

MEMORIA CIENTÍFICA DE INVESTIGACIÓN

BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS I 2013



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 de Investigación e Innovación	5
1.3.2. Comité Asesor Externo	6
1.4. UBICACIÓN	6
1.5. RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA	7
1.5.1. Personal investigador y técnico	7
1.5.2. Datos Económicos	7
1.5.3. Organización de la investigación en el BST	8
1.5.4. Proyectos de investigación	9
1.5.5. Tesis doctorales	10
1.5.6. Publicaciones	10
1.5.7. Patentes	11
1.6. DOCENCIA EN INVESTIGACIÓN	12
1.7. WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	12
2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	14
2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA	14
2.1.1. Programa 1: Proceso de la sangre y leche materna	14
2.1.2. Programa 2: Seguridad Transfusional	17
2.1.3. Programa 3: Aféresis terapéutica	20
2.1.4. Programa 4: Inmunohematología	23
2.1.5. Programa 5: Coagulopatías	25
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	32
2.3. TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA	37
2.3.1. Programa 8: Terapia reparadora e inmunomoduladora y Programa 9: Producción de células y tejidos a gran escala	37



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR GERENTE

Os presentamos la Memoria de la actividad investigadora del Banco de Sangre y Tejidos durante el año 2013. Ha sido un año marcado por un cambio en la dirección científica de la organización, dado que el Doctor Jordi Sierra ha emprendido un nuevo reto profesional. El relevo al frente del área de investigación del Banco de Sangre y Tejidos lo ha asumido la Doctora Sílvia Sauleda, profesional del Banco de Sangre y Tejidos experta en seguridad transfusional y con una reconocida autoridad en la vertiente de la innovación.

Seguimos el camino trazado por el Plan Estratégico de Investigación, y vale la pena destacar los esfuerzos de los profesionales para mantener más de 50 proyectos activos, la mitad en colaboración con otras entidades.

La principal actividad investigadora se concentra en el diagnóstico, la medicina transfusional y la hemostasia, en línea con la misión del Banco de Sangre y Tejidos. Pero también hacemos investigación en trasplantes hematopoyéticos, en inmunoterapia así como en medicina regenerativa. En este apartado, destacar que la división de terapias avanzadas del Banco de Sangre ha completado un ensayo clínico fase I-II para tratar la osteonecrosis de rodilla.

En 2013 nuestros investigadores han publicado un artículo en el New England Journal of Medicine que ha implicado un cambio en el paradigma de la práctica transfusional en pacientes con hemorragia digestiva alta en todo el mundo.

Estamos convencidos que los profesionales del Banco de Sangre y Tejidos podremos continuar aportando año tras año resultados de esta actividad investigadora a la sociedad.

Enric Argelagués Vidal



PRESENTACIÓN DE LA DIRECTORA CIENTÍFICA

Os presentamos a continuación la Memoria Científica del Banco de Sangre y Tejidos correspondiente al año 2013. Esta memoria refleja el esfuerzo de muchos profesionales que han contribuido con su experiencia en la investigación, el desarrollo y la innovación del BST. Entre todos, hemos conseguido mantener la calidad y el factor de impacto de las publicaciones científicas y sacar adelante más de 50 proyectos de investigación.

2013 comenzó con el despliegue del nuevo Plan Estratégico de I+D+i diseñado por el anterior Director Científico, el Dr. Jordi Sierra. En este nuevo plan, la investigación en el BST se ordena en 9 programas, que encontrareis detallados en la memoria.

A principios de año el BST creció, fusionándose con el Banco de Tejidos del Hospital Clínic (TSF: Transplant Service Foundation) y este hecho ha supuesto un importante enriquecimiento en nuestra I + D + i.

Es bien sabido por todos que son tiempos difíciles para la investigación en nuestro país. La financiación pública para los proyectos ha disminuido drásticamente y esta situación no parece que vaya a revertir en los próximos años. Por tanto, los proyectos han de ser competitivos, debemos buscar sinergias con grupos de excelencia, tener muy en cuenta las convocatorias europeas, especialmente el programa Horizon 2020 y generar oportunidades de colaboración con la industria.

No podemos menospreciar la ilusión y la tenacidad de nuestros investigadores. El BST depende de ellos para seguir siendo referente en su actividad.

Sílvia Sauleda Oliveras

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, Josep Brugada Terradellas, Enric Contreras Barbeta, Francesc Gòdia Casablanques, José J. Navas, Miquel Rutllant Bañeras, Santiago Suso Vergara, Jordi Teruel Boladeras, Roser Vallès Navarro y Maria Antònia Viedma Martí.

1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración

Económica y de d'Auditoria: Francesc Brosa Llinares, Jordi Teruel Boladeras, Carles Constante Beitia y Carlos Soria Sendra

De Calidad y Seguridad: Maria Antònia Viedma Martí y José J. Navas Palacios.

De I+D+i: Francesc Gòdia Casablanques

De Comunicación: Miquel Rutllant Bañeras

De Recursos Humanos y Desarrollo Profesional: Enric Contreras Barbeta y Manel Peiró Posadas

1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos

Presidente: Josep Brugada Terradellas

Santiago Suso Vergara

Maria Antònia Viedma Martí

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
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 Muñiz 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 de Investigación e Innovación

El Comité de Investigación e Innovación 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 Asesor Externo

El nuevo PEI ha reinstaurado un Comité Asesor 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.

Banco de Sangre y Tejidos
Dr. Frederic Duran i Jordà
Passeig Taulat, 106-116
08005 Barcelona
Tel: 93 557 35 00

1.5.RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

1.5.1. Personal investigador y técnico

	Número	EDP
Investigadores principales	17	5,24
Facultativos sénior	5	5,00
Facultativos junior	9	6,55
Personal de soporte	14	11,69
TOTAL	45	28,48

1.5.2. Datos Económicos

Desglose de ingresos de investigación del BST en 2013	Euros
Proyectos financiados por agencias públicas	276.296
Convenios con la industria	423.198
Fondos propios	2.938.212
TOTAL	3.637.706

1.5.3. Organización de la investigación en el BST

El Plan Estratégico de I+D+i 2013-2015 define los siguientes 9 Programas de Investigación:

Diagnóstico, medicina transfusional y hemostasis	Trasplante Hematopoyético e Inmunoterapia	Terapia reparadora e inmomoduladora
PR1 Proceso de la sangre	PR6 Biología molecular del trasplante	PR8 Terapia sustitutiva y reparadora
PR2 Seguridad Trasfusional	PR7 Trasplante de donantes y fuentes alternativas	PR9 Producción de células y tejidos a gran escala
PR3 Aféresis terapéuticas		
PR4 Inmunohematología		
PR5 Coagulopatías		

1.5.4. Proyectos de investigación

A continuación se presentan los proyectos de investigación activos financiados por organismos públicos y entidades privadas. Durante el año 2013 se concedieron 9 proyectos. El número de proyectos de investigación activos durante 2013 fue de 51.

PROYECTOS ACTIVOS DURANTE 2013		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COLABORACIÓN
AGENCIAS PÚBLICAS		
Instituto de Salud Carlos III	2	7
Ministerio de Economía y Competitividad	3	
ACC10		1
INSERM, FAPES		1
Comisión Europea	1	1
AGAUR		1
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad		8
Marató TV3	1	1
AGENCIAS PRIVADAS SIN ÁNIMO DE LUCRO		
BST+Anthony Nolan Trust+Nottingham Trent	1	
Fundación Mundo sano		1
FIPSE		1
CONVENIOS CON LA INDUSTRIA		
Novartis	1	
Argos		1
B Braun Surgical, S.A.		1
Ablynx		1
Therakos		1
StemCyte		1
Pfizer	3	
StemCellsOpCo	1	
BSRI	1	
Grifols, S.A.	1	1
FONDOS PROPIOS		
BST	8	
TOTAL	23	28

Proyectos 2013 por áreas de investigación:

Diagnóstico, medicina transfusional y hemostasia	21
Trasplante hematopoyético e inmunoterapia	11
Terapia reparadora e inmunomoduladora	19

1.5.5. Tesis doctorales

El número de tesis doctorales leídas en 2013 por investigadores del BST o dirigidas por investigadores del BST fueron 3.

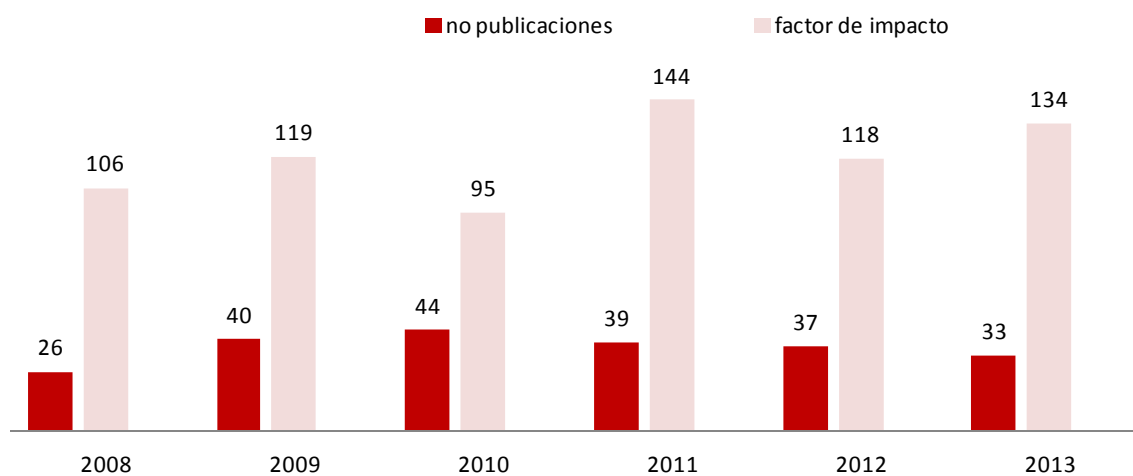
Doctorando	Título de la tesis	Directores	Departamento	Calificación
Ernest Milián González	Estudio sobre el efecto de bhrf1 en la inhibición de la apoptosis y el control del ciclo celular en células de hibridoma	Francesc Gòdia Casablanques, Jordi Joan Cairó Badillo, Joaquim Vives i Armengol	Ingeniería Química	Excelente cum laude
Alba Casamayor Genescà	Terapia celular avanzada basada en la expansión de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical	Francesc Gòdia Casablanques, Arnau Pla Calvet i Joan Garcia Lopez	Ingeniería Química	Excelente cum laude
Laia Freixa Puig	Desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico molecular para la prevención de la trombocitopenia fetal/neonatal aloimmune	Núria Nogués Gálvez	Biología Celular, Inmunología y Fisiología	Excelente

1.5.6. Publicaciones

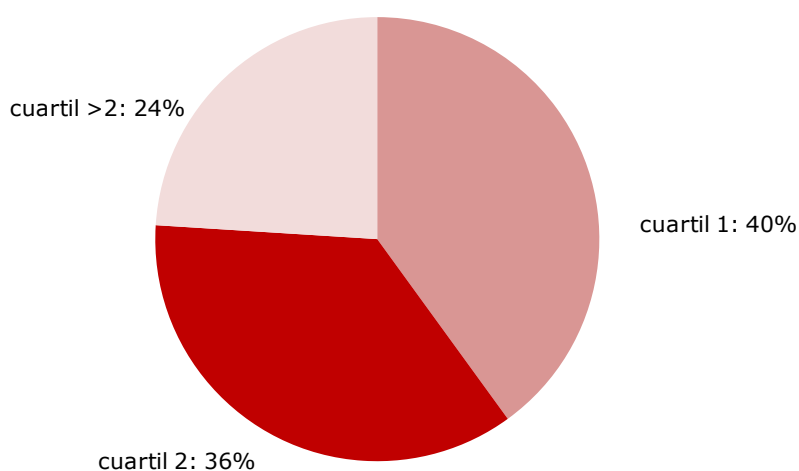
El número de publicaciones en revistas científicas de los investigadores del BST en 2013 ha sido de 33 con un factor de impacto de 134,06.

Para calcular el factor de impacto del 2013 se ha utilizado el Journal Citation Reports (JCR) del año 2011. 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 6 años:



Publicaciones BST 2013



Publicaciones 2013 por áreas de investigación:

Diagnóstico, medicina transfusional y hemostasia	17
Trasplante hematopoyético e inmunoterapia	11
Terapia reparadora e inmunomoduladora	5

1.5.7. Patentes

Actualmente el BST tiene 8 patentes en diferentes estadios de tramitación. Siete de ellas están concedidas en España y 5 están 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 tesis 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, actualmente está en curso la 4a edición del "máster en medicina transfusional y terapia celular y tisular", se ha iniciado con éxito la primera edición del European master in transfusion medicine and advanced cell therapies (EMTACT). Se ha finalizado la primera edición del "Máster para enfermería en transfusión sanguínea y terapia celular y tisular" y se está preparando la segunda.

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 campañas móviles de donación. También incorpora una sección de noticias sobre la donación de sangre.

En el área 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 BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

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

Joan Ramon Grífols Ronda
Gemma Valeta Juan

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Joan Ramon Grífols Ronda

Estudio clínico en fase II, ciego-simple, randomizado, controlado con placebo, para estudiar la eficacia y la seguridad del Nanobody Anti-Factor Von Willebrand administrado como tratamiento adyuvante en pacientes con Púrpura Trombocitopénica Trombótica Adquirida.

Entidad financiadora: Ablynx

Nº de expediente: ALX-0681-2.1/10

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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 2014

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

PUBLICACIONES

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

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

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

The increasing scarcity of young related donors has led to the use of older donors for related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). This study analyzed the influence of age on the results of mobilization of peripheral blood stem cells (PBSCs) in healthy donors as well as on the engraftment and outcome of HSCT. **METHODS:** A retrospective analysis from a single center was performed comparing the results of PBSC mobilization from related healthy donors according to their age. **RESULTS:** The study

included 133 consecutive related donors. The median age was 50 years (range, 4-77 years); 70 (53%) donors were males, and 44 (33%) were >55 years old. All donors were mobilized with granulocyte colony-stimulating factor for 5 days. The peak CD34+ cell count in peripheral blood was higher in younger than in older donors (median, 90.5 CD34+ cells/ μ L [range, 18-240 CD34+ cells/ μ L] versus 72 CD34+ cells/ μ L [range, 20-172.5 CD34+ cells/ μ L], $P = 0.008$). The volume processed was lower in younger than in older donors (16,131 mL [range, 4424-36,906 mL] versus 18,653 mL [range, 10,003-26,261 mL], $P = 0.002$) with similar CD34+ cells collected (579.3×10^6 cells [range, 135.14×10^6 - 1557.24×10^6 cells] versus 513.69×10^6 cells [range, 149.81×10^6 - 1290×10^6 cells], $P = 0.844$). There were no differences in time to recovery of neutrophils and platelets or in the incidences of acute and chronic graft-versus-host disease, overall survival, non-relapse mortality and relapse incidence. **CONCLUSIONS:** Donors >55 years old mobilized fewer CD34+ cells and required a greater volume to collect a similar number of CD34+ cells. The outcome of HSCT was not influenced by donor age. Donor age should not be a limitation for related allogeneic HSCT.

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

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

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

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

2.1.2. Programa 2: Seguridad Transfusional



El Laboratorio de Seguridad Transfusional (LST) está formado por la Unidad asistencial de Validación de la sangre y otros componentes, 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 (HAV, 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. 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

Angeles Rico Blázquez

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Prevalencia de los marcadores de Hepatitis E (anti-IgG/IgM i HEV RNA) en los donantes de sangre de Cataluña

Entidad financiadora: Novartis

Duración: desde el 2013 hasta el 2014

Investigador principal: Maria Piron

Desarrollo de protocolos real time PCRs (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 2014

Investigador principal: Maria Piron

Prevalencia de anticuerpos anti-HBc en donantes de sangre procedentes de áreas de elevado riesgo de infección por el virus de la hepatitis B.

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2013 hasta el 2013

Investigador principal: Marta Bes Maijo

Asociación de los haplotipos del polimorfismo rs12979860 del gen de la IL-28B y la infección oculta por el virus de la hepatitis B.

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2013 hasta el 2014

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

Expansión/restauración funcional de células CD4 NS3 específicas autólogas en la prevención de la recurrencia VHC post-trasplante hepático: optimización del proceso para uso clínico

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI10/01505

Duración: desde el 2011 hasta el 2014

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

Prevalencia del XMRV en pacientes con infección por VIH-1

Entidad financiadora: FIPSE

Nº de expediente: 241046/10

Duración: desde el 2012 hasta el 2013

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

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

Entidad financiadora: Blood Systems Research Institute

Duración: desde el 2012 hasta el 2013

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

Estudio de farmacocinética poblacional de benznidazol en pacientes adultos con Chagas. Relación entre la farmacocinética de benznidazol i la aparición de efectos adversos

Entidad financiadora: Fundación Mundo Sano

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

PUBLICACIONES

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

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

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

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

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

2.1.3. Programa 3: Aféresis terapéutica



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.

Actualmente el programa de aféresis terapéuticas dispone de tres estudios activos:

- Fotoaféresis en pacientes con enfermedad de injerto contra el huésped crónica
- Recambio plasmático en pacientes con Alzheimer
- Inmunoterapia con células dendríticas autólogas en carcinoma renal

Está prevista la incorporación de más líneas terapéuticas, como el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad y el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

RESPONSABLE

Enric Contreras Barbeta

INVESTIGADORES

Alba Bosch Llobet

Pilar Ortiz Murillo
Joan Ramon Grífols Ronda
Dolors Castellà Cahiz

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

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 2014

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: Grífols

Nº de expediente: IG1002

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

Investigador principal: Jordi Sierra Gil (Hospital Santa Creu i Sant Pau), Alba Bosch Llobet 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 2014

PUBLICACIONES

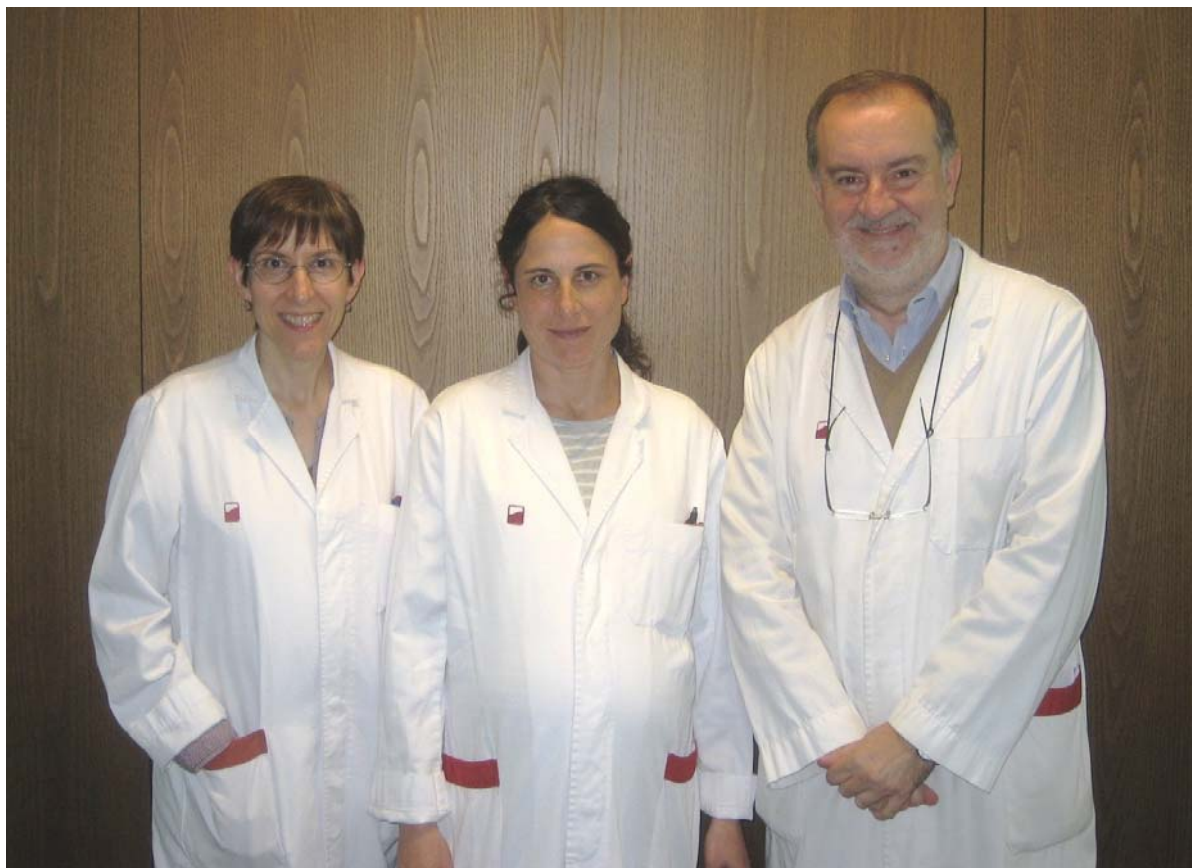
Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, Páramo JA, Quintana M. Spanish Consensus Statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the "Seville Document". BLOOD TRANSFUS October; 11(4): 585-610, 2013. CUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR DE IMPACTO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

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

Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, Páramo JA, Quintana M, Basora M, Bautista-Paloma FJ, Bisbe E, Bóveda JL, Castillo-Muñoz A, Colomina MJ, Fernández C, Fernández-Mondéjar E, Ferrándiz C, García de Lorenzo A, Gomar C, Gómez-Luque A, M. Izuel, Jiménez-Yuste V, López-Briz E, López-Fernández ML, Martín-Conde JA, Montoro-Ronsano B, Paniagua C, Romero-Garrido JA, Ruiz JC, Salinas-Argente R, Sánchez C, Torrabadella P, Arellano V, Candela A, Fernández JA, Fernández-Hinojosa E, Puppo A. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre

Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla.
REV ESP ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN May;60(5):263.e1-263.e25 2013.

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.

El proyecto "Desarrollo de sistemas de detección de anticuerpos antieritrocitarios alternativos al uso de paneles de hematíes-reactivo" se inscribe en el objetivo de buscar nuevas técnicas y estrategias para la tipificación de los grupos sanguíneos y la investigación de anticuerpos antieritrocitarios que mejore la sensibilidad y sobretodo la especificidad de las técnicas actualmente utilizadas. Estas técnicas se basan en la utilización de hematíes-reactivo obtenidos de donantes tipificados extensivamente para los diferentes antígenos eritrocitarios. Nuestra propuesta explora una alternativa consistente en disponer de una combinación de células, que cada una de ellas expresara un solo antígeno eritrocitario, mediante la transfección de líneas celulares que expresan una variante antigénica de una determinada proteína eritrocitaria. De esta forma se podrán simplificar y clarificar los resultados obtenidos. Además, en una segunda fase, habrá que encontrar un soporte adecuado para estas células que permita su utilización de forma ordinaria en todos los laboratorios de transfusiones e inmunohematología.

RESPONSABLE

Eduardo Muñoz Díaz

INVESTIGADORES

Cecilia González Santesteban

Núria Nogués Galvez

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

Expresión del antígeno recombinante Miltemberger III o GP Mur.

Entidad financiadora: Diagnòstic Grífols

Duración: desde el 2013 hasta el 2014

PUBLICACIONES

Nogués N, Muñiz-Díaz E, Bertrand G. A new mutation in the platelet GPIIb gene interfering with HPA-2 genotyping approaches: A case report. TRANSFUSION Jun;53(6):1375-7, 2013. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 3,217

Storry JR, Castilho L, Daniels G, Flegel WA, Garratty G, de Haas M, Hyland C, Lomas-Francis C, Moulds JM, Nogués N, Olsson ML, Poole J, Reid ME, Rouger P, van der Schoot E, Scott M, Tani Y, Yu LC, Wendel S, Westhoff C, Yahalom V, Zelinski T. International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012). VOX SANG 2013 Dec 27. CUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR DE IMPACTO 2,856

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

Baía F, Muñiz-Díaz E, Boto N, Salgado M, Montero R, Ventura T, Sousa H, Alves B, Nogués N, Koch C. A simple approach to confirm the presence of anti-D in sera with presumed anti-D+C specificity. BLOOD TRANSFUS 2013 Jan 23:1-4. CUARTIL 3, DECIL 7, FACTOR DE IMPACTO 2,099

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

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

2.1.5. Programa 5: 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, trombastenia 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, trombotopatías 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

Rafael Parra López

Irene Corrales Insa

Lluís Martorell Cedrés

PERSONAL DE SOPORTE

Lorena Ramírez Orihuela

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Rafael Parra López

Estudio postautorización de vigilancia de la seguridad en pacientes cambiados de ReFacto u otros productos de factor VIII a ReFacto AF en el marco de la atención médica habitual.

Entidad financiadora: Pfizer

Duración: desde el 2009 hasta el 2013

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: PI11/03029

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

Diagnóstico prenatal no invasivo de hemofilia mediante secuenciación masiva
Entidad financiadora: Pfizer
Nº de expediente: WS2109762
Duración: desde el 2012 hasta el 2015

Investigador principal: Rafael Parra López

Development of an efficient high-throughput platform for hemophilia A. Drug screening and gene correction using patient specific induced pluripotent stem cells (iPSCs).
Entidad financiadora: Pfizer
Duración: desde el 2013 hasta el 2015

PUBLICACIONES

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

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

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

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

2.2. 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

María José Herrero Mata

INVESTIGADORES

José Luis Caro Oleas
Francesc Rudilla Salvador

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

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

Identificación de biomarcadores de tolerogenicidad y de respuesta a terapia celular en enfermedades autoinmunes (Esclerosis múltiple)

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI11/02416

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

Grupo de investigación consolidado en Inmunología

Entidad financiadora: AGAUR

Nº de expediente: 2009 SGR 1442

Duración: desde el 2009 hasta el 2013

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

Inmunidad mediada por células en el diagnóstico de inmunodeficiencia combinada

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI11/01086

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

PUBLICACIONES

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

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

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

Celiac disease is an autoimmune disorder induced by gluten in genetically predisposed people. The discovery of new biomarkers may help in the diagnosis and follow-up of

celiac patients. Regenerating islet-derived 1 alpha (REGI α) - a biomarker related to tissue regeneration - is increased in serum at the onset of the disease, decreasing after gluten-free diet (GFD). As REGI α is a 18 kDa soluble glycoprotein, it may be detected in urine samples, increasing in celiac patients. We have determined REGI α levels by ELISA. No differences were found among patients (onset or after GFD) and controls and no correlation exists among REGI α in sera and urine.

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

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

2.2.2. Programa 7: 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

RESPONSABLE

Sergi Querol Giner

INVESTIGADORES

Carmen Azqueta Molluna
Marta Torrabadella Reynoso

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Sergi Querol Giner

Biomarkers of Stem Cell Circulating in Plasma of Cord Blood

Entidad financiadora: BST, Anthony Nolan Trust i Nottingham Trent University

Durada: desde 2009 hasta el 2014

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

Evaluación clínica del método de descongelación de sangre de cordón umbilical previa a la infusión de progenitores e impacto en los resultados clínicos

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

Investigador principal: Carmen Azqueta Molluna

Implementación, validación y evaluación clínica de un método de citometría funcional predictivo de la potencia clonogénica de los progenitores hemopoyéticos basado en la determinación de las células apoptóticas con Anexina

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

Investigador principal: Marta Torrabadella de Reynoso

Evaluación de la utilidad del colirio de plasma de cordón umbilical en el tratamiento de las lesiones tróficas de la córnea

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

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

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

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

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

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

Entidad financiadora: Stemcyte, International Blood Center

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

Ensayo clínico en fase I/II de tratamiento de EICH refractaria a primera línea de tratamiento con infusión secuencial de células mesenquimales alogénicas expandidas in vitro

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: CSM/EICH2010 TRA-175
Duración: desde el 2011 hasta el 2014

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

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

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-559

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

PUBLICACIONES

Díaz-Beyá M, Brunet S, Nomdedéu J, Tejero R, Díaz T, Pratcorona M, Tormo M, Ribera JM, Escoda L, Duarte R, Gallardo D, Heras I, Queipo de Llano MP, Bargay J, Monzo M, Sierra J, Navarro A, Esteve J. MicroRNA expression at diagnosis adds relevant prognostic information to molecular categorization in patients with intermediate-risk cytogenetic acute myeloid leukemia. *LEUKEMIA* Sep 27 2013. CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 9,56

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

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

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

those NPM1 mutated with a high allelic ratio, should proceed to allo-HCT if possible early after achieving CR1.

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

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

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

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

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

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

<50 years-old and 72% in >50 years, $P=.002$). At 5 years, cumulative incidence of relapse (CIR) was $26\pm 1\%$, disease-free survival (DFS) $62\pm 6\%$, and overall survival (OS) $66\pm 4\%$. In multivariate analyses, leukocyte count above $20\times 10^9 /l$, BAALC over-expression and high copy numbers of RUNX1-RUNXT1 or CBFB-MYH11 after induction chemotherapy (CT) led to increased relapse rate. Regarding OS, age >50 years, leukocyte count above $20\times 10^9 /l$ and increased MN1 expression were adverse features. **CONCLUSION:** Age, leukocyte counts, BAALC and MN1 gene expressions as well as high and copy numbers of RUNX1-RUNXT1 or CBFB-MYH11 after induction chemotherapy are useful tools to predict the outcome and should be considered for risk-adapted therapy.

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

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

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

2.3.TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA

2.3.1. Programa 8: Terapia reparadora e inmunomoduladora y Programa 9: Producción de células y tejidos a gran escala



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 ha impulsado su División de Terapias Avanzadas con el nombre operativo de Xcelia. Esta división tiene como objetivo desarrollar medicamentos celulares y de ingeniería tisular, personalizados y seguros, 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, la investigación de Xcelia se focaliza en cuatro ejes básicos:

- A. El desarrollo de candidatos a fármacos celulares.
- B. El desarrollo de bioprocesos bajo normas GMP.
- C. La realización de estudios no clínicos bajo normas GLP.
- D. La realización de estudios clínicos bajo normas GCP.

Los proyectos "MEDCEL" y "FACTOCEL" han representado los tractores de esta actividad de investigación. El primero, ha permitido desarrollar una pipeline compuesta por cuatro productos llamados Xcel-m-condro-alpha (Células mesenquimales para el tratamiento de la artrosis), Xcel-p-hemato-alpha (Progenitores hematopoyéticos expandidos para el tratamiento de aplasia mieloide), Xcel-mt-osteo-alpha (Producto de ingeniería tisular para el tratamiento de lesiones óseas) y el Xcel-t-inmuno-alpha (Células T CMV específicas para el tratamiento de infecciones post trasplante). A día de hoy estos productos se encuentran en diferentes grados de desarrollo que van desde los estudios no clínicos hasta fases clínicas I/II.

Por otra parte el proyecto "FACTOCEL" ha permitido el desarrollo de las infraestructuras y de los equipos especializados para trabajar según los requerimientos normativos GMP. Fruto de este proyecto se han finalizado unas nuevas instalaciones productivas con capacidad para fabricar hasta 600 lotes/año.

RESPONSABLES

Joan Garcia Lopez
Arnau Pla Calvet

INVESTIGADORES

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

PERSONAL DE SOPORTE

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

FACTOCEL - Ampliación de las instalaciones de una factoría productora de medicamentos celulares para medicina regenerativa.
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Nº de expediente: PLE2009-0092
Duración: desde el 2009 hasta el 2013

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

REDONTAP-Continuous Proliferation & Simultaneous Maturation of Haematopoietic Stem Cells into Blood Cell Lineages.
Entidad financiadora: Comisión Europea
Nº de expediente: 229328
Duración: desde el 2012 hasta el 2014

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

MEDAVAN - Medicamentos de terapias avanzadas: productos celulares y de ingeniería tisular.
Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Nº de expediente: IPT-300000-2010-17
Duración: desde el 2010 hasta el 2013

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 2015

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: Joan García Lopez

Producción de 100 dosis de células madre humanas cardíacas derivadas de un solo clon, o de un número limitado de clones, todos provenientes del mismo estoc maestro de células

Entidad financiadora: StemCellsOpCo
Duración: desde el 2012 hasta el 2014

Investigador principal: Enric Cáceres Palou (H Vall d'Hebron), Joan García 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 2014

Investigador principal: Santiago Suso Vergara (H Clínic), Joan García 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 2014

Investigador principal: Xavier Montalbán Garín (H Vall d'Hebron), Joan García 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 2014

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (H Vall d'Hebron), Joan García 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 2014

Investigador principal: Joan Carles Monllau García (Instituto Catalán de Traumatología y Medicina del Deporte), Joan García 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 2014

Investigador principal: César García Fontecha (Bioingeniería, ortopedia y cirugía pediátrica, H Vall d'Hebron), Margarita Codinach Creus (BST)

Reparación fetoscópica uniportal del mielomeningocele utilizando células progenitoras amnióticas en oveja

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI10/02466

Duración: desde el 2011 hasta el 2013

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

Valoración de la reconstrucción volumétrica con gel de plaquetas de donante sano en el tratamiento conservador de la neoplasia de mama

Entidad financiadora: ACC10

Nº de expediente: VALTEC09-2-0098

Duración: desde el 2009 hasta el 2014

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

Contribución del PRP a la diferenciación de 'stem cells' humanas mesenquimales

Entidad financiadora: B. Braun Surgical, S.A.

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (H Vall d'Hebron), Joaquim Vives Armengol i Marta Caminal Bobet (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 2014

Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (H Vall d'Hebron), Arnau Pla Calvet (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: Lluís Orozco Delclos (Teknon), Alba Bosch Llobet (BST)

Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado, paralelo, doble ciego que evalúa la eficacia del plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las roturas musculares tipo "tennis leg".

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: P08/0724

Duración: desde el 2009 hasta el 2013

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

Prevención del sangrado postoperatorio: Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, que evalúa la eficacia del ácido tranexámico y la cola de fibrina en fracturas subcapitales de fémur

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-341

Duración: desde el 2012 hasta el 2013

PUBLICACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Algunos de los proyectos realizados en el BST durante 2013 han sido financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), dentro del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011.

