

MEMORIA CIENTÍFICA DE INVESTIGACIÓN

BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS I 2016



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



BANC DE SANG
I TEIXITS

ÍNDICE

1. BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	4
1.1. ÓRGANOS DE GOBIERNO	4
1.1.1. Consejo de Administración	4
1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración	4
1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos	4
1.2. ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y DE GESTIÓN	4
1.2.1. Comité de Dirección	4
1.2.2. Comité de Centros Territoriales	5
1.3. ÓRGANOS ASESORES	5
1.3.1. Comité Científico Interno	5
1.3.2. Comité Científico Externo	6
1.4. UBICACIÓN	6
1.5. RESUMEN DE LA ACTIVIDAD INVESTIGADORA	6
1.5.1. Personal investigador y técnico	6
1.5.2. Datos Económicos	7
1.5.3. Organización de la investigación en el BST	7
1.5.4. Proyectos de investigación	8
1.5.5. Tesis doctorales	9
1.5.6. Publicaciones	9
1.5.7. Patentes	10
1.6. DOCENCIA EN INVESTIGACIÓN	10
1.7. WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	11
2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BST	13
2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA	13
2.1.1. Programa 1: Seguridad Transfusional	13
2.1.2. Programa 2: Aféresis terapéutica	16
2.1.3. Programa 3: Inmunohematología	19
2.1.4. Programa 4: Coagulopatías	21
2.2. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO E INMUNOTERAPIA	26
2.2.1. Programa 5: Biología molecular del trasplante	26
2.2.2. Programa 6: Trasplante de donantes y fuentes alternativas	28
2.3. TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA	34
2.3.1. Programa 7: Terapias avanzadas	34
2.3.2. Programa 8: Banco de Tejidos	41



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR GENERAL

Os presentamos la Memoria 2016, un documento que recoge los principales proyectos de investigación en los que hemos trabajado desde el Banc de Sang i Teixits. Ha sido el año en que hemos aprobado el Plan Estratégico de Investigación que nos ha de conducir hasta el horizonte 2020. Este Plan Estratégico pone foco en cinco áreas clave: Hemoterapia, Tejidos, Terapia Celular, Seguridad Biológica y también, y por primera vez, en el aspecto social de la Donación.

Coincidiendo con la elaboración del Plan de Investigación, hemos puesto en marcha la Catalan Stem Cell Transplantation Alliance, que agrupa a los principales equipos clínicos de Cataluña con profesionales del Banc de Sang i Teixits y que pretende poner en común el conocimiento y generar actividad de investigación aplicada en células madre. También destacamos el nuevo acuerdo con el Instituto de Investigación británico Anthony Nolan, con quien mantenemos una estrecha relación desde hace años. Gracias a este nuevo acuerdo, contamos con el asesoramiento del Doctor Alejandro Madrigal, director científico del Instituto, para contribuir a aportar y liderar proyectos de investigación muy importantes para avanzar en el tratamiento de enfermedades como la leucemia.

El año que hemos dejado atrás es relevante también en el área de tejidos, dado que hemos culminado la integración de los dos bancos existentes en Cataluña, uniendo toda la actividad en un mismo espacio, en el edificio central Frederic Duran i Jordà. Gracias a una apuesta por las infraestructuras de futuro, este 2016 hemos inaugurado una superficie de salas blancas que nos permitirá llevar a cabo la actividad diaria de una manera óptima y también abordar los proyectos de futuro, en colaboración con otras instituciones clínicas en la medida que sea posible.

Este 2016, hemos recogido nuestra investigación en casi una cincuentena de proyectos de investigación. Todos, con la única perspectiva de mejorar la calidad de vida de todas las personas que requieren los tratamientos de que disponemos.

Enric Argelagués Vidal



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR CIENTÍFICO

Nuevamente os hacemos llegar la memoria de investigación del Banco de Sangre y Tejidos. Ahora, la correspondiente al año 2016.

Si de alguna manera podría resumir lo que ha pasado el último año sería utilizando la sílaba "re" como factor común de palabras como Reunión, Reflexión, Relanzamiento. Pero ... eso vendrá más tarde; hablamos ahora de lo que hemos hecho y hemos alcanzado.

Como se puede observar en las páginas siguientes, en unos tiempos que no han dejado de ser difíciles, hemos mantenido la actividad de investigación, con 64 investigadores, el 70% con dedicación parcial y 49 proyectos activos, incluyendo los que financiamos con fondos propios (14), los que obtienen financiación competitiva (22) y los que son fruto de la colaboración con la industria (13).

Algunos de estos proyectos han generado dos tesis doctorales (ya son 15 en los últimos 10 años) y dos nuevas patentes europeas (de un total de 7).

Por otra parte, el número de publicaciones ha sido netamente inferior pero manteniendo el factor de impacto global y se ha duplicado el número de las publicaciones en el primer cuartil, un indicador de su mejora cualitativa.

Otro hecho que a menudo pasa desapercibido es la incorporación de nuevos productos o servicios fruto de la investigación o el desarrollo propio. Sin entrar en detalles, en 2016, los laboratorios de Inmunohematología, de Histocompatibilidad, de Coagulopatías Congénitas y el Banco de Tejidos se beneficiaron del resultado de investigación y de desarrollos internos.

Desde el punto de vista académico, a través de la cátedra, hemos mantenido el ritmo del máster oficial internacional "EMTACT" y hemos organizado dos jornadas científicas en colaboración con la European School of Transfusion Medicine, con la que tenemos un acuerdo.

Ahora sí: volviendo a las "re", decir que el 2016 hemos reunido las divisiones de Terapias Avanzadas y los Servicios de Terapia Celular. Hecho que, seguramente potenciará la investigación en este ámbito. También hemos reunido el banco de tejidos, ahora en las instalaciones de la sede central, que favorecerá todo tipo de sinergias.

También, hemos reflexionado sobre el pasado y el futuro de la investigación en el BST y hemos propuesto un nuevo plan estratégico que incide, más aún, en la traslación de los resultados de la investigación a la sociedad y en un mayor impacto científico de nuestra actividad.

Y, por último, y esto quizás es lo más importante de cara a nuestro futuro, el BST ha apostado de nuevo por un relanzamiento de la investigación, aprobando un nuevo plan estratégico, el PER 2017-20 que esperamos sirva de faro y guía para abordar con éxito los nuevos retos.

Joan Garcia Lopez

1. BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

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

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

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

1.1. ÓRGANOS DE GOBIERNO

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

1.1.1. Consejo de Administración

Presidente: Manel Peiró Posadas

Vicepresidente: Pilar Magrinyà Rull

Secretario: Rafael Gomàriz Parra

Vocales: Antoni Castells Garagou, Enric Contreras Barbeta, Francesc Gòdia Casablanques, Miquel Rutllant Bañeres, Emili Sullà Pascual, Roberto Gili Palacios, Vicenç Martínez Ibáñez, Ivan Planas Miret, Santiago Suso Vergara y Maria Antònia Viedma Martí.

1.1.2. Comisiones del Consejo de Administración

Económica y de Auditoria: Ivan Planas Miret, Carmen Garcia Jarque y Emili Sullà Pascual

Innovación e Investigación: Francesc Gòdia Casablanques y Miquel Rutllant Bañeres

Desarrollo Corporativo: Roberto Gili Palacios, Miquel Rutllant Bañeres y Santiago Suso Vergara

1.1.3. Comité Estratégico de Tejidos

Presidente: Antoni Castells Garagou

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

Invitados: Enric Argelagués Vidal, Isabel López Asión y Esteve Trias Adroher

1.2. ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y DE GESTIÓN

1.2.1. Comité de Dirección

Director Gerente: Enric Argelagués Vidal

Directora Adjunta: Isabel López Asión
Directora de Personas y Valores: Esther Solà Sapllana
Directora de Comunicació: 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 Muñiz Díaz
Barcelona. Valle de Hebrón y Clínico: Rafael Parra Lopez
Barcelona. Sant Pau: Alba Bosch Llobet
Badalona. Germans Trias i Pujol: Joan Ramon Grífols Ronda
L'Hospitalet. Bellvitge: Isabel Gonzalez Medina
Manresa. Fundació Althaia / Terrassa. Mutua de Terrassa: Ramon Salinas Argente
Girona. Dr. Josep Trueta: Anna Millan Alvarez
Lleida. Arnau de Vilanova: Juan Manuel Sánchez Villegas
Tarragona. Joan XXIII/Tortosa. Verge de la Cinta/Reus. Sant Joan: Virginia Callao Molina

1.3.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, Joaquim Vives Armengol i Ricardo Casaroli
- 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 les 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	3	1,43
Investigadores sénior	20	9,69
Investigadores júnior	32	16,78
Personal de soporte	9	5,40
TOTAL	64	33,30

1.5.2. Datos Económicos

Desglose de ingresos de investigación del BST en 2016	Euros
Proyectos financiados por agencias públicas	234.264
Convenios con la industria	521.982
Fondos propios	2.860.514
TOTAL	3.616.760

1.5.3. Organización de la investigación en el BST

El Plan Estratégico de I+D+i 2013-2015 definía 8 Programas de Investigación que en 2016 fueron re-estructurados de la siguiente forma:

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

1.5.4. Proyectos de investigación

PROYECTOS ACTIVOS DURANTE 2016		
	INVESTIGADOR PRINCIPAL BST	COLABORACIÓN
AGENCIAS PÚBLICAS		
ACCIÓ		1
Comisión Europea	2	2
Instituto de Salud Carlos III	4	3
Ministerio de Economía y Competitividad, MINECO	1	
Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad		6
Marató TV3	3	
CONVENIOS CON LA INDUSTRIA		
Argos		1
Baxalta	1	
Baxter	1	
Gamida		1
Grífols, S.A.	1	1
Immunocellular Therapeutics LTD		1
Novartis		1
Progenika	1	
Roche		1
Sanofi		1
Sotio		1
Therakos		1
FONDOS PROPIOS	14	
TOTAL		49

1.5.5. Tesis doctorales

El número de tesis doctorales leídas en 2016 por investigadores del BST o dirigidas por investigadores del BST ha sido de 2.

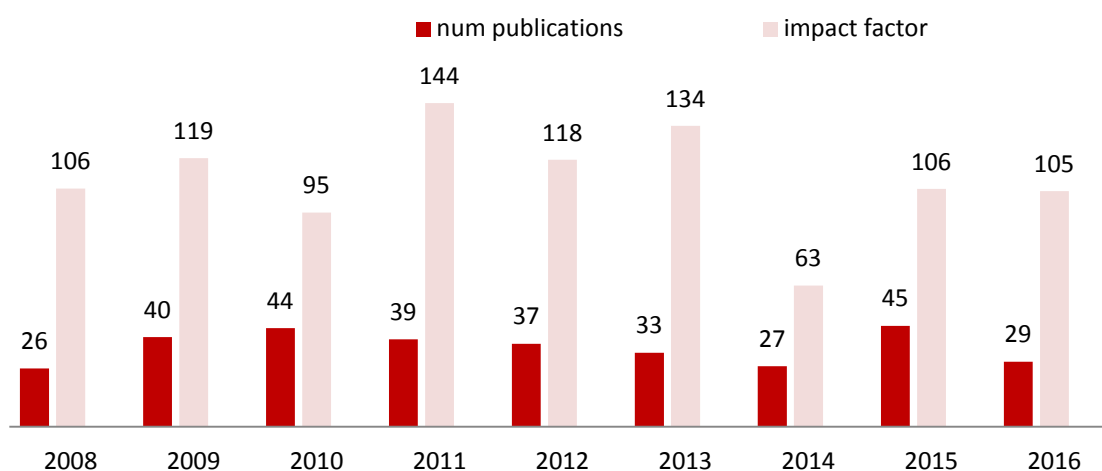
Doctorando	Título de la tesis	Directores	Departamento	Calificación
Maricel Subirà	Mejora del funcionamiento de un hospital de día médico polivalente de un hospital comarcal en base al análisis de indicadores específicos y de los costes de las actividades que en él se realizan	Ramon Salinas, Andres Lopez	UAB, Departamento de Medicina	Excelente
Bachar Kudsieh	Reposicionamiento y fijación transescleral en el sulcus con suturas de polyester, de lentes intraoculares luxadas a cavidad vítrea mediante vitrectomía 23-gauge: Evaluación de una técnica quirúrgica	Ricardo Casaroli, Jeroni Nadal	UB, Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas	Excelente Cum Laude por unanimidad

1.5.6. Publicaciones

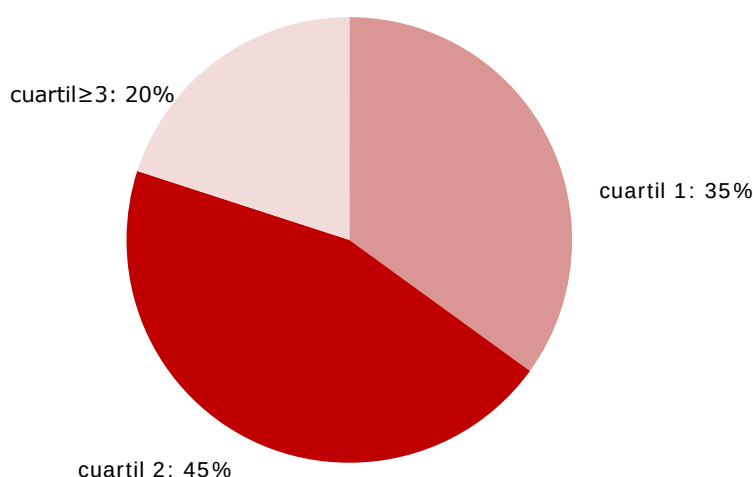
El número de publicaciones en revistas científicas de los investigadores del BST en 2016 ha sido de 29 con un factor de impacto de 104,83.

Para calcular el factor de impacto del 2016 se ha utilizado el Journal Citation Reports (JCR) del año 2014. 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 9 años:



Publicaciones BST 2016



1.5.7. Patentes

Actualmente el BST tiene 7 patentes en diferentes estadios de tramitación. Seis de ellas están concedidas en España y varias en USA, Colombia, México, Bélgica, Alemania, Francia, Reino Unido, Italia y Holanda.

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 márketing) con convenios con diferentes institutos de educación secundaria.

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

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

Otros programas relacionados

Cátedra de Medicina Transfusional y Terapia Celular y Tisular

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

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

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

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

Proyecto DoHeCa, Donor Health Care

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

1.7.WEB DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

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

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

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

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

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

El blog bancsang.net/blog contiene información sobre la actividad corporativa, asistencial y científica del Banc de Sang i Teixits y está dirigido al conjunto de la ciudadanía. Cuenta con un boletín electrónico al cual se puede suscribir cualquier persona para recibir por correo electrónico las actualizaciones de contenido.

El blog moltesgracies.net contiene historias de personas que han necesitado sangre y tejidos para sus tratamientos. Cuenta con un formulario para que cualquier receptor pueda explicar su historia. De este modo se pretende visualizar la importancia de las donaciones, poniendo cara a las personas que se benefician de ellas directamente.

2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BST

2.1. DIAGNÓSTICO, MEDICINA TRANSFUSIONAL Y HEMOSTASIA

2.1.1. Programa 1: 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. 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

Carmen De la Torre-Monmany Rial

PERSONAL DE SOPORTE

Mireia Parés Guerrero
Angeles Rico Blázquez

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Maria Piron

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

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2009 hasta el 2017

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Hepatitis E y seguridad transfusional: Validación de un método in-house de cribado de HEV RNA en donaciones de sangre y estudio de prevalencia en pacientes oncohematológicos

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

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

Entidad financiadora: Abbott

Durada: des del 2016 fins al 2019

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

Mutaciones de resistencia a los nuevos tratamientos VHC, clave para optimizar la eficiencia clínica y presupuestaria

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Durada: des del 2016 fins al 2018

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

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

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

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

samples tested positive for HEV RNA, with an estimated viral load of 75,000 IU/mL. Phylogenetic analysis revealed the same HEV strain Genotype 3 in one of the transfused RBC products and in the patient's serum sample. **CONCLUSION:** Transfusion of RBCs with detectable HEV RNA is a risk factor for acute hepatitis E in immunocompetent patients in Europe.

2.1.2. Programa 2: 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

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

Gemma Viche Pinas

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

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 2017

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

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: 2013-002801-71

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Joan Carles (Hospital Vall d'Hebron), Rafael Parra Lopez (BST)

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

Entidad financiadora: Sotio

Nº de expediente: 2012-002814-38

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

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

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

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: ICI14/00224

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

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

Estudio de un solo grupo para evaluar la eficacia de UVADEX® (metoxsaleno) solución estéril en conjunto con el sistema de fotoféresis CELLEX® de THERAKOS® en pacientes pediátricos con EICH aguda refractaria a esteroides

Entidad financiadora: Therakos

Nº de expediente: 2014-004806-14

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

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

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

Entidad financiadora: Immunocellular Therapeutics, LTD

Nº de expediente: ICT-107-301

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

PUBLICACIONES

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

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

2.1.3. Programa 3: 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 Díaz

INVESTIGADORES

Cecilia González Santesteban

Núria Nogués Gálvez

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

Expresión del antígeno recombinante Miltemberger III o GP Mur.

Entidad financiadora: Diagnòstic Grífols

Duración: desde el 2013 hasta el 2017

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 2017

PUBLICACIONES

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

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

Flesch BK, Morar B, Comas D, **Muñiz-Diaz E**, Nogués N, Kalaydjieva L. The AQP1 del601G mutation in different European Romani (Gypsy) populations. BLOOD TRANSFUS 2016 May 11:1-2. CUARTIL 3, FACTOR DE IMPACTO 2,239

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

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

2.1.4. Programa 4: Coagulopatías



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

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

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

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

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

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

RESPONSABLE

Francisco Vidal Pérez

INVESTIGADORES

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

PERSONAL DE SOPORTE

Natàlia Comes Fernandez
Lorena Ramírez Orihuela

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: PI11/03029

Duración: desde el 2012 hasta el 2016

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 2016

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 2016

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Desarrollo e implementación de nuevas herramientas de análisis molecular masivo para el abordaje integral del diagnóstico e investigación de las coagulopatías congénitas

Entidad financiadora: Institut de Salut Carlos III

Nº de expediente: PI15/01643

Duración: desde el 2016 hasta el 2019

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

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

Entidad financiadora: Baxalta

Nº de expediente: H16-32544

Duración: desde el 2016 hasta el 2019

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Diagnóstico molecular de la hemofilia en Cuba. Estudio de la variabilidad genética y epidemiología poblacional.

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

PUBLICACIONES

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

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

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

Recent works have highlighted the role of NOR-1 in both smooth and skeletal muscle, and have proposed this nuclear receptor as a nexus that coordinates muscle performance

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

Fidalgo T, Salvado R, **Corrales I**, Pinto SC, **Borràs N**, Oliveira A, Martinho P, Ferreira G, Almeida H, Oliveira C, Marques D, Gonçalves E, Diniz M, Antunes M, Tavares A, Caetano G, Kjölleström P, Maia R, Sevivas T, **Vidal F**, Ribeiro L. Genotype-phenotype correlation in a cohort of Portuguese patients comprising the entire spectrum of VWD types: impact of NGS. THROMB HAEMOST 2016 Mar 17;116(1). CUARTIL 1, FACTOR DE IMPACTO 4,984

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

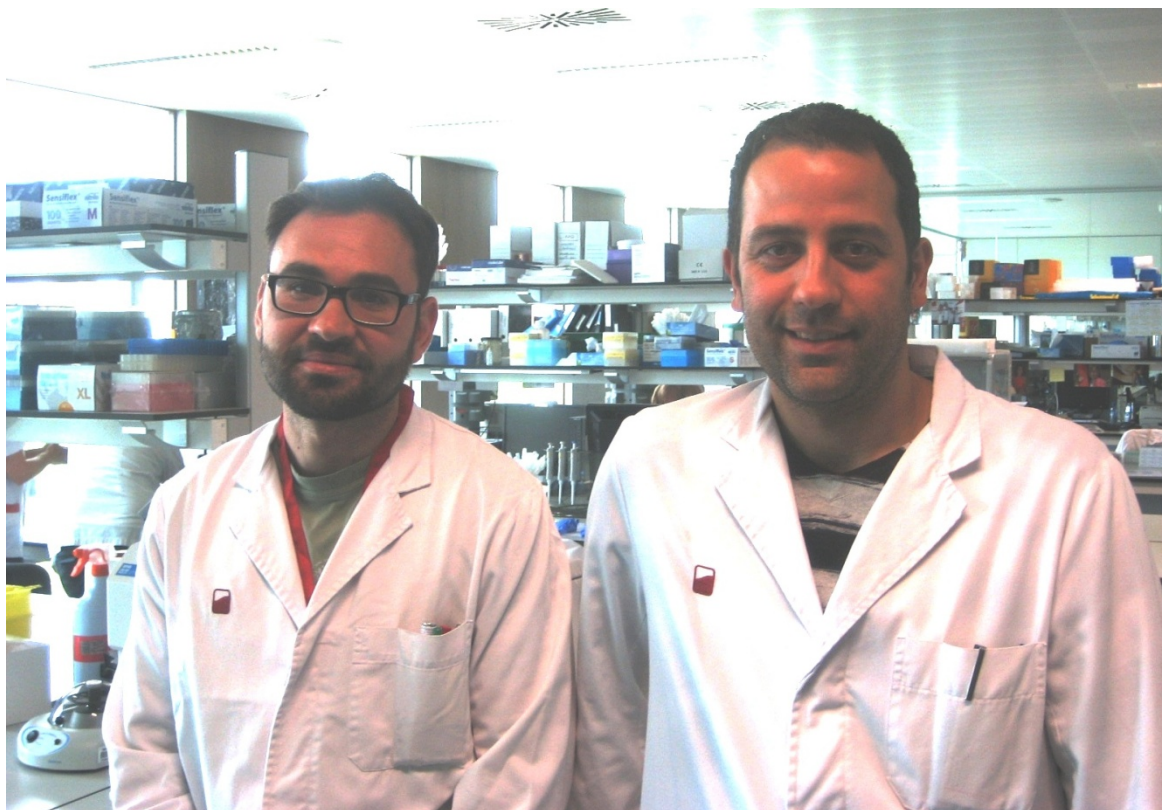
Iavecchia L, Safiya A, Salat D, Sabaté M, Bosch M, Biarnés A, Camps A, **Castellà D**, Lalueza P, Pons V, Teixidor J, Villar MM, Agustí A. Impact of implementing a protocol on the perioperative management in patients treated with anti-thrombotics admitted for hip fracture surgery: an observational study.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

This study aimed to describe the impact of implementing a protocol on the perioperative management of patients admitted for hip fracture treated with anti-thrombotics. A protocol was designed based on recommendations from the American College of Chest Physicians (ACCP). After its implementation (May 2012), information on anti-thrombotic management was collected from admission to three months after surgery in retrospective (October 2011-March 2012) and prospective (October 2012-March 2013) cohorts. Patients' thromboembolic risk was classified into high, moderate or low according to the ACCP categories. A total of 113 and 101 cases were included in the retrospective and

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

2.2. TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO E INMUNOTERAPIA

2.2.1. Programa 5: Biología molecular del trasplante



Las líneas fundamentales de investigación son:

- A. Inmunología clínica
- B. Desarrollo tecnológico

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

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

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

RESPONSABLE

José Luis Caro Oleas

INVESTIGADORES

Francesc Rudilla Salvador

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

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

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

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI13-01272

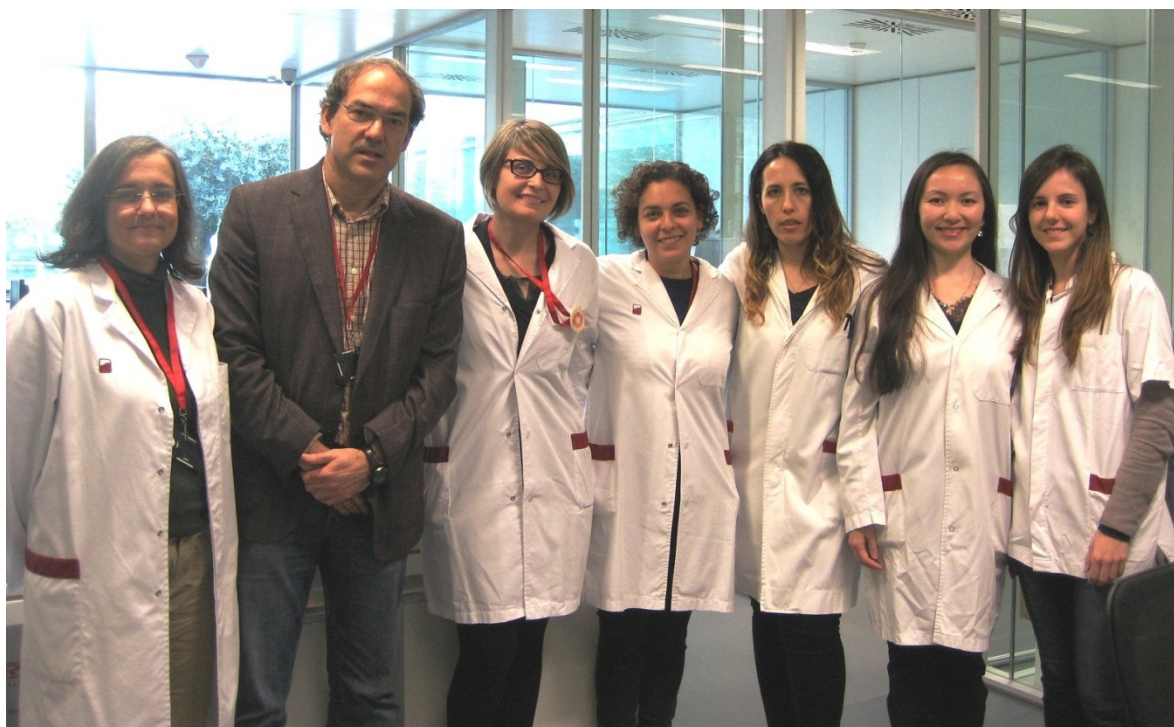
Duración: desde el 2014 hasta el 2016

PUBLICACIONES

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

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

2.2.2. Programa 6: 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
Susana Garcia Gomez
Núria Martínez Llonch
Laura Medina Marrero
Dinara Samarkanova
Marta Torrabadella Reynoso
Elena Valdivia Garcia

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

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

Entidad financiadora: BST

Nº de expediente: 2015-000510-22

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Marta Torrabadella Reynoso

Estudio de la influencia de embarazos previos de la donante en el resultado de los trasplantes alogénicos no emparentados de sangre de cordón

Entidad financiadora: BST

Nº de expediente: PR(BST)370/2016

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

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

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

Entidad financiadora: Gamida

Nº de expediente: 2016-000074-19

Duración: desde el 2014 hasta el 2016

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

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

Entidad financiadora: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nº de expediente: EC11-559

Duración: desde el 2012 hasta el 2017

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

Ensayo de fase II, de un solo grupo, multicéntrico, para determinar la eficacia y la seguridad de CTL019 en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células B en recaída y refractaria.

Entitat financiadora: Novartis

Nº de expediente: 2013-003205-25

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

Investigador principal: Xinxin Li (H Sant Joan de Deu), Marta Torrabadella (BST)

Mejora de la eficiencia en los programas de donación de sangre de cordón umbilical mediante la selección poblacional prenatal

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2016 hasta el 2017

Investigador principal: Cristina Díaz Heredia (Hospital Vall d'Hebron), Rafael Parra Lopez (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 2017

PUBLICACIONES

Castillo N, García-Cadenas I, Barba P, **Canals C**, Díaz-Heredia C, Martino R, Ferrà C, Badell I, Elorza I, Sierra J, Valcárcel D, **Querol S**. Early and Long-Term Impaired T-Lymphocyte Immune Reconstitution after Cord Blood Transplantation with Antithymocyte Globulin. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT 2016 Nov 22. CUARTIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,404

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

Castillo N, García-Cadenas I, Díaz Heredia C, Martino R, Barba P, Ferrà C, **Canals C**, Elorza I, Olivé T, Badell I, Sierra J, Valcárcel D, **Querol S**. Cord blood units with high CD3+ cell counts predict early lymphocyte recovery after in-vivo T cell depleted single cord blood transplantation. BIOL BLOOD MARROW TRANSPLANT 2016 Mar 30. CUARTIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,404

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

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

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

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

Graft-versus-host disease (GVHD) is among the most challenging complications in unrelated donor hematopoietic cell transplantation (HCT). The highly polymorphic "MHC

class I chain-related gene A", MICA, encodes a stress-induced glycoprotein expressed primarily on epithelia. MICA interacts with the invariant activating receptor NKG2D; expressed by cytotoxic lymphocytes. The MICA gene is located in the MHC, next to HLA-B; hence MICA has the requisite attributes of a bona fide transplantation antigen. Using high-resolution sequence-based genotyping of MICA, we retrospectively analyzed the clinical impact of MICA mismatches in a multicenter cohort of 922 unrelated donor HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 10/10 allele-matched HCT. Among the 922 pairs, 113 (12.3%) were mismatched in MICA. MICA mismatches were significantly associated with an increased incidence of grade III-IV acute GVHD (HR, 1.83; 95% CI, 1.50 to 2.23; $P < 0.001$), chronic GVHD (HR, 1.50; 95% CI, 1.45 to 1.55; $P < 0.001$) and non-relapse mortality (HR, 1.35; 95% CI, 1.24 to 1.46; $P < 0.001$). The increased risk of GVHD was mirrored by a lower risk of relapse (HR, 0.50; 95% CI, 0.43 to 0.59; $P < 0.001$), indicating a possible graft-versus-leukemia effect. In conclusion, when possible, selecting a MICA-matched donor significantly influences key clinical outcomes of HCT in which a marked reduction of GVHD is paramount. The tight linkage disequilibrium between MICA and HLA-B renders identifying a MICA-matched donor readily feasible in clinical practice.

Saccardi R, Tucunduva L, Ruggeri A, Ionescu I, Koegler G, **Querol S**, Grazzini G, Lecchi L, Nanni Costa A, Navarrete C, Pouthiers F, Larghero J, Regan D, Freeman T, Bittencourt H, Kenzey C, Labopin M, Baudoux E, Rocha V, Gluckman E. Impact of cord blood banking technologies on clinical outcome: a Eurocord/Cord Blood Committee (CTIWP), European Society for Blood and Marrow Transplantation and NetCord retrospective analysis. TRANSFUSION 2016 May 31. CUARTIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,225

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

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

It is unclear whether higher CD34 + cell doses infused for ASCT have any influence on survival or relapse in patients with lymphoma. We analyzed the correlation of infused CD34 + cell dose with relapse, survival, and hematopoietic recovery in 146 consecutive patients undergoing ASCT for lymphoma. Higher doses ($>5 \times 10^6/\text{kg}$) were significantly correlated with earlier hematopoietic recovery, fewer infectious episodes, lower

transfusion needs. No differences were observed in lymphoma outcomes (4-year relapse incidence of 38% [95%CI: 29%-48%] in the lower dose group versus 51% [95%CI: 30%-69%] in the higher dose group, 10-year OS probabilities of 58% [95%CI: 48%-68%] versus 75% [95%CI: 59%-91%], 10-year DFS probabilities of 47% [95%CI: 37%-57%] versus 42% [95%CI: 23%-61%], $p = \text{NS}$ for all outcomes). In this series, a higher infused CD34 + cell dose did not correlate with survival or relapse but correlated with earlier hematopoietic recovery and lower resource consumption

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

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

2.3.TERAPIA REPARADORA E INMUNOMODULADORA

2.3.1. Programa 7: Terapias avanzadas



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

- A. La investigación y el desarrollo de candidatos a fármacos celulares y biomarcadores.
- 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
Margarita Codinach Creus
Ruth Coll Bonet
Ana Del Mazo Bárbara
Marta Grau Vorster
Irene Oliver Vila
Blanca Reyes Moreno
Luciano Rodríguez Gómez
Daniel Vivas Pradillo
Joaquim Vives Armengol

PERSONAL DE SOPORTE

Isabel Coca Lozano
Davinia Bartolomé Torcal
Mireia Lloret Sanchez
Isabel Ortega Montoya
Laura Reales Lorca
Miriam Requena Montero
Sílvia Torrents Zapata

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN***Investigador principal: Joan Garcia Lopez***

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

Entidad financiadora: Ministerio de Economía y Competitividad

Nº de expediente: IPT-2012-0745-300000

Duración: desde el 2013 hasta el 2016

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

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

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: RD12/0019/0015

Duración: desde el 2013 hasta el 2017

Investigador principal: Joaquim Vives

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

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2016 hasta el 2018

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

ADVANCE(CAT) Aceleradora para el desarrollo de terapias avanzadas en Cataluña

Nº de expediente: COMRDI15-1-0013

Entidad financiadora: ACCIÓ

Duración: desde el 2016 hasta el 2019

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 2017

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 2017

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 2017

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 2017

Investigador principal: Joan Carles Monllau Garcia (ICATME), 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 2017

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 2017

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

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

Entidad financiadora: ASEPEYO y BST

Nº de expediente: 2013-005025-23
Duración: desde el 2016 hasta el 2017

PUBLICACIONES

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

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

Oliver-Vila I, Coca MI, Grau-Vorster M, Pujals-Fonts N, Caminal M, Casamayor-Genescà A, Ortega I, Reales L, Pla A, Blanco M, García J, Vives J. Evaluation of a cell-banking strategy for the production of clinical grade mesenchymal stromal cells from Wharton's jelly. *CYTOTHERAPY* 2016 Jan;18(1):25-35. CUARTIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,293

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

Del Mazo-Barbara A, Nieto V, Mirabel C, Reyes B, Garcia-Lopez J, Oliver-Vila I, Vives J. Streamlining the qualification of computerized systems in GxP-compliant academic cell therapy facilities. CYTOTHERAPY 2016 Sep;18(9):1237-9. CUARTIL 2, FACTOR DE IMPACTO 3,293

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

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

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

Umbilical cord blood (UCB) transplantation is associated with long periods of aplastic anaemia. This undesirable situation is due to the low cell dose available per unit of UCB and the immaturity of its progenitors. To overcome this, we present a cell culture strategy aimed at the expansion of the CD34⁺ population and the generation of granulocyte lineage-committed progenitors. Two culture products were produced after either 6 or 14 days of in vitro expansion, and their characteristics compared to non-expanded UCB CD34⁺ controls in terms of phenotype, colony-forming activity and multilineage repopulation potential in NOD-scid IL2Ry^{null} mice. Both expanded cell products maintained rapid SCID repopulation activity similar to the non-expanded control, but 14-day cultured cells showed impaired long term SCID repopulation activity. The process was successfully scaled up to clinically relevant doses of 89×10^6 CD34⁺ cells committed to the granulocytic lineage and 3.9×10^9 neutrophil precursors in different maturation stages. Cell yields and biological properties presented by the cell product obtained after 14 days in culture were superior and therefore this is proposed as the preferred production setup in a new type of dual transplant strategy to reduce aplastic periods, producing a transient repopulation before the definitive engraftment of the non-cultured UCB unit. Importantly, human telomerase reverse transcriptase activity was

undetectable, c-myc expression levels were low and no genetic abnormalities were found, as determined by G-banding karyotype, further confirming the safety of the expanded product.

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

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

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

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

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

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

2.3.2. Programa 8: 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
Rita Baptista Piteira
Ricardo P Casaroli Marano
Oscar Fariñas Barbera
Xavier Genís Planella

Eva Martínez Conesa
Nausica Otero Areitio
Marisa Pérez Rodríguez
Jordi Pous Miralles
Andres Savio Lopez
Jaime Tabera Fernandez
Carlos Torrico Leon
Anna Vilarrodona Serrat

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Investigador principal: Esteve Trias Adroher

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: 709567

Duración: desde el 2016 hasta el 2019

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

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

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI14/00196

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

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

Entidad financiadora: Fundació la Marató TV3

Nº de expediente: 120630

Duración: desde el 2013 hasta el 2017

Investigador principal: Ricardo Casaroli Marano

Cultivo y expansión ex vivo de células endoteliales corneales humanas en sustratos biocompatibles biomiméticos: Caracterización funcional y aplicabilidad clínica

Entidad financiadora: Instituto de Microcirugía Ocular y BST

Duración: desde el 2016 hasta al 2019

Investigador principal: Esteve Trias Adroher

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

Entitat financiadora: BST

Nº de expediente: 1/2015 BTB

Duración: desde el 2015 hasta el 2017

Investigador principal: Oscar Fariñas Barbera

Desarrollo matriz ósea desmineralizada con colágeno humano.

Entitat financiadora: BST

Nº de expediente: 1/2014 BTB

Duración: desde el 2015 hasta el 2018

Investigador principal: Nausica Otero Areitio

DMEK: Desarrollo de la técnica para la obtención y la mejoría de la calidad de tejido ocular para DMEK -Descemet's Membrane Endotelial keratoplasty

Entitat financiadora: BST

Nº de expediente: I.2016.036

Duración: desde el 2015 hasta el 2018

Investigador principal: Marisa Perez Rodriguez

Desarrollo de una matriz dérmica procedente de tejido cutáneo de banco. Subproyecto 3: Estudio de las propiedades biológicas de una matriz dérmica de origen humano para su aplicación en cirugías de reconstrucción mamaria.

Entidad financiadora: BST

Nº de expediente: I.2017.014

Duración: desde el 2016 hasta el 2018

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

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

Entidad financiadora: Universitat Internacional de Catalunya i BST

Nº de expediente: PER-ECL-2013-06

Duración: desde el 2014 hasta el 2017

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

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

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

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

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

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

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

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

Cornea transplant is the most common tissue transplant in the world. In Spain, tissue donation activities depend upon transplant coordinator activities and the well-known Spanish model for organ and tissue donation. Tissue donor detection system and tissue donor evaluation is performed mainly by transplant coordinators using the Spanish model on donation. The evaluation of a potential tissue donor from detection until recovery is based on an exhaustive review of the medical and social history, physical examination, family interview to determine will of the deceased, and a laboratory screening test. Corneal acceptance criteria for transplantation have a wider spectrum than other tissues, as donors with active malignancies and infections are accepted for kearatoplasty in most tissue banks. Corneal evaluation during the whole process is performed to ensure the safety of the donor and the recipient, as well as an effective transplant. Last step before processing, corneal recovery, must be performed under standard operating procedures and in a correct environment.

Algunos de los proyectos realizados en el BST durante 2016 han sido financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad y cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

