídeos

www.donarsang.gencat.cat es una web dirigida a donantes y potenciales donantes y tiene como objetivo divulgar la donación como un acto altruista, de compromiso cívico y de participación ciudadana.

Ofrece información sobre la necesidad de donar sangre, los usos y el estado de las reservas. Además permite buscar por población y por código postal las próximas

campanyes mòviles de donació. Tambien incorpora una secció de notícies sobre la donació de sang.

En el àrea privada de esta web, el donante puede modificar sus datos de contacto, consultar el histórico de donaciones y su grupo sanguíneo.

2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BST

2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA

2.1.1. Programa 1: Proceso de la sangre y leche materna



En este programa se incluyen los proyectos que tienen como finalidad la mejora de la donación de la sangre, de la producción de componentes sanguíneos y de su aplicación en transfusión y en otras formas de aplicación.

RESPONSABLE

Lluís Puig Rovira

INVESTIGADORES

Alba Bosch Llobet
Joan Ramon Grífols Ronda
Gemma Valeta Juan

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Gemma Valeta Juan

Cribado toxicológico de drogas de abuso en leche de donante en un Banco de leche materna.

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2011 hasta el 2016

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

Estudio comparativo de la pasteurización HTST frente la Holder en un Banco de Leche Humana: parámetros microbiológicos, nutricionales, bioquímicos e inmunológicos.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

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

Ensayo controlado de fase IIb multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la eficacia y la tolerancia de GRASPA (L-asparaginasa encapsulada en glóbulos rojos) más citarabina de baja dosis, comparada con citarabina de baja dosis sola, en el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda mayores de 65 años no aptos para quimioterapia intensiva.

Entidad financiadora: ERYTECH Pharma

Nº de expediente: GRASPA-AML2012-01

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

PUBLICACIONES

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

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

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

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

Cryoprecipitate is a plasma derivative rich in fibrinogen and other procoagulant factors. It has been successfully used for decades in the treatment of the coagulopathy of trauma patients, cardiovascular surgery, liver failure and disseminated intravascular coagulation. Although cryoprecipitate is routinely used in many western countries, most of the Spanish regional blood banks stopped its production in the late 1990's. Moreover, in recent years there is a movement to replace cryoprecipitate with manufactured fibrinogen concentrate. As a consequence, many of the younger anaesthesiologists did not have any direct experience with cryoprecipitate. This article aims to describe the characteristics of cryoprecipitate since it is a different product from manufactured fibrinogen concentrate, with its own specific indications that deserve to be further studied in clinical trials.

2.1.2. Programa 2: Seguridad Transfusional



El Laboratorio de Seguridad Transfusional (LST) está formado por la Unidad Asistencial y la Unidad de I+D+i en agentes transmisibles. La actividad de I+D+i del LST se divide en las siguientes líneas principales:

- A. Hepatitis virales (HBV, HCV y HEV) y coinfección con VIH
- B. Investigación epidemiológica y desarrollo de nuevas herramientas de detección de agentes infecciosos emergentes (enfermedad de Chagas, HTLV-I/II, virus de Chikungunya, malaria, XMRV)

El objetivo último de estas líneas es mejorar el conocimiento fisiopatológico, epidemiológico y de detección de agentes infecciosos relevantes para la seguridad de los productos sanguíneos, la sangre de cordón y los tejidos.

En este sentido, cabe destacar la actividad desarrollada para mejorar el conocimiento de la presencia de patógenos procedentes de otros países entre la población catalana de referencia del BST. En este ámbito uno de los trabajos más relevantes de 2015 ha sido el proyecto *Prevalencia de los marcadores de Hepatitis E en los donantes de sangre de Cataluña*. Los estudios realizados en esta dirección tienen por objetivo planificar y establecer estrategias para garantizar la seguridad de los productos sanguíneos basándose en la selección correcta de los donantes de sangre y en la aplicación de test diagnósticos. Hay que tener en cuenta que el BST es el único centro que distribuye productos sanguíneos en Cataluña y es su responsabilidad directa mantener y potenciar la investigación en estas líneas.

RESPONSABLE

Sílvia Sauleda Oliveras

INVESTIGADORES

Marta Bes Maijo
Natàlia Casamitjana Ponces
Maria Piron

PERSONAL DE SOPORTE

Mireia Parés Guerrero
Angeles Rico Blázquez

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Maria Piron

Desarrollo de protocolos real time PCRs (ZIKA, Dengue, Chikungunya, HTLV-I, HTLV-II, etc.) como herramientas de cribado o análisis suplementarios de patógenos infecciosos emergentes y estudio de campo de patógenos emergentes en viajeros de riesgo y donantes inmigrantes.

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2009 hasta el 2016

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

Recogida prospectiva de muestras de sangre para evaluar nuevos marcadores diagnósticos del cáncer de hígado

Entidad financiadora: Roche

Duración: desde 2015 hasta el 2016

PUBLICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

Petrik J, Lozano M, Seed CR, Faddy HM, Keller AJ, Prado Scuracchio PS, Wendel S, Andonov A, Fearon M, Delage G, Zhang J, Shih JW, Gallian P, Djoudi R, Tiberghien P, Izopet J, Dreier J, Vollmer T, Knabbe C, Aggarwal R, Goel A, Ciccaglione AR, Matsubayashi K, Satake M, Tadokoro K, Jeong SH, Zaaier HL, Zhiburt E, Chay J, Teo D, Chua SS, **Piron M**, **Sauleda S**, Echevarría JM, Dalton H, Stramer SL. Hepatitis E. VOX SANG 2015, Jul 21. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 3,303

Piron M, Plasencia A, Fleta-Soriano E, Martinez A, Martinez JP, Torner N, **Sauleda S**, Meyerhans A, Escalé J, Trilla A, Pumarola T, Martinez MJ. Low Seroprevalence of West Nile Virus in Blood Donors from Catalonia, Spain. VECTOR BORNE ZOONOTIC DIS 2015 Nov 18. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 2,531

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

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

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

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

2.1.3. Programa 3: Aféresis terapèutica



Las aféresis terapéuticas son procedimientos que consisten en el procesamiento externo de la sangre mediante un separador celular con el objetivo de eliminar un componente sanguíneo que está causando una enfermedad, con el retorno del resto de componentes al organismo.

El componente sanguíneo eliminado puede ser celular (citoaféresis) o plasmático (recambio plasmático o plasmaféresis selectiva).

Aunque hay algunas patologías en las que las aféresis terapéuticas constituyen el tratamiento de primera línea, puesto que representan la mejor opción para los pacientes, generalmente constituyen opciones de segunda línea o son procedimientos coadyuvantes a otras terapias. Pero el peso global de este tratamiento está aumentando en los últimos años, especialmente de la mano de estudios que incrementan la evidencia científica que apoya a este tipo de procedimientos.

RESPONSABLE

Enric Contreras Barbeta

INVESTIGADORES

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

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

Ensayo clínico fase 3 randomizado de inmunoterapia con células dendríticas autólogas (AGS 003) más un tratamiento estándar en el carcinoma renal avanzado

Entidad financiadora: Argos Therapeutics

Nº de expediente: 2012-000871-17

Duración: desde el 2013 hasta el 2016

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

Estudio controlado y aleatorizado de terapia con fotoaféresis extracorpórea (FEC) con UVAEXTM en pacientes con enfermedad de injerto contra el huésped crónica (EICHc) moderada a severa

Entidad financiadora: Therakos Inc

Nº de expediente: 10-005, 2010-022780-35

Duración: desde el 2012 hasta el 2015

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

Estudio multicéntrico, randomizado, controlado para evaluar la eficacia y la seguridad del recambio plasmático corto seguido por plasmaféresis largas con infusión de albúmina humana combinada con inmunoglobulina endovenosa en pacientes con Alzheimer leve-moderado

Entidad financiadora: Grífol

Nº de expediente: IG1002

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

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

Estudio piloto sobre los efectos del recambio plasmático en la disfunción motora y la función cognitiva en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica

Entidad financiadora: Grífol

Nº de expediente: IG1309

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

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

Ensayo clínico fase I de vacunas con péptidos personalizados y activados más inmunomoduladores en pacientes con glioblastoma de diagnóstico reciente concurrente con terapia de mantenimiento de primera línea con temozolomida.

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: 2013-002801-71

Duración: desde el 2015 hasta el 2016

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

Estudio Fase III Aleatorizado, Doble Ciego, Multicéntrico, en Grupos Paralelos, Para Evaluar la Eficacia y Seguridad de DCVAC/PCa Frente a Placebo en Hombres con Cáncer de Próstata Metastásico Resistente a la Castración Elegibles para Primera Línea de Quimioterapia

Entidad financiadora: Sotio

Nº de expediente: 2012-002814-38

Duración: desde el 2015 hasta el 2016

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

Estudio piloto de la infusión de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar anti-CD19 en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractario a tratamiento

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: ICI14/00224

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

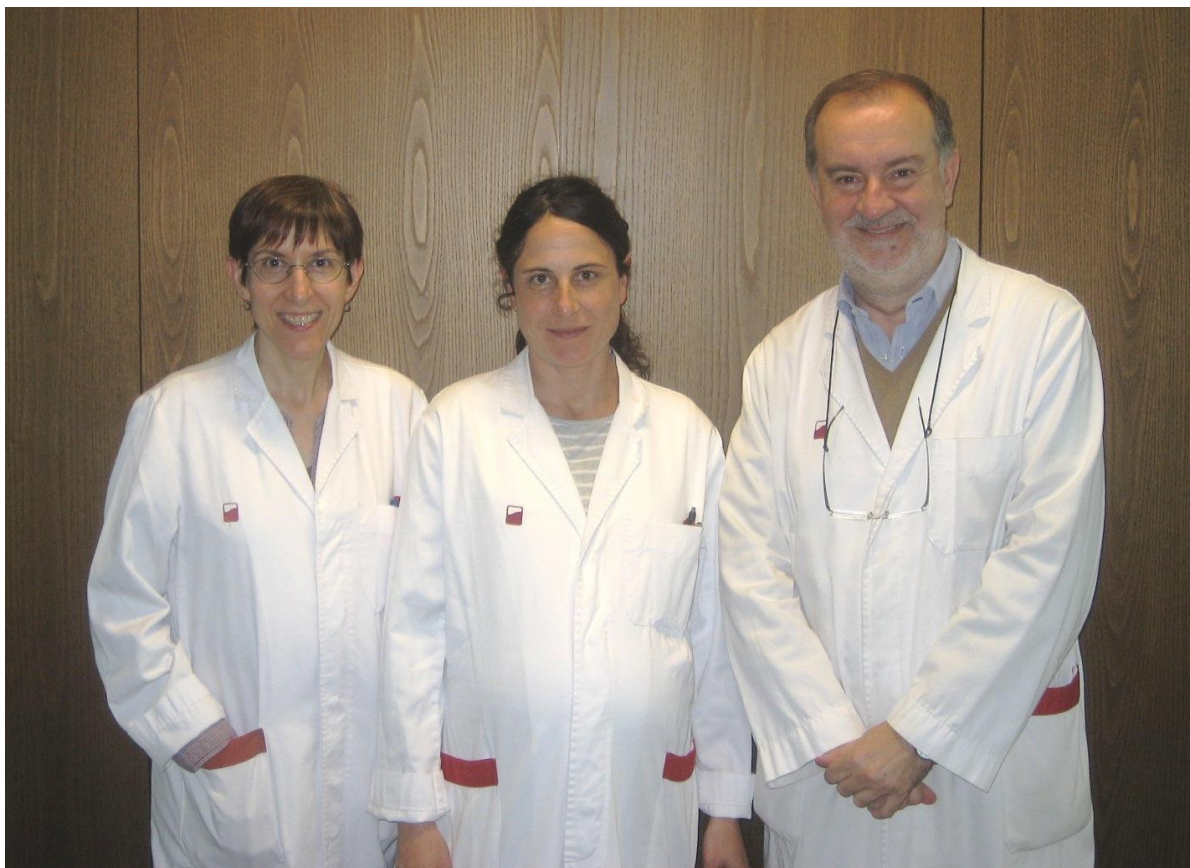
PUBLICACIONES

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

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

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

2.1.4. Programa 4: Inmunohematología



El laboratorio de Inmunohematología es un referente nacional e internacional en el diagnóstico de las citopenias inmunes y en la tipificación y caracterización de los grupos sanguíneos.

RESPONSABLE

Eduardo Muñiz Díaz

INVESTIGADORES

Cecilia González Santesteban

Núria Nogués Gálvez

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

Expresión del antígeno recombinante Miltemberger III o GP Mur.

Entidad financiadora: Diagnòstic Grífols

Duración: desde el 2013 hasta el 2016

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

BLOOD NGS: Producto para el tipado completo de los sistemas ABO y RH

Entidad financiadora: Progenika

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

PUBLICACIONES

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

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

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

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

2.1.5. Programa 5: Coagulopatías



El programa de investigación en coagulopatías congénitas del Banco de Sangre y Tejidos tiene un carácter dual desde su fundación en 1998: apoyo al diagnóstico de los trastornos congénitos de la coagulación y otras enfermedades hereditarias; la investigación y el desarrollo de nuevas perspectivas en el campo del diagnóstico y la terapéutica. Una parte importante de los objetivos actuales son la innovación en herramientas tecnológicas y su traslado al laboratorio de rutina.

Las líneas principales se centran en el estudio de las enfermedades o defectos hereditarios de la sangre de gran relevancia clínica, económica y social como son la hemofilia o la enfermedad de von Willebrand, aunque también en otros aspectos derivados de éstas y otras coagulopatías. Detalladamente, los objetivos de investigación de la unidad se desglosan en:

- A. Identificación de las mutaciones responsables de hemofilia A y B en la población española.
- B. Aplicaciones en la orientación terapéutica, consejo genético, diagnóstico prenatal y preimplantacional.
- C. Diagnóstico molecular de la enfermedad von Willebrand: estudio de la relación genotipo-fenotipo y aplicación al diagnóstico clínico.
- D. Establecimiento de protocolos y estudio genético de los trastornos hemorrágicos monogénicos muy raros: déficit de FXI, déficit de FXIII, déficit combinado de FV y FVIII, déficit de FVII, trombostenia de Glanzmann, etc.
- E. Obtención y uso de células madre con pluripotencia inducida específicas de paciente para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la hemofilia.
- F. Estudios en profundidad de los acontecimientos moleculares encontrados en algunos individuos afectados y la relación genotipo-fenotipo constituyendo el área más básica de los objetivos del equipo.

- G.** Estudios epidemiológicos clínicos dirigidos a la identificación exhaustiva de las características clínicas de los enfermos con coagulopatías congénitas y su respuesta a diferentes opciones terapéuticas. Estos estudios a menudo comportan la creación de registros de diferentes tipos.

Hay que destacar que los estudios epidemiológicos tienen su reflejo en la web Hemobase (<http://www.hemobase.com>), dedicada a la hemofilia y enfermedad de von Willebrand, incluye el primer registro de mutaciones caracterizadas de pacientes con hemofilia en la población española. Es un registro dinámico, con actualizaciones permanentes. Incluye datos generales sobre la hemofilia, la clasificación, características clínicas y las dificultades de diagnóstico, así como las características bioquímicas y moleculares de los genes. Hemobase es reconocida por el NCBI y Orphanet como base de datos de mutaciones específica para los locus del FVIII, FIX y VWF.

La actividad de investigación está ligada al compromiso con la Unidad de Hemofilia del Hospital Vall d'Hebron (centro de referencia para coagulopatías congénitas en Cataluña) en el desarrollo de protocolos moleculares aplicables al consejo genético y diagnóstico prenatal. La Unidad de Hemofilia ofrece atención sanitaria especializada a los enfermos con coagulopatías congénitas hemorrágicas como la hemofilia, la enfermedad de von Willebrand, trombopatías y otros déficits de factores de la coagulación. Las coagulopatías congénitas y especialmente la hemofilia son enfermedades complejas y poco frecuentes. Para conseguir un tratamiento eficaz es necesario un programa de tratamiento integral. La Unidad de Hemofilia cuenta con un equipo multidisciplinar experimentado, que desarrolla una atención integral del paciente, lleva a cabo un control diario de la calidad asistencial mediante sesiones clínicas y se ha convertido en un centro de referencia de las coagulopatías congénitas a nivel estatal e internacional. Igualmente destacable es la participación de la unidad en numerosos estudios multicéntricos e internacionales (ITI, RUEDEN, HIGS y EUHASS).

RESPONSABLE

Francisco Vidal Pérez

INVESTIGADORES

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

PERSONAL DE SOPORTE

Natàlia Comes Fernandez
Lorena Ramírez Orihuela

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Uso de células madre pluripotentes inducidas específicas del paciente para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la hemofilia A.

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: PI11/03029

Duración: desde el 2012 hasta el 2015

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Aplicación de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva al diagnóstico molecular de las coagulopatías congénitas.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI12/01494

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Diseño y desarrollo de un protocolo para la tipificación HLA de muy alta resolución mediante tecnología de secuenciación de nueva generación

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2012 hasta el 2015

Investigador principal: Rafael Parra López

Desarrollo de una plataforma de alto rendimiento eficiente para la hemofilia A. Screening de fármacos y corrección de genes utilizando células madre pluripotentes inducidas específicas del paciente

Entidad financiadora: Pfizer

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Perfil clínico y molecular de los pacientes con enfermedad de von Willebrand (PCM-EVW-ES): Registro español

Entidad financiadora: Baxter

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

PUBLICACIONES

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

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

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

for a new diagnostic paradigm. THROMB HAEMOST 2015 Aug 6;114(6). CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 5,760.

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

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

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

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

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

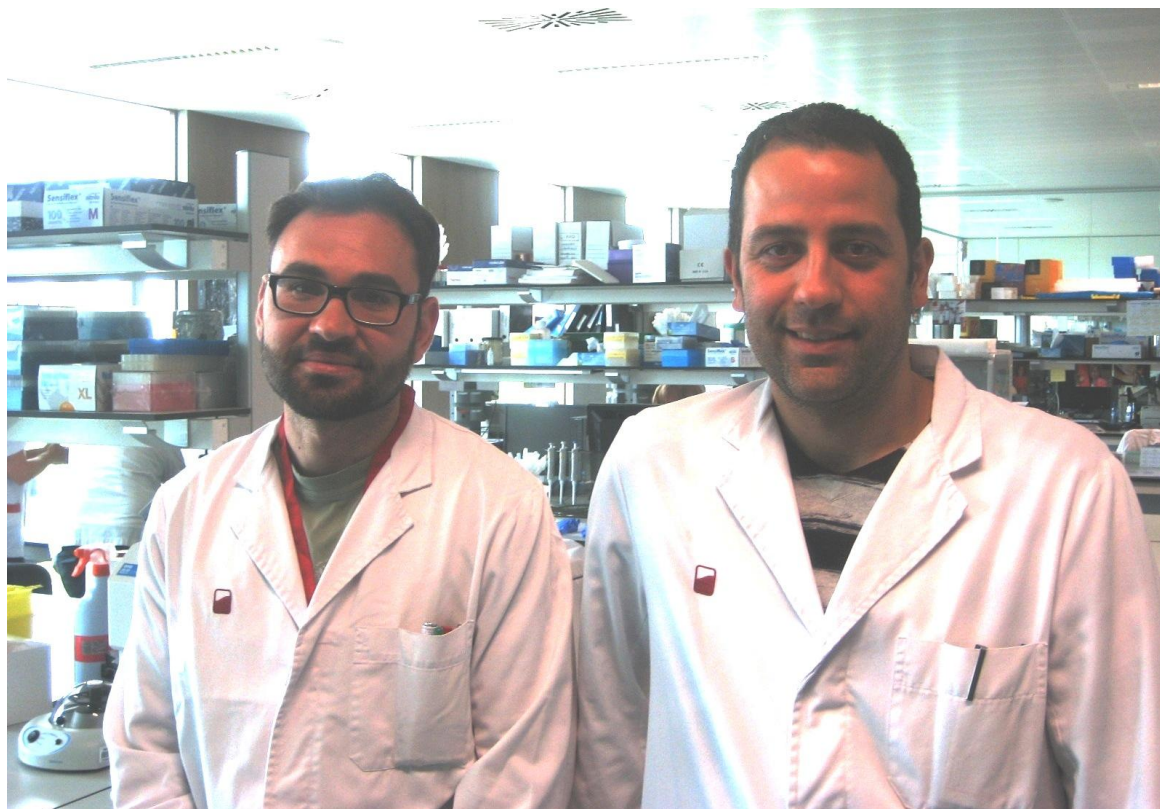
Although 8% of reported FVIII gene (F8) mutations responsible for haemophilia A (HA) affect mRNA processing, very few have been fully characterized at the mRNA level and/or systematically predicted their biological consequences by in silico analysis. This study is aimed to elucidate the effect of potential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

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

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

2.2. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO E INMUNOTERAPIA

2.2.1. Programa 6: Biología molecular del trasplante



Las líneas fundamentales de investigación son:

- A. Inmunología clínica
- B. Desarrollo tecnológico

Nuestros profesionales tienen obligaciones asistenciales, docentes e investigadoras en el área de la Inmunología e Inmunogenética.

Nuestro laboratorio participa de manera activa en diferentes proyectos de investigación con los grupos clínicos de los hospitales a los que da soporte, así como con el banco de sangre de cordón del BST. Todos estos estudios se agrupan en el apartado de Inmunología Clínica.

Además cabe destacar el desarrollo de protocolos propios de tipificación HLA, especialmente en aplicaciones para el diagnóstico de enfermedades de carácter autoinmune, que se ha llevado a cabo en los últimos años. Algunos de estos protocolos patentados ya han llegado a la fase de comercialización en colaboración con una empresa externa. Actualmente el desarrollo se ha orientado hacia la utilización de nuevas tecnologías como la secuenciación de nueva generación en la tipificación HLA de alta resolución. Estos ejemplos demuestran nuestra capacidad de recorrer todo el camino que va desde el estudio de mecanismos básicos y generación de conocimiento, hasta la aplicación de los resultados en el propio laboratorio y su extensión a una aplicación comercial.

RESPONSABLE

José Luis Caro Oleas

INVESTIGADORES

Francesc Rudilla Salvador

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

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

Estudio de los haplotipos HLA-DR/DQ en las formas esporádicas y familiares de MG autoinmune. Análisis de su función como factor genético de susceptibilidad y modificante del fenotipo

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI13-01272

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

2.2.2. Programa 7: Trasplante de donantes y fuentes alternativas



Las células progenitoras hemopoyéticas se utilizan en clínica para reconstituir la función de la médula ósea. Estas células se pueden obtener a partir de la médula ósea o la sangre periférica movilizada de un adulto, pero también de la sangre de cordón umbilical después del parto. La administración de estas células a un enfermo le regenera las funciones hemopoyética e inmune, contribuyendo a salvar muchas vidas de pacientes afectados de cánceres o de insuficiencias medulares ya sean adquiridas o genéticas. La misión del área de procesamiento de células del Banco de Sangre y Tejidos es transformar los productos hemopoyéticos recogidos para producir un producto terapéutico con las cualidades esperadas: seguro y funcional. Disponer de un tejido hemopoyético de alta calidad es un factor esencial para el trasplante, y por lo tanto, investigar en su mejora contribuirá al éxito de la terapia.

Para llevarlo a cabo, en los laboratorios del BST, se han desarrollado técnicas de reducción de volumen, selección celular, criopreservación, almacenaje, y ensayos de cualificación de producto basados en cultivos celulares y análisis citométrico. Así mismo, se han establecido colaboraciones externas con centros de excelencia que complementan las herramientas propias, como el Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Biomédicas, el Anthony Nolan Research Institute del Reino Unido, y con centros de trasplante de Cataluña para evaluar la aplicación de los productos en la clínica.

La investigación del programa tiene los siguientes objetivos:

- A. Obtención y procesamiento de células progenitoras hemopoyéticas de alta calidad para mejorar su injerto
- B. Selección del mejor donante alogénico
- C. Movilización y aféresis
- D. Uso no hematológico de la sangre de cordón

El Dr. Sergi Querol ha estado galardonado con el premio "Scientific Supporter of the Year" de los "Anthony Nolan Supported Awards" que se entregaron en noviembre de 2015 en la Cámara de los Comunes de Londres.

RESPONSABLE

Sergi Querol Giner

INVESTIGADORES

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Infusión profiláctica de linfocitos de donante en trasplante de sangre de cordón

Entidad financiadora: Fundació la Marató de TV3

Nº de expediente: 20133230

Duración: desde el 2014 hasta el 2017

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Identificación de unidades del plan nacional de cordón umbilical con variante homocigota CCR5- Δ 32

Entidad financiadora: ONT

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Eficacia clínica del gel de plaquetas de sangre de cordón umbilical en las úlceras del pie diabético

Entidad financiadora: BST

Nº de expediente: 2015-000510-22

Duración: desde el 2015 hasta el 2016

Investigador principal: Siamak Bahram (Universidad de Estrasburgo), Sergi Querol Giner (BST)

Análisis de los factores no convencionales del sistema mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA i MICB) en el trasplante hemopoyético de donante no emparentado

Entidad financiadora: BST y Universidad de Estrasburgo

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

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

Trasplante alogénico de NiCord®, células madre y progenitoras derivadas de sangre de cordón umbilical expandidas ex vivo, en pacientes adolescentes y adultos con neoplasias hematológicas malignas

Entidad financiadora: Gamida

Nº de expediente: 2015-000074-19

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

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

Ensayo clínico fase I/II para evaluar la seguridad y eficacia de la movilización y recolección de células CD34 después del tratamiento con plerixafor y filgastrim en pacientes amb Anemia de Fanconi para su posterior uso en ensayos de terapia génica.

Entidad financiadora: Ministério de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-559
Duración: desde el 2012 hasta el 2016

Investigador principal: Xinxin Li (H Sant Joan de Deu), Marta Torrabadella (BST)
Mejora de la eficiencia en los programas de donación de sangre de cordón umbilical mediante la selección poblacional prenatal
Entidad financiadora: BST
Duración: desde el 2015 hasta el 2016

Investigador principal: Cristina Díaz Heredia (Hospital Vall d'Hebron), Dolors Castellà Cahiz (BST)
Estudio combinado de fase 1/2 de búsqueda de dosis y comparativo, abierto, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de plerixafor junto con regímenes estándar para la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica, y posterior recolección por aféresis, frente a solo regímenes estándar para la movilización en pacientes pediátricos, de 2 a <18 años, con tumores sólidos que reúnen los requisitos para trasplantes autólogos
Entidad financiadora: Sanofi
Nº de expediente: 2010-019340-40
Duración: desde el 2014 hasta el 2016

PUBLICACIONES

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

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

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

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

years (range 18-55)] were included. Quantitative (TNC and total CD34⁺ cells) and qualitative variables [viable CD45⁺ (vCD45⁺), vCD34⁺ and clonogenic efficiency [(CLONE), quotient of post-thaw colony-forming units (CFU)] and pre-freeze CD34⁺ cells predicted engraftment in univariate analysis however, only 2 qualitative variables remained significant in the multivariate analysis. Infusion of more than 2 10⁷ post-thaw vCD45⁺ cells per kilogram was significantly associated with faster neutrophil (P ¼ .01), platelet engraftment (P ¼ .01), higher disease-free (P ¼ .01) and overall survival (0.02). In addition, CLONE ≥20% predicted a faster neutrophil (P ¼ .005), platelet engraftment (P ¼ .01) and contributed to decrease the non-relapse mortality (P ¼ .02). Our study suggests that the vCD45⁺ cells dose and CLONE are powerful surrogate markers of graft quality and can potentially help on CBUs selection if tested with representative reference samples.

Castillo N, García-Cadenas I, García O, Barba P, Diaz-Heredia C, Martino R, Azqueta C, Ferrà C, Canals C, Elorza I, Olivé T, Badell I, Sierra J, Duarte R, Valcárcel D, Querol S. Few and nonsevere adverse infusion events using an automated method for diluting and washing before unrelated single cord blood transplantation. *BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT* 2015 Apr;21(4):682-7. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 3,348

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

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

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

Moreover, the co-infusion of CBSC with CB NK cells led to a higher level of CBSC engraftment in NSG mouse model. The results presented in this work offer the basis for an alternative approach to enhance HSC engraftment that could improve the outcome of CBT.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3.TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA

2.3.1. Programa 8: Terapias avanzadas



Partiendo del convencimiento de que las terapias celulares serán uno de los principales exponentes de la medicina del futuro, el Banco de Sangre y Tejidos creó en 2009 su División de Terapias Avanzadas con el nombre operativo de Xcelia. Esta división tiene como objetivo desarrollar medicamentos celulares y de ingeniería tisular, personalizados, seguros y eficaces, que promuevan la salud de las personas. De acuerdo con este objetivo y teniendo en cuenta que los productos de terapia celular avanzada se consideran fármacos y deben ser desarrollados y fabricados bajo estándares farmacéuticos, la investigación de Xcelia se focaliza en cuatro ejes básicos:

- A. La investigación y el desarrollo de candidatos a fármacos celulares.
- B. El diseño y validación de bioprocesos que cumplan las Normas de Correcta Fabricación (GMP)
- C. La realización de estudios no clínicos siguiendo los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP).
- D. La realización de estudios clínicos bajo normas de buena Práctica Clínica (GCP)

Inicialmente, los proyectos "MEDCEL" y "FACTOCEL" fueron los tractores de esta actividad de investigación y desarrollo. Actualmente XCELIA cuenta con una pipeline de 6 productos con 10 indicaciones terapéuticas distintas que van desde las patologías musculoesqueléticas hasta la inmunoterapia.

Estos productos en investigación se encuentran en diferentes grados de desarrollo que van desde los estudios no clínicos hasta fases clínicas I/II.

El programa de Terapias avanzadas junto con B-DEBATE (International Center for Scientific Debate Barcelona), BIOCAT y la Fundació La Caixa organizaron en febrero de

2015 las jornadas "Advanced Cellular Therapies and Regenerative Medicine. The Promise in the 21st Century" en las que participaron 27 expertos en la materia provenientes de Europa y USA.

RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

INVESTIGADORES

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 SOPORTE

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

Hueso inyectable combinando hidrogeles de última generación y productos alogénicos bioactivos para el tratamiento de fracturas

Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad

Nº de expediente: IPT-2012-0745-300000

Duración: desde el 2013 hasta el 2016

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

Incorporación a la red TERCEL (Terapia Celular) de la RETICS

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: RD12/0019/0015

Duración: desde el 2013 hasta el 2016

Investigador principal: Joaquim Vives

Estudio de las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los medicamentos de terapia avanzada desarrollados por Xcelia

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2015 hasta el 2018

Investigador principal: Joaquim Vives

Estudio de viabilidad del sellador de fibrina Grifols como "scaffold" para las células mesenquimales estromales humanas en trastornos traumatológicos

Entidad financiadora: Grifols

Duración: desde el 2015 hasta el 2016

Investigador principal: Joan Bagó Granell (Hospital Vall d'Hebron), Joan Garcia Lopez (BST)

Estudio prospectivo, aleatorizado comparando la fusión espinal en pacientes afectados de patología degenerativa del raquis lumbar, utilizando células mesenquimales autólogas

inmovilizadas en partículas de hueso humano, respecto al injerto autólogo de cresta iliaca del propio paciente

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC10-209

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

Investigador principal: Josep Maria Segur Vilalta (Hospital Clínic), Joan Garcia Lopez (BST)

Estudio clínico piloto de terapia celular alogénica con células madre adultas expandidas "ex vivo" conjugadas en matriz ósea de origen alogénico en el tratamiento de fracturas de fémur proximal en ancianos

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-158

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

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

Trasplante de Células Troncales Mesenquimales Autólogas Derivadas de Médula Ósea como Estrategia Terapéutica Potencial para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple.

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC10-266

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

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

Terapia celular autóloga con células madre adultas en la osteonecrosis de la cabeza femoral

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC10-208

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

Investigador principal: Joan Carles Monllau Garcia (Instituto Catalán de Traumatología y Medicina del Deporte), Joan Garcia López (BST)

Estudio clínico piloto de fase I/IIA de seguridad y eficacia en la reparación de la lesión de menisco mediante infiltración de células mesenquimales autólogas

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-436

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

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

Estudio experimental de terapia celular con células madre adultas expandidas "ex vivo" inmovilizadas en matriz ósea en el tratamiento de defectos óseos segmentarios

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI11/02231

Duración: desde el 2012 hasta el 2015

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

Tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza femoral con terapia celular avanzada y biomateriales en un modelo experimental ovino

Entidad financiadora: Fundación la Marató de TV3

Nº de expediente: 61/C/2012

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

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

Estudio prospectivo, abierto, de una única inyección intratecal, piloto en fase I / IIa para evaluar la seguridad y para obtener los resultados preliminares de eficacia de un trasplante alogénico de células madre de cordón umbilical en pacientes con una lesión traumática medular completa y crónica

Entidad financiadora: Fundación la Marató de TV3

Nº de expediente: 122831

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

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

Estudio clínico piloto de fase IIa, unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, paralelo, de dos brazos de tratamiento, abierto con evaluación ciega y de dosis única para la evaluación de células mesenquimales troncales adultas autólogas expandidas "ex vivo" conjugadas en matriz ósea de origen alogénico en el tratamiento de la pseudoartrosis no hipertrófica de huesos largos

Entidad financiadora: ASEPEYO y BST

Nº de expediente: 2013-005025-23

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

PUBLICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3.2. Programa 9: Banco de Tejidos



El programa de I+D+i del Banco de Tejidos está enfocado a la investigación de tipo traslacional, así como al desarrollo, optimización e innovación de procedimientos y técnicas destinadas a la mejora de la utilidad, calidad y seguridad de las células y tejidos humanos, con fines terapéuticos o bio sustitutivos. Asimismo, los investigadores tienen también una función coordinadora de los proyectos, de análisis de su viabilidad y, cuando sea posible, de la captación de recursos para su desarrollo mediante subvenciones públicas competitivas (estado Español y Comunidad Europea), entidades privadas, fundaciones y en el ámbito empresarial relacionado con el sector. Nuestro programa de investigación potencia la auto-sostenibilidad y la innovación en la base de la colaboración con el sector empresarial en coordinación con los grupos clínicos de investigación traslacional de referencia en el contexto nacional e internacional. La investigación traslacional constituye una herramienta para la mejora continua y está enfocada a responder las indicaciones terapéuticas, mediante el uso de las aproximaciones y procedimientos eficaces y adecuados. La estrategia de nuestro programa de I+D+i potencia así, las diferentes líneas de investigación consideradas estratégicas para la organización, teniendo en consideración otros aspectos como el hecho de que nuestra primera prioridad es el paciente. Y como pilares fundamentales de todo ello tenemos el marco ético y regulador, la calidad y la excelencia, además del compromiso con la sostenibilidad.

RESPONSABLE

Esteve Trias Adroher

INVESTIGADORES

Elba Agustí Robira
Ricardo Casaroli Marano
Oscar Fariñas Barbera
Eva Martínez Conesa
Marisa Pérez Rodríguez

Jordi Pous Miralles
Jaime Tabera Fernandez
Anna Vilarrodona Serrat

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

Potencial terapéutico de las células progenitoras pluripotentes inducidas y las células progenitoras mesenquimales del estroma de la médula ósea nestina positivas para la regeneración de la superficie ocular

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: P114/00196

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

La terapia celular en la superficie ocular: función y aplicaciones biosustitutivas de las células madre adultas mesenquimales para la regeneración corneal.

Entidad financiadora: Fundació la Marató TV3

Nº de expediente: 120630

Duración: desde el 2013 hasta el 2017

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

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

Entitat financiadora: Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Brasil

Duración: desde el 2015 hasta el 2018

Investigador principal: Oscar Fariñas Barbera

Desarrollo matriz ósea desmineralizada con colágeno humano.

Entitat financiadora: BST

Nº de expediente: 1/2014 BTB

Duración; desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Esteve Trias Adroher

Investigación clínica extracto de membrana amniótica Estudio sobre la efectividad y seguridad de una nueva forma de presentación de la membrana amniótica para uso tópico sobre la superficie ocular

Entitat financiadora: BST

Nº de expediente: 1/2015 BTB

Duración; desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Josep Nart Molina (Universidad Internacional de Cataluña), 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

Entidad financiadora: Universitat Internacional de Catalunya i BST

Nº de expediente: PER-ECL-2013-06

Duración: desde el 2015 hasta el 2016

Investigador principal: Samir Sarikouch (Universidad 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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: SEP-210137838

Duración: desde el 2014 hasta el 2018

PUBLICACIONES

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

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

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

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

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

PURPOSE: To describe a case of hydrophilic intraocular lens (IOL) opacification based on IOL analysis after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty.

METHODS: A 60-year-old woman had uneventful phacoemulsification after the implantation of a hydrophilic IOL (Akreos-Adapt; Bausch & Lomb) into both eyes. Because of postoperative corneal decompensation in the right eye, 2 Descemet stripping automated endothelial keratoplasty operations were performed within 1 year. After the second procedure, the graft was not well attached, requiring an intracameral injection of air on day 3. After 1 year, opacification was observed on the superior 2/3 of the anterior surface of the IOL, along with a significant decrease in visual acuity. The IOL was explanted 6 months after the opacification. **RESULTS:** Environmental scanning electron microscopy followed by x-ray microanalysis revealed an organic biofilm on the surface of the IOL. **CONCLUSIONS:** To our knowledge, this is the first reported case in which the material deposited on the lens is organic rather than calcific.

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

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

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

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

amplification in all samples with sufficient quality for subsequent sequencing and identification of the microorganism in the majority of them.

Nadal J, Kudsieh B, **Casaroli-Marano RP**. Scleral Fixation of Posteriorly Dislocated Intraocular Lenses by 23-Gauge Vitrectomy without Anterior Segment Approach. J OPTHALMOL 2015;391619. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 1,935

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

Rodríguez A, Sandiumenge A, Masnou N, Gómez A, Margarit N, Ferrer-Gracia V, Carbonell E, **Navarro A**, Pont T. Medical Students for Tissue Procurement, a 10-Year Experience in a Large University Hospital: An Exportable Model? TRANSPLANT P 2015 Oct;47(8):2314-7. CUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR DE IMPACTO 0,984

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

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

The integrity and normal function of the corneal epithelium are crucial for maintaining the cornea's transparency and vision. The existence of a cell population with progenitor characteristics in the limbus maintains a dynamic of constant epithelial repair and

renewal. Currently, cell-based therapies for bio replacement—cultured limbal epithelial transplantation (CLET) and cultured oral mucosal epithelial transplantation (COMET)—present very encouraging clinical results for treating limbal stem cell deficiency (LSCD) and restoring vision. Another emerging therapeutic approach consists of obtaining and implementing human progenitor cells of different origins in association with tissue engineering methods. The development of cell-based therapies using stem cells, such as human adult mesenchymal or induced pluripotent stem cells (IPSCs), represent a significant breakthrough in the treatment of certain eye diseases, offering a more rational, less invasive, and better physiological treatment option in regenerative medicine for the ocular surface. This review will focus on the main concepts of cell-based therapies for the ocular surface and the future use of IPSCs to treat LSCD.

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

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

Algunos de los proyectos realizados en el BST durante 2015 han sido financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

