

# MEMORIA CIENTÍFICA DE INVESTIGACIÓN

BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS | 2014

## ÍNDICE

<b>1. BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS.....</b>	<b>4</b>
1.1. ÓRGANOS DE GOBIERNO .....	4
1.1.1. Consejo de Administración .....	4
1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración.....	4
1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos .....	4
1.2. ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y DE GESTIÓN .....	5
1.2.1. Comité de Dirección.....	5
1.2.2. Comité de Centros Territoriales .....	5
1.3. ÓRGANOS ASESORES .....	5
1.3.1. Comité Científico Interno.....	5
1.3.2. Comité Científico Externo .....	6
1.4. UBICACIÓN .....	6
1.5. RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA .....	6
1.5.1. Personal investigador y técnico .....	6
1.5.2. Datos Económicos .....	7
1.5.3. Organización de la investigación en el BST .....	7
1.5.4. Proyectos de investigación.....	8
1.5.5. Tesis doctorales .....	9
1.5.6. Publicaciones .....	9
1.5.7. Patentes.....	10
1.6. DOCENCIA EN INVESTIGACIÓN .....	10
1.7. WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS .....	11
<b>2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BST.....</b>	<b>12</b>
2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA.....	12
2.1.1. Programa 1: Proceso de la sangre y leche materna .....	12
2.1.2. Programa 2: Seguridad Transfusional .....	14
2.1.3. Programa 3: Aféresis terapéutica.....	19
2.1.4. Programa 4: Inmunohematología .....	21
2.1.5. Programa 5: Coagulopatías.....	23
2.2. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO E INMUNOTERAPIA .....	26
2.2.1. Programa 6: Biología molecular del trasplante .....	26
2.2.2. Programa 7: Trasplante de donantes y fuentes alternativas .....	28
2.3. TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA.....	33
2.3.1. Programa 8: Terapia reparadora e inmunomoduladora y Programa 9: Producción de células y tejidos a gran escala.....	33
2.3.2. Banco de Tejidos .....	37



## **PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR GERENTE**

Os presentamos la Memoria de Investigación del Banc de Sang i Teixits del 2014. Este ha sido el segundo año de implementación del Plan Estratégico de I+D+i 2013-2015.

La principal actividad investigadora se concentra en el diagnóstico, la medicina transfusional y la hemostasia, en línea con la misión del Banc de Sang i Teixits. Pero también investigamos en trasplante hematopoyético, en inmunoterapia y en medicina regenerativa.

Vale la pena destacar los esfuerzos de los más de 50 profesionales que dedican parte su tiempo a la investigación, para realizar 56 proyectos, más de la mitad de ellos en colaboración con otras entidades.

Entre estos proyectos nos gustaría destacar un ensayo clínico en leucemias de alto riesgo, financiado por la Fundació de la Marató de TV3, en el que participan las 6 unidades pioneras de trasplante hematopoyético de Cataluña, los resultados de este estudio podrían implicar una mejora importante en el tratamiento de estos pacientes.

Año tras año el BST mantiene su compromiso con la investigación y la innovación con un gasto de casi 3 millones de euros en 2014. Por otro lado, los investigadores han conseguido aumentar significativamente los ingresos provenientes de agencias públicas (a través de convocatorias competitivas) y de convenios con la industria.

Estamos convencidos de que en los próximos años los profesionales del Banc de Sang i Teixits podremos continuar aportando resultados de esta actividad investigadora a la sociedad.

Enric Argelagués Vidal



## **PRESENTACIÓN DE LA DIRECTORA CIENTÍFICA**

A continuación os presentamos la Memoria Científica del Banc de Sang i Teixits correspondiente al año 2014. Un año más, la memoria refleja los hitos más importantes en I+D+i del BST, incluyendo por primera vez la actividad del Banco de Tejidos.

A pesar de la aparente recuperación económica del país, continúan sin ser buenos tiempos para la investigación. Es por este motivo que desde la Dirección Científica se quiere realizar un esfuerzo para financiar internamente todos aquellos proyectos de investigación de interés para el BST y que difícilmente son financiados por las agencias públicas o privadas.

En 2014, se ha iniciado el programa de becas pre-doctorales intra-murales del BST. Esta convocatoria competitiva ha permitido la incorporación de dos investigadoras pre-doctorales que han empezado su carrera investigadora con nosotros. El objetivo de este programa es potenciar y fidelizar el talento investigador, además de proporcionar soporte a los respectivos Investigadores Principales para que puedan desarrollar sus proyectos con continuidad.

Somos conscientes del impacto de la investigación de calidad en la actividad asistencial del BST, en todos sus ámbitos. Por este motivo, os animamos a todos a contribuir con ideas originales y rigor científico.

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

#### 1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración

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

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

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

#### 1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos

**Presidente:** Josep Maria Campistol Plana

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

**Invitados:** Enric Argelagués Vidal, Isabel López Asiòn, 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 Saplana  
**Directora de Comunicación:** Aurora Masip Treig  
**Director de Servicios Generales:** Joan Ovejo Cortes  
**Director de la División de la Sangre:** Lluís Puig Rovira  
**Directora de Marketing:** Elena Hernandez Ruiz de Salazar  
**Director de Tecnologías Información y Comunicación:** Albert Herrero Espinet  
**Coordinador de Centros Territoriales:** Enric Contreras Barbeta

### 1.2.2. Comité de Centros Territoriales

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

## 1.3. ÓRGANOS ASESORES

### 1.3.1. Comité Científico Interno

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

Entre las tareas que este comité ha de realizar destacan:

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

#### Composición:

- Director Científico

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

### 1.3.2. Comité Científico Externo

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

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

#### Composición:

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

### 1.4. UBICACIÓN

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

### 1.5. RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA

#### 1.5.1. Personal investigador y técnico

	Número	EDP
Investigadores principales	18	5,77
Facultativos sénior	7	5,17
Facultativos junior	20	12,15
Personal de soporte	9	8,2
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>31,29</b>

### 1.5.2. Datos Económicos

Desglose de ingresos de investigación del BST en 2014	Euros
Proyectos financiados por agencias públicas	439.103
Convenios con la industria	686.160
Fondos propios	2.700.408
<b>TOTAL</b>	<b>3.825.671</b>

### 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		

En 2014 se incorporó el Banco de Tejidos del Hospital Clínic (Transplant Services Foundation) al Banc de Sang i Teixits



#### 1.5.4. Proyectos de investigación

A continuación se presentan los 56 proyectos de investigación activos durante 2014.

PROYECTOS ACTIVOS DURANTE 2014		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COLABORACIÓN
<b>AGENCIAS PÚBLICAS</b>		
Comisión Europea	2	1
INSERM, FAPES		1
Instituto de Salud Carlos III	2	5
Ministerio de Economía y Competitividad, MINECO	1	
Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad		6
ONT	1	
Marató TV3	2	1
BST + Universidad Estrasburgo		1
<b>AGENCIAS PRIVADAS SIN ÁNIMO DE LUCRO</b>		
Mundo Sano		1
BST + Universitat Internacional de Catalunya		1
BST + Anthony Nolan Trust + Nottingham Trent	1	
<b>CONVENIOS CON LA INDUSTRIA</b>		
Ablynx		1
Argos		1
Asepeyo		1
Baxter	1	
BSRI	1	
Erytech Pharma		1
Gamida		1
Grífols, S.A.	1	2
Novartis	1	
Pfizer	2	
Progenika	1	
Roche		3
Sanofi		1
StemCyte		1
Therakos		1
<b>FONDOS PROPIOS</b>	10	
<b>TOTAL</b>		<b>56</b>

### 1.5.5. Tesis doctorales

La siguiente tesis doctoral fue leída en 2014.

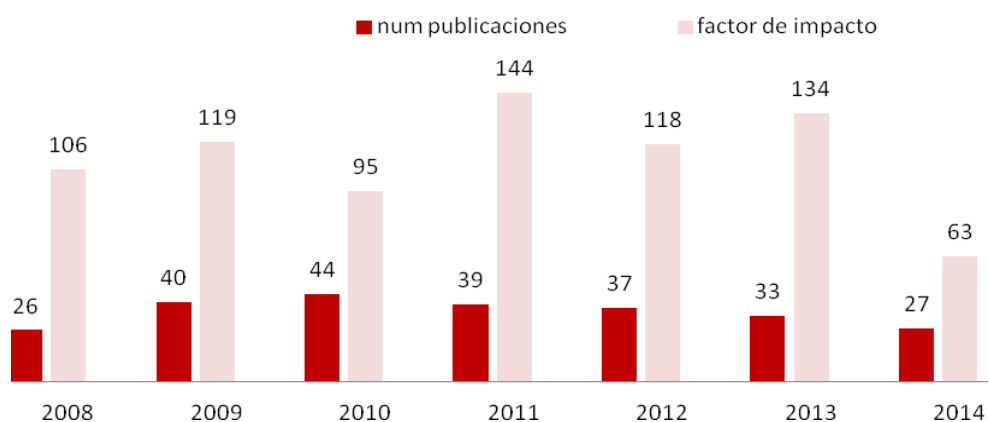
Doctorando	Título de la tesis	Directores	Departamento	Calificación
Marta Caminal Bobet	Ingeniería tisular para la regeneración ósea: desarrollo in vitro y tests in vivo en oveja	Joaquim Vives Armengol Francesc Gòdia Casablanca	Departamento de Ingeniería Química UAB	Excelente cum laude

### 1.5.6. Publicaciones

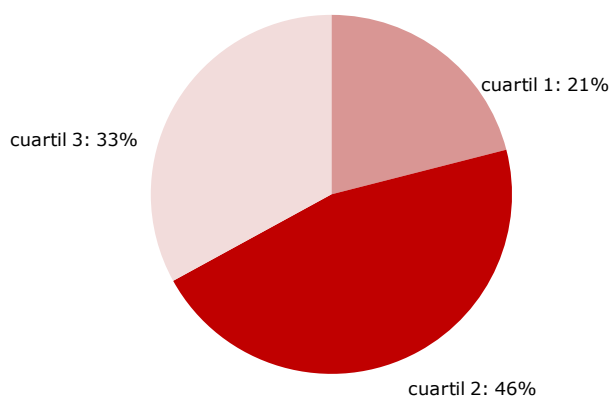
El número de publicaciones en revistas científicas de los investigadores del BST en 2014 ha sido de 27 con un factor de impacto de 63.

Para calcular el factor de impacto del 2014 se ha utilizado el Journal Citation Reports (JCR) del año 2012. 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 7 años:



### Publicaciones BST 2014



### Publicaciones 2014 por áreas de investigación:

Diagnóstico, medicina transfusional y hemostasia	12
Trasplante hematopoyético e inmunoterapia	4
Terapia reparadora e inmunomoduladora	11

#### 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, Méjico...) y con otros países europeos como el Reino Unido, Portugal, Suecia, Italia, etc.

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

#### Otros programas relacionados

#### Cátedra de Medicina Transfusional y Terapia Celular y Tisular

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

La misión de la Cátedra es impulsar, contribuir y consolidar la formación, la investigación y la consultoría en el área de la Medicina Transfusional y Terapia Celular y Tisular,

potenciando la colaboración entre investigadores y docentes del ámbito biomédico, sanitario y asistencial.

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

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

### **Proyecto DoHeCa, Donor Health Care**

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

## **1.7.WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS**

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

[www.bancsang.net](http://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](http://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 BST

### 2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA

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



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

#### **RESPONSABLE**

Lluís Puig Rovira

#### **INVESTIGADORES**

Joan Ramon Grífols Ronda  
Gemma Valeta Juan

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

Ensayo controlado de fase IIb multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la eficacia y la tolerancia de GRASPA (L-asparaginasa encapsulada en glóbulos rojos) más citarabina de baja dosis, comparada con citarabina de baja dosis sola, en el tratamiento de

pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda mayores de 65 años no aptos para quimioterapia intensiva.

Entidad financiadora: ERYTECH Pharma

Nº de expediente: GRASPA-AML2012-01

Duración: desde el 2014 hasta el 2017

**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

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

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

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

### 2.1.2. Programa 2: Seguridad Transfusional



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

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

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

En este sentido, cabe destacar la actividad desarrollada para mejorar el conocimiento de la presencia de patógenos procedentes de otros países entre la población catalana de referencia del BST. En este ámbito uno de los trabajos más relevantes de 2014 ha sido el proyecto *Prevalencia de los marcadores de Hepatitis E en los donantes de sangre de Cataluña*. Los estudios realizados en esta dirección tienen por objetivo planificar y establecer estrategias para garantizar la seguridad de los productos sanguíneos basándose en la selección correcta de los donantes de sangre y en la aplicación de test diagnósticos. Hay que tener en cuenta que el BST es el único centro que distribuye productos sanguíneos en Cataluña y es su responsabilidad directa mantener y potenciar la investigación en estas líneas.

#### **RESPONSABLE**

Sílvia Sauleda Oliveras

#### **INVESTIGADORES**

Marta Bes Maijo  
Natàlia Casamitjana Ponces  
Maria Piron

#### **PERSONAL DE SOPORTE**

Angeles Rico Blázquez

## **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

### ***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: 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: Maria Piron***

Respuesta inmune celular frente a Trypanosoma cruzi: validación del ELISpot IFN-gamma/IL10 como herramienta diagnóstica en la Enfermedad de Chagas

Entidad financiadora: BST

Duración: 2014

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

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

Entitat financiadora: Roche

Nº de expediente: CIM RD001837 / A13P004

Duración: 2014

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

PILOT STUDY Elecsys® CHAGAS on Elecsys / cobas e

Entitat financiadora: Roche

Nº de expediente: CIM RD001836 / A13P002

Duración: 2014

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

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

Recogida prospectiva de muestras de sangre para evaluar nuevos marcadores diagnósticos del cáncer de hígado  
Entidad financiadora: Roche  
Duración: desde 2014 hasta el 2016

## PUBLICACIONES

**Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, Shin T, Lindquist A, Hoang A, Vang L, Piron M, Casamitjana N, Koppelman M, Danzig L, Linnen JM.** Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *TRANSFUSION* 2014 Nov 18. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 3,526

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

de Mendoza C, Caballero E, Aguilera A, **Pirón M**, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez C, Cabezas T, González R, Treviño A, Soriano V. HIV-2 and HTLV-1 Infections in Spain, a Non-Endemic Region. *AIDS REV.* 2014 Jul-Sep;16(3):152-9. CUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR DE IMPACTO 4,075

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

individuals and values in viremic subjects tended to be low (2.8 logs on average). To date, only 26% of HIV-2 individuals have been treated with antiretrovirals. The CD4 counts, however, only increased above 200 cells/mm<sup>3</sup> in 42% of them. On the other hand, 74% of non-treated HIV-2 individuals have > 500 CD4+ T-cells/mm<sup>3</sup>. As in HIV-1 infection, X4 tropism in HIV-2 is associated with lower CD4 counts. A total of 253 individuals with HTLV-1 infection were reported in Spain by the end of 2013. Overall, 58% came from Latin America. HTLV-1-associated myelopathy was diagnosed in 29 patients and adult T-cell leukemia/lymphoma in 18. The highest incidence occurred in 2013, with 34 new HTLV-1 diagnoses, largely as result of expanding HTLV screening in blood banks. Attempts to reduce HTLV-1 proviral load in symptomatic or asymptomatic patients with elevated HTLV-1 DNA using antiretrovirals have produced poor results, although integrase inhibitors could be more successful. Although no cases of HTLV-3 or -4 have been identified so far in Spain, 769 individuals have been diagnosed with HTLV-2 infection. Up to 85% of the latest cases are coinfecting with HIV-1 and are former intravenous drug users.

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

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

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

The success of current antiviral treatment for hepatitis C virus (HCV) recurrence in liver transplant (LT) recipients remains limited. We aimed at evaluating the value of IL28B genotype and early viral kinetics to predict response to standard treatment in the transplant setting. We retrospectively evaluated 104 LT recipients treated for HCV genotype 1 recurrence between 2001 and 2010. Baseline variables, including IL28B

genotype, and early viral kinetics were compared among patients who did or did not achieve a sustained virological response (SVR). Logistic regression analyses of candidate variables were conducted to generate a reliable predictive model based on the minimum set of variables. Twenty-nine (28%) achieved an SVR. On multivariate analysis, the magnitude of HCV RNA decline at 4 weeks (OR: 3.74, 95% CI: 1.64-9.39;  $P = 0.003$ ) and treatment compliance (OR: 35.27, 95% CI: 3.35-365.54;  $P = 0.003$ ) were the only independent predictors of SVR. Favourable recipient IL28B genotype significantly correlates with virological response at week 4 (OR 3.23; 95% CI, 1.12-9.15;  $P = 0.03$ ). By logistic regression analysis, a model including donor age, recipient rs12979860 genotype and viral load at 4 weeks showed the best predictive value for SVR with an area under the receiver operating curve of 0.861. Favourable recipient IL28B genotype strongly correlates with the viral response at week 4 which is the strongest predictor of response. The combination of recipient IL28B genotype and donor age with the week 4 response reliably estimates the probability of SVR early on-treatment and may facilitate therapeutic strategies incorporating new antiviral agents.

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

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

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

### 2.1.3. Programa 3: 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.

#### **RESPONSABLE**

Enric Contreras Barbeta

#### **INVESTIGADORES**

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

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

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

Entidad financiadora: Argos Therapeutics

Nº de expediente: 2012-000871-17

Duración: desde el 2013 hasta el 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 Sant Pau), Alba Bosch Llobet (BST) y Dolors Castellà Cahiz (BST)**

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

Entidad financiadora: Therakos Inc

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

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

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

Entidad financiadora: Grífols

Nº de expediente: IG1309

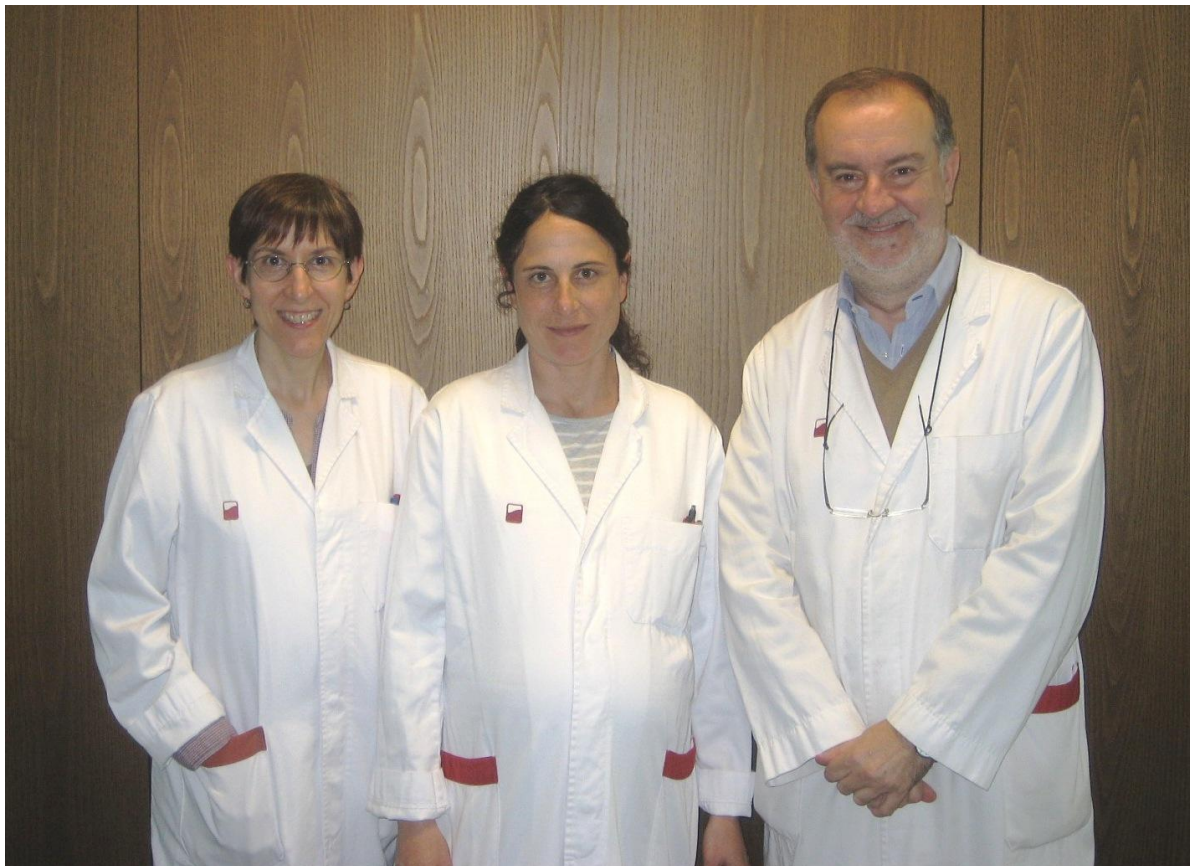
Duración: desde el 2014 hasta el 2015

## **PUBLICACIONES**

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

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

#### 2.1.4. Programa 4: Inmunohematología



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

#### **RESPONSABLE**

Eduardo Muñoz Diaz

#### **INVESTIGADORES**

Cecilia González Santesteban  
Núria Nogués Galvez

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

Expresión del antígeno recombinante Miltemberger III o GP Mur.  
Entidad financiadora: Diagnòstic Grífols  
Duración: desde el 2013 hasta el 2014

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

BLOOD NGS: Producto para el tipado completo de los sistemas ABO y RH  
Entidad financiadora: Progenika  
Duración: desde el 2014 hasta el 2016

#### **PUBLICACIONES**

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

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

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

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

### 2.1.5. Programa 5: 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, trombopatías y otros déficits de factores de la coagulación. Las coagulopatías congénitas y especialmente la hemofilia son enfermedades complejas y poco frecuentes. Para conseguir un tratamiento eficaz es necesario un programa de tratamiento integral. La Unidad de Hemofilia cuenta con un equipo multidisciplinar experimentado, que desarrolla una atención integral del paciente, lleva a cabo un control diario de la calidad asistencial mediante sesiones clínicas y se ha convertido en un centro de referencia de las coagulopatías congénitas a nivel estatal e internacional. Igualmente destacable es la participación de la unidad en numerosos estudios multicéntricos e internacionales (ITI, RUEDEN, HIGS y EUHASS).

#### **RESPONSABLE**

Francisco Vidal Pérez

#### **INVESTIGADORES**

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

#### **PERSONAL DE SOPORTE**

Lorena Ramírez Orihuela

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: PI11/03029

Duración: desde el 2012 hasta el 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 2014

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

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

Entidad financiadora: Pfizer

Duración: desde el 2013 hasta el 2015

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

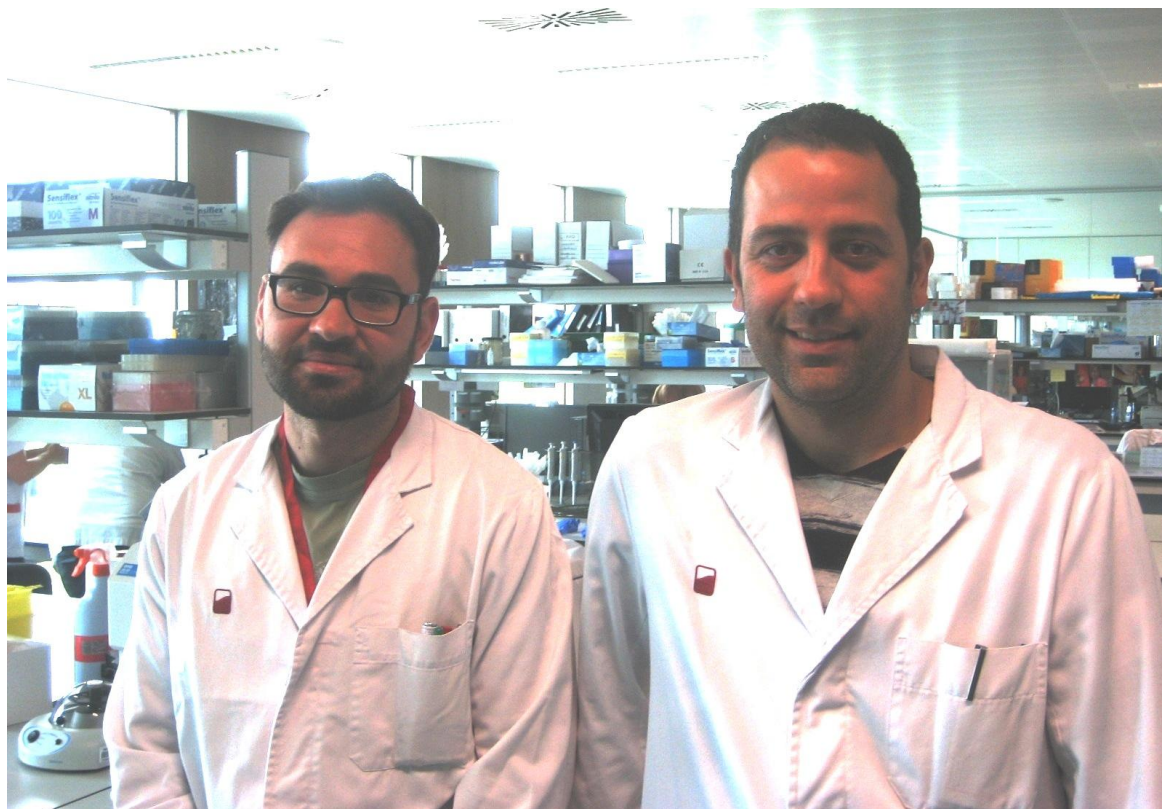
Perfil clínico y molecular de los pacientes con enfermedad de von Willebrand (PCM-EVW-ES): Registro español

Entidad financiadora: Baxter

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

## 2.2. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO E INMUNOTERAPIA

### 2.2.1. Programa 6: Biología molecular del trasplante



Las líneas fundamentales de investigación son:

- A. Inmunología clínica
- B. Desarrollo tecnológico

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

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

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

### **RESPONSABLE**

José Luis Caro Oleas

### **INVESTIGADORES**

Francesc Rudilla Salvador

### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

Determinantes genéticos en la agranulocitosis asociada al uso de medicamentos: un estudio de casos y controles

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI10/02632

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

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

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI13-01272

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

### 2.2.2. Programa 7: Trasplante de donantes y fuentes alternativas



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

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

La investigación del programa tiene los siguientes objetivos:

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

## **RESPONSABLE**

Sergi Querol Giner

## **INVESTIGADORES**

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

## **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

Infusión profiláctica de linfocitos de donante en trasplante de sangre de cordón  
Entidad financiadora: Fundació la Marató de TV3  
Nº de expediente: 20133230  
Duración: desde el 2014 hasta el 2017

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

Biomarkers of Stem Cell Circulating in Plasma of Cord Blood  
Entidad financiadora: BST, Anthony Nolan Trust i Nottingham Trent University  
Duración: desde 2009 hasta el 2014

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

Identificación de unidades del plan nacional de cordón umbilical con variante homocigota CCR5- $\Delta$ 32  
Entidad financiadora: ONT  
Duración: desde el 2014 hasta el 2015

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

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: Sergi Querol Giner, Dinara Samarkanova***

Propiedades inmunológicas del Plasma Rico en Plaquetas de sangre de cordón umbilical. Proceso de validación para uso clínico  
Entidad financiadora: BST  
Duración: 2014

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

Propuesta de un nuevo consenso de administración de plerixafor, para disminuir el porcentaje de fallos de movilización de progenitores hematopoyéticos  
Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2014 hasta el 2017

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

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

Entidad financiadora: BST y Universidad de Estrasburgo

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

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

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

Entidad financiadora: Gamida

Nº de expediente: 2014-000074-19

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

**Investigador principal: Cristina Diaz Heredia (Hospital Vall d'Hebron), Dolors castellà Cahiz (BST)**

Estudio combinado de fase 1/2 de búsqueda de dosis y comparativo, abierto, aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad de plerixafor junto con regímenes estándar para la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica, y posterior recolección por aféresis, frente a solo regímenes estándar para la movilización en pacientes pediátricos, de 2 a <18 años, con tumores sólidos que reúnen los requisitos para trasplantes autólogos

Entidad financiadora: Sanofi

Nº de expediente: 2010-019340-40

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

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

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

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: Cristina Diaz Heredia (Hospital Vall d'Hebron), Sergi Querol Giner (BST) 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 filgrastim 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

**Castillo N, García-Cadenas I, García O, Barba P, Heredia CD, Martino R, Azqueta C, Ferrà C, Canals C, Elorza I, Olivé T, Badell I, Sierra J, Duarte R, Valcárcel D, Querol S.** Few and Nonsevere Adverse Infusion Events Using an Automated Method for Diluting and Washing before Unrelated Single Cord Blood Transplantation. *BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT.* 2014 Dec 27. CUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,940

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

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

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

**Luevano M, Domogala A, Blundell M, Jackson N, Pedroza-Pacheco I, Derniame S, Escobedo-Cousin M, Querol S, Thrasher A, Madrigal A, Saudemont A.** Frozen cord blood hematopoietic stem cells differentiate into higher numbers of functional natural killer cells



in vitro than mobilized hematopoietic stem cells or freshly isolated cord blood hematopoietic stem cells. PLOS ONE 2014 Jan 29;9(1):e87086. CUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,730

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

Sánchez-Ortega I, Querol S, Encuentra M, Ortega S, Serra A, Sanchez-Villegas JM, Grifols J, Pujol-Balaguer M, Pujol-Bosch M, Martí J, Garcia-Cerecedo T, Barba P, Sancho J, Esquirol A, Sierra J, Duarte R. Plerixafor in patients with lymphoma and multiple myeloma: effectiveness in cases with very low circulating CD34+ levels and preemptive intervention versus remobilization. BONE MARROW TRANSPLANTATION 2014 Sep 15. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 3,541

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

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

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

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

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

#### **RESPONSABLE**

Joan Garcia Lopez

#### **INVESTIGADORES**

Margarita Blanco García

Marta Caminal Bobet  
Alba Casamayor Genescà  
Margarita Codinach Creus  
Ruth Coll Bonet  
Irene Oliver Vila  
Arnau Pla Calvet  
Noèlia Pujals Fonts  
Luciano Rodríguez Gómez  
Joaquim Vives Armengol

#### **PERSONAL DE SOPORTE**

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

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

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***

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 Bagó Granell (Hospital Vall d'Hebron), Joan Garcia Lopez (BST)***

Estudio prospectivo, aleatorizado comparando la fusión espinal en pacientes afectados de patología degenerativa del raquis lumbar, utilizando células mesenquimales autólogas inmovilizadas en partículas de hueso humano, respecto al injerto autólogo de cresta iliaca del propio paciente

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC10-209

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

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

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-158

Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

Trasplante de Células Troncales Mesenquimales Autólogas Derivadas de Médula Ósea como Estrategia Terapéutica Potencial para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple.  
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
Nº de expediente: EC10-266  
Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

Terapia celular autóloga con células madre adultas en la osteonecrosis de la cabeza femoral  
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
Nº de expediente: EC10-208  
Duración: desde el 2012 hasta el 2014

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

Estudio clínico piloto de fase I/IIA de seguridad y eficacia en la reparación de la lesión de menisco mediante infiltración de células mesenquimales autólogas  
Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad  
Nº de expediente: EC11-436  
Duración: desde el 2012 hasta el 2014

**Investigador principal: Marius Aguirre Canyadell (Hospital 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 (Hospital 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: Francisco Granell Escobar (Hospital ASEPEYO), Joan Garcia Lopez (BST)**

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

Nº de expediente: 2013-005025-23  
Duración: desde el 2014 hasta el 2017

### PUBLICACIONES

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

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

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

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

### 2.3.2. Banco de Tejidos



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

#### **RESPONSABLE**

Esteve Trias Adroher

#### **INVESTIGADORES**

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

Jordi Pous Miralles  
Jaime Tabera Fernandez  
Anna Vilarrodona Serrat

### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

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

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

Entidad financiadora: Universitat Internacional de Catalunya i BST

Nº de expediente: PER-ECL-2013-06

Duración: desde el 2014 hasta el 2015

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

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: SEP-210137838

Duración: desde el 2014 hasta el 2018

### **PUBLICACIONES**

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

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

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

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

years, patients received a mean of  $4.5 \pm 1.8$  and  $1.6 \pm 2.1$  injections of antiangiogenic drugs, and  $5.4 \pm 2.8$  and  $3.6 \pm 2.2$  follow-up visits were performed, respectively. The highest improvement in VA was observed at 3 months of follow-up, followed by a decrease in the response that stabilized above baseline values until the end of the study. Patients who received an initial loading dose presented greater VA gains than those without. **CONCLUSIONS:** Our results suggest the need for a more standardized approach in the management and diagnosis of nvAMD receiving VEGF inhibitors. To achieve the visual outcomes reported in pivotal trials, an early diagnosis, proactive approach (more treating than follow-up visits), and a close monitoring might be the key to successfully manage nvAMD.

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

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

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

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

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



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

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

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

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

The European Association of Tissue Banks (EATB) Donor Case Workshop is a forum held within the program of the EATB Annual Congress. The workshop offers an opportunity to discuss and evaluate approaches taken to challenging donor selection and donation ethics, and it strengthens networking between tissue banking professionals. The workshops actively engage participants from a wide array of international expertise, in an informal, secure and enjoyable setting in which learning from peers and finding potential solutions for submitted cases are facilitated. This report reflects some of the discussion at the Donor Case Workshop during the EATB Annual Congress in Brussels in 2013. The

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

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

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

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

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

Algunos de los proyectos realizados en el BST durante 2014 han sido financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

