

# MEMÒRIA CIENTÍFICA DE RECERCA

BANC DE SANG I TEIXITS | 2009

# ÍNDEX

---

MEMÒRIA CIENTÍFICA 2009	
PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR GERENT	1
PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR CIENTÍFIC	2
<b>1 BANC DE SANG I TEIXITS</b>	<b>4</b>
1.1 Òrgans de Govern	4
1.1.1 Consell d'Administració	4
1.1.2 Comissions Delegades	4
1.2 Òrgans de Direcció i de Gestió	4
1.2.1 Comitè de Direcció	4
1.2.2 Comitè de Direcció Assistencial	5
1.2.3 Comitè de Directors	5
1.3 Òrgans assessors	5
1.3.1 Comitè científic intern	5
1.3.2 Grup de treball del comitè científic intern	6
1.3.3 Comitè científic extern	6
1.4 Ubicació	7
1.5 Resum de l'activitat investigadora	7
1.5.1 Personal investigador i tècnic	7
1.5.2 Contractes a investigadors i tècnics finançats per diferents organismes i programes	8
1.5.3 Dades econòmiques	8
1.5.4 Projectes de recerca	9
1.5.5 Tesis doctorals	10
1.5.6 Publicacions	10
1.5.7 Patents	11
1.6 Jornada de recerca i del comitè científic extern	12
1.7 Docència en recerca	12
1.8 Web del Banc de Sang i Teixits	13
<b>2 ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BANC DE SANG I TEIXITS</b>	<b>14</b>
2.1 Àrea de recerca en teràpies cel·lulars avançades	14
2.1.1 Xcelia	14
2.1.2 Línea de sang de cordó i progenitors	16
2.1.3 Línea de teixits	19
2.2 Àrea de recerca en diagnòstic i biomarcadors	22
2.2.1 Línea d'Immunoematologia	22
2.2.2 Línea d'Immunobiologia (LIRAD)	24
2.2.3 Línea de Coagulopaties	33
2.3 Àrea de recerca en tecnologia de la sang i medicina transfusional	36
2.3.1 Línea de malalties transmissibles per la sang (LST)	36
2.3.2 Línea d'Hemodonació i ús de productes sanguinis	38

---



## **PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR GERENT**

En el Pla Estratègic de I+D aprovat per el Consell d'Administració l'any 2005 i desplegat posteriorment es va considerar a la recerca com una línia bàsica d'actuació essencial per al futur desenvolupament de l'empresa.

És ara per mi una gran satisfacció presentar-vos per primera vegada la memòria científica del Banc de Sang i Teixits corresponent a l'activitat investigadora realitzada durant l'any 2009. Aquesta activitat conjuga les necessitats i també les oportunitats per el que fa a la generació de coneixement assolides per el BST en els camps de la seguretat transfusional, tecnologia de la sang, diagnòstic i bio marcadors, així com en teràpies cel.lulars avançades.

El BST aspira a ser i mantenir-se com a referència internacional en el seu àmbit i per això tots els projectes relacionats amb la producció del saber i el desplegament d'idees derivades de la nostra activitat han gaudit tot aquest temps d'un impuls molt important que sens dubte ha repercutit decisivament en la nostra maduració professional, en la nostra reputació com empresa i també en el nostre progrés científic, econòmic i social.



## PRESENTACIÓ DEL DIRECTOR CIENTÍFIC

### **La investigació del BST, una perspectiva al final del primer pla estratègic d'investigació.**

La memòria que avui arriba a les seves mans o a la seva pantalla resumeix la producció científica del BST al 2009, clarament superior a la de fa cinc anys. Però a més mostra una estructuració en línies i grups i una orientació a objectius comuns que és un dels majors assoliments del pla estratègic que vam iniciar al 2006.

La gran expansió i progressiva professionalització de la investigació en el BST arrenca de decisions del Consell d'Administració i de la Direcció de finals del 2005 i es formula al 2006. Comptant amb la tasca prèvia de professionals que ja havien generat projectes i treballs de gran interès, es van comparar aquests amb el que feien les institucions de referència en la medicina transfusional en el context mundial i en especial al Canadà, el Regne Unit i Holanda. D'aquesta anàlisi es va deduir que les línies existents: malalties transmissibles per la sang, immunohematologia, immunologia i hemofília eren homologables en orientació, si no en amplitud, a les de les organitzacions de referència.

Es va trobar en falta estudis epidemiològics sobre medicina transfusional, desenvolupaments en el camp de la tecnologia de la manipulació de la sang i els derivats sanguinis i finalment, un major compromís en l'ascendent línia de les teràpies cel·lulars.

Una vegada ordenades i prioritzades les línies, es va decidir la mecànica de generació i presentació de projectes i es va iniciar la recerca de finançament. Sense abandonar els tradicionals projectes de l' Institut de Salut Carlos III o la Marató de TV3, durant els últims anys la nostra investigació ha aconseguit, gràcies a la inquietud i tenacitat dels investigadors, el suport del programa marc de la Unió Europea. Així mateix ha entrat al terreny de la investigació industrial amb ajuts i crèdits administrats per CDTI i dels esquemes del Ministeri de Ciència i Innovació, a una escala que no havíem imaginat abans. A més s'han generat i entrat en explotació les nostres primeres patents.

La memòria de 2009 reflecteix la fase de consolidació de les línies tradicionals i la irrupció de la divisió de teràpies avançades amb voluntat d'empresa (Xcelia) i el primer treball de la línia d'epidemiologia de la sang entre altres i esperem que aviat, les primeres patents del procés de tractament de la sang.

L'esforç dels últims anys ens ha permès comptar al 2009 amb 49 persones dedicades a la investigació, 27 projectes d'investigació actius, 4 tesis doctorals, 40 publicacions en revistes científiques, amb un factor d'impacte de 119,76 i un factor d'impacte ponderat de 30,79 i 6 patents en diferents estadis de tramitació.

La següent fase serà un repte encara major, el d'imbuir al conjunt de l'organització de l'actitud innovadora en l'acompliment del seu treball, tant per aconseguir la millora contínua dels processos de l'organització, com per generar projectes d'investigació i/o d'innovació que generin valor en el futur per a la societat i per a l'organització. Però creiem que la tasca prèvia facilitarà assolir satisfactòriament els objectius d'aquesta nova fase.

La investigació i la innovació són activitats que parteixen d'una actitud i d'una cultura. La nostra organització ha apostat i ha de continuar apostant per aquesta cultura que fa de la malaltia un repte davant el qual la resposta és la recerca de millors solucions a través de l'enginy i el coneixement. És el goig i sofriment de la investigació biomèdica a què el BST ofereix la contribució que reflecteix aquesta memòria. Hi ha a més molt esforç no reflectit, projectes que no surten, projectes que no troben finançament i frustracions. Forma part de la naturalesa darwiniana de la investigació. Continuarem aprofundint en l'esforç.

**Ricardo Pujol Borrell**

Pilar Ortiz Murillo

Elisabet Tahull Navarro

Judith Martínez Tomás

Equip de direcció científica del BST

## 1. BANC DE SANG I TEIXITS

El Banc de Sang i Teixits és l'empresa pública del Departament de Salut que té per missió la gestió i l'administració de la donació, la transfusió i l'anàlisi de la sang i plasma sanguini. També actua com a centre d'obtenció i processament de teixits i desenvolupa altres línies d'actuació com a centre especialitzat en immunobiologia selecta; en l'anàlisi, el diagnòstic i la recerca molecular; la teràpia cel·lular i la medicina regenerativa. Entre els projectes d'imminent implantació de l'organització, es troben el Biobanc i el Banc de Llet materna.

- Som l'ens vertebrador del sistema hemoteràpic a Catalunya
- La nostra activitat s'estén a tots els centres públics i privats de Catalunya i a d'altres de l'Estat

• Volem ser un centre de primer nivell en la gestió, la innovació i la investigació hemoteràpica i tissular

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

### 1.1 Òrgans de govern

Els òrgans de govern del Banc de Sang i Teixits són el Consell d'Administració i les Comissions delegades.

#### 1.1.1 Consell d'administració

**President:** Antoni Esteve Cruella

**Vicepresident primer:** Enric Argelagués Vidal

**Vicepresident segon:** David Elvira Martínez

**Secretari:** Josep Ramon Arisa Clusella

**Vocals:** Enric Argelagués Vidal, Francesc Brosa Llinares, Enric Contreras Barbeta, Lourdes Girona Brumós, Josep Fité Benet, Joan Profitós Tuset, José Luís de Sancho Martín, Jordi Teruel Boladeras, Jordi Varela Pedragosa, Marc Ibars Badia, Francesc Guerra Maestre, Ana Veiga i Josep Maria Piqué Badia

#### 1.1.2 Comissions delegades

**De Ciència i Tecnologia:** Enric Argelagués Vidal

**D'Auditoria interna:** David Elvira Martínez

**Econòmica:** Francesc Brosa Llinares/ Jordi Teruel Boladeras

**De Recursos humans:** Enric Contreras

**De Qualitat:** Lourdes Girona Brumós/ Josep Maria Fité Benet

**D'Obres:** Jordi Varela Pedragosa

**De Comunicació:** Joan Profitós Tuset

### 1.2. Òrgans de direcció i de gestió

#### 1.2.1 Comitè de direcció

**Director gerent:** Ramon Pau Pla Illa

**Adjunta a Direcció gerència:** Isabel López Asión

**Directora Economicofinancera:** Gabriela Marín Cobo

**Directora de Persones i Valors:** Esther Solà Saplana

**Director/a de Màrqueting:** (vacant)

**Director de Tecnologies de la Informació i de la Comunicació:** Albert Herrero Espinet

**Director de Serveis Generals:** Joan Ovejo Cortes  
**Director de la Divisió de la Sang:** Lluís Puig Rovira  
**Directora de la Divisió de Teixits:** Aurora Navarro Canturella  
**Director de la Divisió de Teràpies Avançades (Xcelia):** Joan Garcia López  
**Director de la Divisió d'Immunohematologia:** Eduardo Muñoz-Díaz  
**Director de la Divisió d'Immunobiologia:** Ricardo Pujol Borrell  
**Director de la Divisió de Coagulopaties Congènites:** Rafael Parra López

### 1.2.2 Comitè de direcció assistencial

**Director de la Divisió de la Sang:** Lluís Puig Rovira  
**Directora de la Divisió de Teixits:** Aurora Navarro Canturella  
**Director de la Divisió de Teràpies Avançades (Xcelia):** Joan Garcia López  
**Director de la Divisió d'Immunohematologia:** Eduardo Muñoz-Díaz  
**Director de la Divisió d'Immunobiologia:** Ricardo Pujol Borrell  
**Director de la Divisió de Coagulopaties Congènites:** Rafael Parra López

### 1.2.3 Comitè de directors

**Barcelona. Vall d'Hebron i Clínic:** Dolors Castellà Cahíz  
**Barcelona. Sant Pau:** Pedro Madoz Resano  
**Badalona. Germans Trias i Pujol:** Joan Ramon Grífols Ronda  
**L'Hospitalet. Bellvitge:** Lluís Massuet Bosch  
**Manresa. Fundació Althaia/ Terrassa. Mútua de Terrassa :** Ramon Salinas Argente  
**Girona. Dr. Josep Trueta:** Joan Profitós Tuset  
**Lleida. Arnau de Vilanova:** Juan Manuel Sánchez Villegas  
**Tarragona. Joan XXIII/ Tortosa. Verge de la Cinta/ Reus. Sant Joan:** Enric Contreras Barbeta

## 1.3 Òrgans assessors

Continuant amb el desplegament del Pla Estratègic d'Investigació, Desenvolupament i Innovació (PEI), s'han constituït els òrgans de gestió: el Comitè Científic Intern amb el seu grup de treball i el Comitè Científic Extern.

### 1.3.1 Comitè científic intern

És l'òrgan assessor intern en política d'innovació.

#### **Funcions principals:**

- Impulsar i coordinar l'activitat científica del BST
- Elaborar propostes per al Pla Estratègic d'Investigació, Desenvolupament i Innovació i ajudar a dissenyar la memòria anual d'activitats i altres documents de recerca
- Vetllar per a l'ètica i bona pràctica a la recerca
- En general, assessorar en:
  - Tasques de planificació i ordenació de la recerca i innovació
  - Política de Recursos Humans

#### **Freqüència de les reunions:**

Es reunirà quatre vegades l'any.

#### **Composició:**

Està constituïda pels membres del Comitè de Direcció i dos assessors externs:

- Dr. Joan X Comella Carnicé, director de l' Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
- Dr. Eduard Valentí Vall, director de Recerca de Laboratoris Esteve. Barcelona

### 1.3.2 Grup de treball del comitè científic intern

S'ha constituït també el grup de treball del Comitè Científic Intern, òrgan de suport per al correcte desenvolupament del PEI, constituït per investigadors de totes les línies estratègiques del BST.

#### **Funcions principals:**

- Fer propostes per a la política de recerca del BST
- Contribuir a estructurar i definir els circuits per a una gestió de la recerca i innovació amb rigor (Reglament)
- Participar en la difusió, internament i externa al BST, dels valors de la I+D+i
- Col·laborar en la constitució d'una cultura d'innovació al BST
- Participar en la definició dels sistemes de gestió de la qualitat de l'I+D+i

#### **Freqüència de les reunions:**

Una vegada al mes en el període inicial i, posteriorment, en funció de les necessitats.

#### **Components i àrees de coneixement:**

- Dra. Sílvia Sauleda Oliveras. Malalties transmissibles per la sang
- Dr. Francisco Vidal Pérez. Genètica de l'Hemostàsia
- Dr. Enric Contreras. Medicina Transfusional
- Dra. Núria Noguès Galvez . Immunohematologia
- Dr. Sergi Querol. Banc de cordó i progenitors
- Dr. Arnau Pla. Teràpies cel·lulars avançades
- Dra. Aurora Navarro. Banc de teixits
- Dr. Ricardo Pujol Borrell. Director científic BST
- Elisabet Tahull Navarro. Directora de projectes del BST

### 1.3.3 Comitè científic extern

És l'òrgan assessor del Consell d'Administració en política d'innovació. Constituït per experts nacionals i internacionals (Acadèmia, Centres d' Excel·lència i Indústria) de reconegut prestigi en els àmbits científics i tècnics.

#### **Funcions principals:**

- Assessorar la Direcció Científica i al Consell d'Administració en la formulació de la política científica i avaluar la seva execució
- Alertar sobre avenços tecnològics i científics en tots els àmbits d'activitat del BST

#### **Freqüència de les reunions:**

Es reunirà una vegada l'any.

#### **Composició:**

##### **Per part del Consell d'Administració:**

Dr. Enric Argelagués Vidal (director gerent de l' Institut Català de la Salut)  
Dra. Anna Veiga Lluch (Centre Medicina Regenerativa, Barcelona) Vocals encarregats del seguiment de la recerca

##### **Vocals:**

- Dr. Miguel López-Botet (Universitat Pompeu Fabra. Barcelona) Immunologia
- Dra. Luz Barbolla García (Centro Transfusión Madrid. Madrid) Epidemiologia de la sang
- Dr. Juan A. Bueren (CIEMAT. Madrid) Teràpia cel·lular
- Dr. David J. Anstee (Bristol Inst. Transfusion Medicine. Bristol) Immunohematologia

##### **Consultors:**



- Dr. Morris A. Blajchman (McMaster University. Ontario) Medicina transfusional
- Dr. Juan Carlos Izpisúa Belmonte (Centre Medicina Regenerativa. Barcelona) Medicina regenerativa
- Dr. Marcel G.H.M Beld (Sanquin. Amsterdam) Virologia
- Dr. Pablo Rubinstein (New York Blood Center) Trasplantament de cèl·lules progenitores de sang cordó
- Dr. Paul Giangrande (Churchill Hospital. Oxford) Coagulopaties

#### 1.4 Ubicació

La nova seu corporativa del Banc de Sang i Teixits està situada a la confluència entre el Passeig Taulat i el carrer Lope De Vega, en el nou districte tecnològic 22@ de Barcelona, que combina l'activitat econòmica amb la formativa i la residencial. L'immoble centralitzarà les diverses línies d'activitat i bona part dels 600 professionals de l'organització, actualment dispersos per centres sanitaris d'arreu de Catalunya. El projecte està signat pels arquitectes Joan Sabaté i Horacio Espeche Sotailo (SaAS Sabaté associats) i segueix criteris de màxima eficiència energètica. El Consorci de la Zona Franca de Barcelona (CZFB) és el responsable de promoure l'obra, amb un inversió de 35 milions d'euros. La nostra nova seu corporativa va ser reconeguda en la III edició dels Premis ENDESA a la promoció immobiliària més sostenible 2009, en la categoria de les promocions més sostenibles exposades en el saló Barcelona Meeting Point 09.

Banc de Sang i Teixits  
Dr. Frederic Duran i Jordà  
Passeig Taulat, 106-116  
08005 Barcelona  
tel: 93 557 35 00

#### 1.5 Resum de l'activitat investigadora

Les activitats de recerca del BST que es presenten en aquesta memòria científica de 2.009 es resumeixen en els següents apartats.

##### 1.5.1 Personal investigador i tècnic

	<b>Nombre</b>	<b>EDP</b>
<b>Personal investigador</b>	<b>40</b>	<b>31,1</b>
Investigadors principals	18	9,7
Facultatius sèniors	5	4,4
Facultatius juniors	17	17
<b>Personal de suport</b>	<b>9</b>	<b>9</b>
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>40,1</b>

### 1.5.2 Contractes a investigadors i tècnics finançats per diferents organismes i programes

<b>Relació de contractes a investigadors al BST</b>	<b>Nombre</b>	<b>Àrea d'investigació</b>
Agència Gestió Ajuts Universitaris Recerca AGAUR	3	Diagnòstic
CIBER Malalties Hepàtiques i Digestives	1	Tecnologia de la sang
Torres Quevedo, Ministerio de Ciencia e Innovación	1	Teràpies cel avançades
UAB	1	Diagnòstic
Instituto de Salud Carlos III	2	Diagnòstic

### 1.5.3 Dades econòmiques

<b>Desglòs d'ingressos de recerca del BST al 2009</b>	<b>Euros</b>
Projectes finançats per agències públiques	623.400
Préstec	1.440.400
Convenis amb la indústria	659.800
Donacions	467.500
Fons propis	2.573.500
<b>TOTAL</b>	<b>5.764.600</b>

### 1.5.4 Projectes de recerca

A continuació es presenten els projectes de recerca actius finançats per organismes públics i entitats privades. Durant l'any 2009 es van concedir 11 projectes. El nombre de projectes de recerca actius a 31 de desembre de 2009 era de 27.

Organismes finançadors	Nombre de projectes actius durant 2009	
	inv pral del BST	col·laboració
<b>Agències públiques</b>		
Instituto de Salud Carlos III	4	4
Ministerio de Ciencia e Innovación	2	
ACC10		1
Servei Català de la Salut	1	
Ministerio de Industria Turismo y Comercio	1	
Comissió Europea	1	
AGAUR	1	
<b>Agències privades sense ànim de lucre</b>		
Marató TV3	1	1
BST + Anthony Nolan Trust + Nottingham Trent	1	
<b>Convenis amb la indústria</b>		
ABBOTT	1	
Caridian BCT	1	
Wyeth Farma, S.A.	1	
Laboratorios Salvat, S.A.	1	
Osiris Therapeutics		1
Bayer	1	
BST + Diagnòstic Grífols	1	
<b>Fons propis</b>		
BST	2	
<b>TOTAL</b>	<b>27</b>	

### Projectes actius per àrees d'investigació

Teràpies cel·lulars avançades	6
Diagnòstic i biomarcadors	13
Tecnologia de la sang i medicina transfusional	8

#### 1.5.5 Tesis doctorals

El nombre de tesis doctorals llegides l'any 2009 d'investigadors del BST o dirigides per investigadors del BST van ser 4.

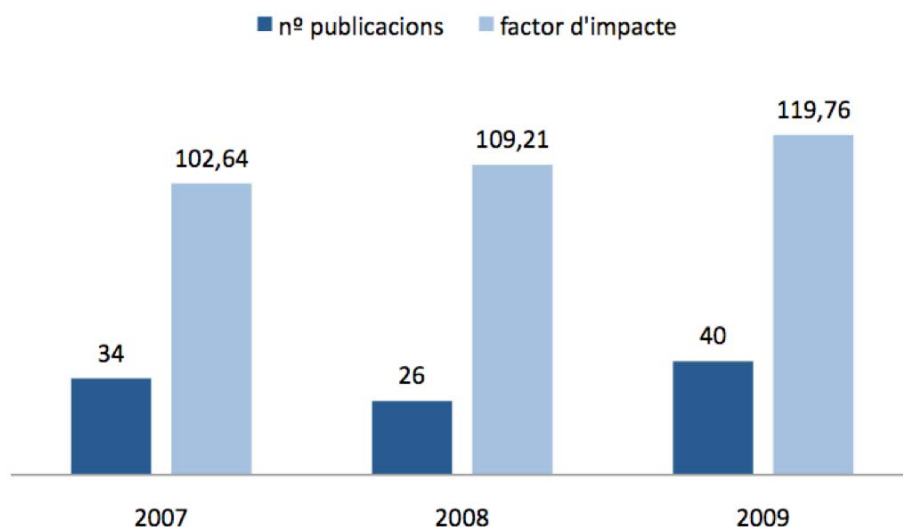
Doctorand	Títol de la tesi	Directors	Departament	Qualificació
Jorge Fernando Sánchez García	Diagnòstic genètic preimplantacional de malalties hereditàries: Fibrosi quística i Hemofília	Joaquima Navarro, Jordi Benet, Francisco Vidal	Programa Doctoral de Biologia Cel·lular, UAB	Excel·lent Cum Laude per unanimitat
Mar Naranjo Gómez	Resposta al·logènica induïda per cèl·lules dendrítiques plasmacitoides. Factors implicats en la seva activació	Francesc Borràs	UAB	Excel·lent Cum laude
Jose Troya Díaz	Funció immune post-traumatisme esplènic: determinació de IgM post- vacunal com a marcador més sensible del grau d'hipoesplenisme	Eva Martínez, Benjamín Oller-Sales	Facultat Medicina, UAB	Excel·lent Cum Laude per unanimitat
Laia Grau Lopez	Proliferació limfocitària en front a pèptids de la mielina i la seva inhibició per cèl·lules dendrítiques tolerogèniques en pacients amb esclerosi	Eva Martínez, Francesc Borràs	Facultat Medicina UAB	Excel·lent Cum Laude per unanimitat

#### 1.5.6 Publicacions

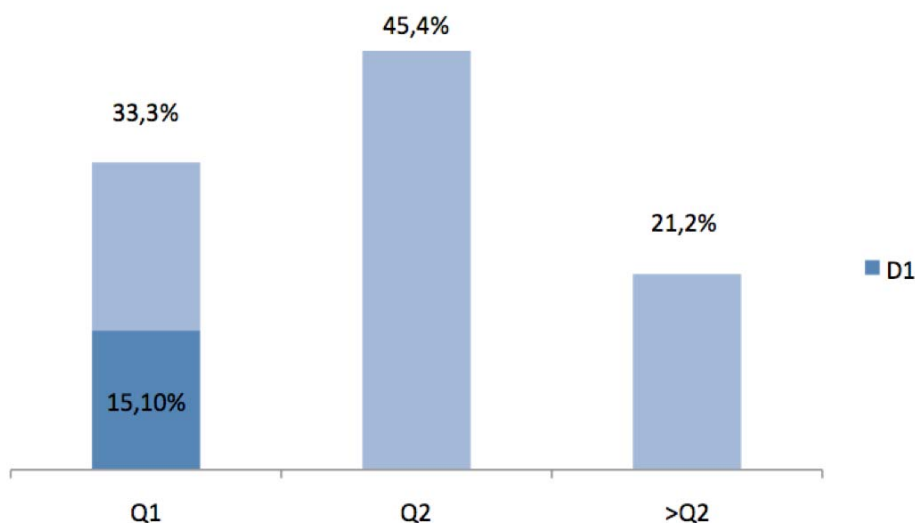
El nombre de publicacions en revistes científiques dels investigadors del BST l'any 2009 ha estat de 40 amb un factor d'impacte de 119,76 i un factor d'impacte ponderat de 30,76.

Per calcular el factor d'impacte del 2009 s'ha utilitzat el Journal Citation Reports (JCR) de l'any 2007. Per al seu càlcul s'han inclòs articles originals, revisions i editorials. S'han exclòs les comunicacions a congressos.

### Evolució de la producció científica del BST en els últims 3 anys:



Cal destacar que el 33,3% de les publicacions en revistes científiques dels investigadors del BST al 2009 pertanyen al primer quartil, segons la categoria a la que pertanyen i al seu factor d'impacte. També comentar que el 15,1% d'aquestes publicacions pertanyen al primer decil.



#### Publicacions 2009 per àrees d'investigació:

Diagnòstic i biomarcadors	21
Teràpies cel·lulars avançades	12
Tecnologia de la sang i medicina transfusional	7

#### 1.5.7 Patents

Actualment el BST té 6 patents en diferents estadis de tramitació. Tres d'elles estan en tràmit a Espanya i les altres 3 estan aprovades a Espanya i en tràmit a l'estranger. Una de les nostres patents està sent explotada actualment.

## 1.6 Jornada de recerca i del comitè científic extern

El 15 d'octubre de 2009 va tenir lloc la reunió anual del Comitè Científic i la jornada anual de recerca. En aquesta reunió es va presentar l'informe científic del pla estratègic d'investigació.

Intentant crear un format més interactiu que el de les jornades prèvies, es van crear grups de discussió en les següents disciplines: immunobiologia, immunoematologia, transfusió, malalties transmissibles per la sang i teràpia cel·lular. Cadascun d'aquests grups va reunir-se amb el membre del Comitè científic extern especialista en la seva àrea. Finalment els membres del Comitè científic extern van comentar els resultats de les reunions prèvies, als vocals del consell d'administració encarregats del seguiment de la recerca. Aquests vocals van elevar les conclusions al Consell d'Administració.

El Dr. Juan A Bueren del CIEMAT a Madrid, va impartir la conferència "Perspectives of Gene Therapy and Cell Reprogramming for the Treatment of Rare Diseases: The Model of Fanconi Anemia".

## 1.7 Docència en recerca

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

Els professionals del LIRAD exerceixen com a professors en els cursos de pre i postgrau d'Immunologia de la llicenciatura de Medicina de la UAB i en diferents cursos del màster d'Immunologia de la UB-UAB. Així mateix, el BST assumeix la docència del mòdul de Medicina Transfusional a residents d'Hematologia-Hemoteràpia de diferents hospitals docents de Catalunya i està acreditat per a la docència de residents d'Immunologia. El BST participa en la formació de professionals que fan els projectes de tesines i tesis doctorals. En aquests programes col·labora amb escoles d'infermeria, tècnics de laboratori i les escoles de postgrau i formació continua de la UB, la UAB i la Universitat Rovira i Virgili.

### Altres esforços relacionats

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

A partir de l'experiència altament positiva del màster de Medicina Transfusional i Teràpia Cel·lular, i amb la participació dels mateixos *partners*, s'està creant aquesta nova càtedra, un dels projectes emblemàtics en l'àmbit de la docència i la recerca. La càtedra s'ha de constituir com una plataforma que potenciï la col·laboració entre investigadors i docents de l'àmbit biomèdic i assistencial.

El BST també està dissenyant un màster internacional (TRANSMED) dins del subprograma Erasmus de la Education, Audiovisual & Culture Executive Agency (EACEA), dins del Life Long Learning Program (LLL) Action de la UE i, a més, col·labora en el projecte Eurocord-ED, dins del subprograma Leonardo da Vinci.

## 1.8 Web del banc de sang i teixits

El Banc de Sang i Teixits disposa de dos pàgines web, amb les adreces:

[www.bancsang.net](http://www.bancsang.net) i [www.donarsang.gencat.cat](http://www.donarsang.gencat.cat).

La primera, [www.bancsang.net](http://www.bancsang.net), té cinc anys de vida i és de caràcter institucional. Els continguts estan dividits en quatre vies d'entrada segons el perfil de l'usuari: els Donants, els Professionals, els Receptors i els Proveïdors, a més de la secció Informació corporativa. A través d'aquesta pàgina, els professionals clients del Banc de Sang i Teixits poden fer les seves comandes online.

La pàgina [www.donarsang.gencat.cat](http://www.donarsang.gencat.cat) va néixer l'any 2009 per divulgar tota la informació d'interès en relació amb la donació de sang, concebuda com un acte de solidaritat i de participació ciutadana.

Els seus principals objectius són aportar arguments sobre la importància social d'aquest acte i facilitar al màxim la donació a partir d'informar de les campanyes de recollida més properes amb un buscador per codi postal o població i la ubicació exacta mitjançant l'aplicatiu Google maps.

El web també té la finalitat d'agilitzar el contacte del donant a partir de vies de consulta especialitzades i l'opció d'actualitzar les dades personals mitjançant un formulari on-line. Destaca també l'accés directe a les xarxes socials: Twitter i Facebook.

## 2.ACTIVITAT INVESTIGADORA DEL BANC DE SANG I TEIXITS

### 2.1 Àrea de recerca en teràpies cel·lulars avançades

#### RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

##### 2.1.1 Xcelia



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

- A. El desenvolupament de candidats a fàrmacs cel·lulars.
- B. El desenvolupament de bioprocessos sota normes GMP.
- C. La realització de estudis no clínics sota normes GLP.

Els projectes "MEDCEL" i "FACTOCEL" representen els tractors d'aquesta activitat de recerca. El primer, ha permès desenvolupar una pipeline composta per quatre productes anomenats Xcel-m-condro-alpha (Cèl·lules mesenquimals per al tractament de l'artrosi), Xcel-p-hemato-alpha (Progenitors hematopoètics expandits per al tractament d'aplàsia mieloide), Xcel-mt-osteo-alpha (Producte d'enginyeria tissular per al tractament de lesions òssies) i el Xcel-t-immuno-alpha (Cèl·lules T CMV específiques per al tractament d'infeccions post trasplantament). A dia d'avui aquests productes es troben en diferents graus de desenvolupament que van des dels estudis no clínics fins a fases clíniques I/II. Per altra banda el projecte "FACTOCEL" ha permès el desenvolupament de les infraestructures i dels equips especialitzats per a treballar segons els requeriments normatius GMP. Fruit d'aquest projecte estem finalitzat unes noves instal·lacions productives amb capacitat per a fabricar fins a 600 lots/any.

#### RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

#### INVESTIGADORS

Carlos Torrico Leon



Joaquim Vives Armengol  
Luis Vidal Conde  
Nuria de la Fuente Oliva  
Marta Caminal Bobet  
Alba Casamayor Genescà  
Margarita Codinach Creus  
Jordi Cairó Badillo

## PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

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

MEDCEL - Desenvolupament, avaluació i estudi de viabilitat d'una factoria cel·lular productora de medicaments cel·lulars, com a suport del trasplantament de cèl·lules, teixits, òrgans i medicina regenerativa.

Entitat finançadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Nº d'expedient: PSE-010000-2007-4//PSE-010000-2008-4

Durada: des del 2.007 fins al 2.009

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

FACTOCEL – Ampliació de les instal·lacions d'una factoria productora de medicaments cel·lulars per medicina regenerativa.

Entitat finançadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Nº d'expedient: PLE2009-0092

Durada: des del 2.009 fins al 2.011

### ***Investigador principal: Antoni Gayà Puig (Fundació Banc de Sang i Teixits de les Illes Balears), Joan Garcia Lopez (BST)***

Desenvolupament d'un banc de cèl·lules mare somàtiques no restringides obtingudes a partir de cordó umbilical

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: PI071021

Durada: des del 2.007 fins al 2.009

## PUBLICACIONS

**Willemze R, Rodrigues CA, Labopin M, Sanz G, Michel G, Socié G, Rio B, Sirvent A, Renaud M, Madero L, Mohty M, Ferra C, Garnier F, Loiseau P, Garcia J, Lecchi L, Kögler G, Beguin Y, Navarrete C, Devos T, Ionescu I, Boudjedir K, Herr AL, Gluckman E, Rocha V. KIR-ligand incompatibility in the graft-versus-host direction improves outcomes after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia LEUKEMIA 23(3); 492-500, 2009. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 6,9.**

Donor killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)-ligand incompatibility is associated with decreased relapse incidence (RI) and improved leukemia-free survival (LFS) after haploidentical and HLA-mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. We assessed outcomes of 218 patients with acute myeloid leukemia (AML n¼94) or acute lymphoblastic leukemia (n¼124) in complete remission (CR) who had received a single-unit unrelated cord blood transplant (UCBT) from a KIR-ligand-compatible or -incompatible donor. Grafts were HLA-A, -B or -DRB1 matched (n¼21) or mismatched (n¼197). Patients and donors were categorized according to their degree of KIR-ligand compatibility in the graft-versus-host direction by determining whether or not they expressed HLA-C group 1 or 2, HLA-Bw4 or HLA-A3/-A11. Both HLA-C/-B KIR-ligand- and HLA-A-A3/-A11 KIR-ligand-incompatible UCBT showed a trend to improved LFS (P¼0.09 and P¼0.13, respectively). Sixty-nine donor-patient pairs were HLA-A, -B or -C KIR-ligand incompatible and 149 compatible. KIR-ligandincompatible UCBT showed improved LFS (hazards ratio¼2.05, P¼0.0016) and overall survival (OS) (hazards ratio¼2.0, P¼0.004) and decreased RI (hazards ratio¼0.53, P¼0.05). These results were more evident for AML transplant recipients (2-year LFS and RI with or without KIR-ligand incompatibility 73 versus 38% (P¼0.012), and 5 versus 36% (P¼0.005), respectively).

UCBT for acute leukemia in CR from KIR-ligandincompatible donors is associated with decreased RI and improved LFS and OS.

**Juanola S, Vives J, Milian E, Prats E, Gòdia F, Cairó J. Expression of BHRF1 improves survival of murine hybridoma cultures in batch and continuous modes APPL MICROBIOL BIOT 83(1); 43-57, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 2,5.**

Cell death by apoptosis limits growth and productivity in most animal cell cultures. It is therefore desirable to define genetic interventions to generate robust cell lines with superior performance in bioreactors, either by increasing specific productivity, life-span of the cultures or both. In this context, forced expression of BHRF1, an Epstein–Barr virus-encoded early protein with structural and functional homology with the anti-apoptotic protein Bcl-2, effectively protected hybridomas in culture and delayed cell death under conditions of glutamine starvation. In the present study, we explored the potential application of BHRF1 expression in hybridomas for long-term apoptosis protection under different biotechnological process designs (batch and continuous) and compared it to strategies based on Bcl-2 overexpression. Our results confirmed that long-term maintenance of the anti-apoptotic effect of BHRF1 can be obtained using bicistronic configurations conferring enhanced protection compared to Bcl-2, even in the absence of selective pressure. Such protective effect of BHRF1 is demonstrated both in batch and continuous culture. Moreover, a further analysis at high cell densities in semicontinuous perfusion cultures indicated that the mechanism of action of BHRF1 involves cell cycle arrest in G0–G1 state and this is translated in lower numbers of dead cells.

### 2.1.2 Línea de sang de cordó i progenitors



Les cèl·lules progenitores hemopoètiques s'utilitzen en clínica per reconstituir la funció del moll de l'ós. Aquestes cèl·lules es poden obtenir a partir del moll de l'ós o la sang perifèrica mobilitzada d'un adult, però també de la sang de cordó umbilical continguda a la placenta després del part. L'administració d'aquestes cèl·lules a un malalt li regenera les funcions hemopoètica i immune, contribuint a salvar moltes vides de pacients afectes de càncers o d'insuficiències medul·lars be adquirides o genètiques. La missió de l'àrea de processament de cèl·lules del Banc de Sang i Teixits es transformar els productes hemopoètics recollits per produir un producte terapèutic amb les qualitats esperades:

segur i funcional. Disposar d'un teixit hemopoètic d'alta qualitat es un factor essencial pel trasplantament, i per tant, investigar en la seva millora contribuirà a l'èxit de la teràpia. La Recerca de la línia té els següents objectius:

- A. Dissenyar i desenvolupar nous productes derivats de la sang de cordó i dels progenitors adults
- B. Introduir nous assajos predictius de la potència hemopoètica dels productes elaborats (facilitació de l'empelt)
- C. Estudiar els factors dels productes que condicionen la funció immune del trasplantament (reaccions donant-hoste i immunovigilància)
- D. Millorar la eficiència del procés productiu per fer-lo més sostenible, garantint la seva alta qualitat

Per dur-lo a terme disposem al nostre laboratori de tècniques de reducció de volum, selecció cel·lular, criopreservació i emmagatzematge, i assajos de qualificació de producte basats en cultius cel·lulars i anàlisi citomètric. Tanmateix, s'han establert col·laboracions externes amb centres d'excel·lència que complementen les eines pròpies, com el Anthony Nolan Research Institute del Regne Unit, i amb centres de trasplantament per avaluar l'aplicació dels productes a la clínica.

#### RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

#### INVESTIGADORS

Sergi Querol Giner  
Marta Torrabadella Reynoso  
Gregorio Martín-Henao  
Carmen Azqueta Molluna

#### PROJECTES DE RECERCA ACTIUS

*Investigador principal: Sergi Querol Giner*

Biomarkers of Stem Cell Circulating in Plasma of Cord Blood  
Entitat finançadora: BST, Anthony Nolan Trust i Nottingham Trent University  
Durada: des del 2.009 fins al 2.010

#### PUBLICACIONS

Querol S. **A case of mistaken identity BLOOD 114(8); 1459-1460, 2009. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 10,9.**

Querol S, Mufti GJ, Marsh SG, Pagliuca A, Little AM, Shaw BE, Jeffery R, Garcia J, Goldman JM, Madrigal JA. **Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be? HAEMATOL-HEMATOL J 23(3); 492-500, 2009. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 5,5.**

**BACKGROUND** A stored cord blood donation may be a valuable source of hemopoietic stem cells for allogeneic transplantation when a matched sibling donor is not available. We carried out a study to define the optimal size of a national cord blood bank for the UK. **DESIGN AND METHODS** We calculated the actual numbers of possible donors and the chance of finding at least one donor for 2,000 unselected and for 722 non-North Western European patients for whom searches had been initiated as a function of three levels of HLA matching (4, 5 and 6 out of 6 alleles by HLA-A, -B low and -DRB1 high resolution HLA typing) according to various donor bank sizes. **RESULTS** With a bank size of 50,000, 80% of patients will have at least one donor unit available at the 5 out of 6 HLA allele match level (median 9 donors per patient), and 98% will have at least one donor at the 4 out of 6 allele match level (median 261). Doubling the size of the bank yields at least one donor for only an additional 6% of patients at the 5 of 6 allele match level. Moreover, for non-North Western European patients a 50,000 unit bank provides a

donor for 50% at the 5 allele match level, and for 96% at the 4 allele match level.

**CONCLUSIONS** A bank containing 50,000 units is optimal for the UK and larger banks would only marginally increase the chance of finding suitable units.

**Querol S, Rubinstein P, Marsh SG, Goldman J, Madrigal JA. Cord blood banking: providing cord blood banking for a nation BRIT J HAEMATOL 147(2); 227-235, 2009. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 4,5.**

Transplantation of cord blood (CB) is increasingly used as therapy for patients whose own marrow is affected by genetic mutations that prevent the development of normal cells of the blood or immune tissues, or for patients whose marrow has been destroyed in the course of treatment for leukaemia and other malignancies. CB is a rich source of haematopoietic stem cells, can be easily harvested and stored in frozen aliquots in a CB bank. The first public CB bank was established in 1993 allowing unrelated CB transplantation to become an option for patients lacking a suitable adult donor. Today, the results of CB transplantation are comparable to those of bone marrow transplants with several important advantages: the graft is available 'off the shelf', thereby reducing the waiting time, and the requirements of human leukocyte antigen (HLA) matching are less restrictive than those of adult sources. The reduced requirement for HLA matching allows transplants between incompletely matched donors and recipients, thus reducing the size of the inventory required at the national level. This also mitigates the disadvantage encountered by persons of rare HLA genotypes or those who do not belong to populations of North Western European descent. Finally, national CB programmes can easily make available for research individual surplus units not meeting minimal criteria for clinical use.

**Gonzalez S, Amat L, Azqueta C, Madrigal JA, Lailla JM, Garcia J, Querol S. Factors modulating circulation of hematopoietic progenitor cells in cord blood and neonates CYTOTHERAPY 11(1); 35-42, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,5.**

**BACKGROUND** Hematopoietic progenitor cells (HPC) circulate at high levels at birth and disappear rapidly afterwards, but the underlying mechanism it is not known. The aim of this study was to assess circulating HPC in cord blood at different gestational ages and shortly after birth and concomitantly study the biologic markers involved in this phenomenon. **METHODS** All samples were analyzed for CD34+ cells, colony-forming units (CFU) and cytokines. **RESULTS** The results obtained confirmed a slight decrease in HPC concentration during the late stage of fetal life ( $R^2=0.41$ ). After birth, CD34+ cells showed a rapid decline from circulation:  $25\pm 29\%$  at 3 h,  $51\pm 42\%$  at 12 h and  $80\pm 48\%$  at 60 h. CFU cleared following a similar pattern. Cord plasma showed higher concentrations of stem cell factor (SCF), fetal liver tyrosine kinase 3-ligand (FLT3L), erythropoietin (EPO), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and interleukin-11 (IL-11) compared with an adult control. Interestingly, the EPO concentration in newborn plasma correlated with the kinetics of HPC decline after birth. Moreover, we observed an up-regulation of I-selectin and a down-regulation of CXCR4 expression in CD34+ cells 3 h after birth. **DISCUSSION** These data combined suggest that an active homing process results in the clearance of HPC from the circulation immediately after birth.

**Shaw BE, Veys P, Pagliuca A, Addada J, Cook G, Craddock CF, Gennery AR, Goldman J, Mackinnon S, Madrigal JA, Marks DI, Navarrete C, Potter MN, Querol S, Regan F, Russell NH, Hough RE. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: conditioning protocols and donor selection algorithms BONE MARROW TRANSPL 44(1); 7-12, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3.**

Allogeneic haematopoietic cell transplantation is an established curative treatment modality for patients with malignant and non-malignant haematological disorders. Since the first related umbilical cord blood transplant (UCBT) in 1988, the use of UCB as a stem cell source for transplantation has become a standard practice in many countries, with approximately 8000 such transplants having been performed worldwide to date.

**Viscor G, Javierre C, Pagès T, Ventura JL, Ricart A, Martin-Henao G, Azqueta C, Segura R. Combined intermittent hypoxia and surface muscle electrostimulation as a method to increase peripheral blood progenitor cell concentration J TRANSL MED Oct 29; 7:91; 2009. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 2,9.**

**BACKGROUND:** Our goal was to determine whether short-term intermittent hypoxia exposure, at a level well tolerated by healthy humans and previously shown by our group to increase EPO and erythropoiesis, could mobilize hematopoietic stem cells (HSC) and increase their presence in peripheral circulation. **METHODS:** Four healthy male subjects were subjected to three different protocols: one with only a hypoxic stimulus (OH), another with a hypoxic stimulus plus muscle electrostimulation (HME) and the third with only muscle electrostimulation (OME). Intermittent hypobaric hypoxia exposure consisted of only three sessions of three hours at barometric pressure 540 hPa (equivalent to an altitude of 5000 m) for three consecutive days, whereas muscular electrostimulation was performed in two separate periods of 25 min in each session. Blood samples were obtained from an antecubital vein on three consecutive days immediately before the experiment and 24 h, 48 h, 4 days and 7 days after the last day of hypoxic exposure. **RESULTS:** There was a clear increase in the number of circulating CD34+ cells after combined hypobaric hypoxia and muscular electrostimulation. This response was not observed after the isolated application of the same stimuli. **CONCLUSION:** Our results open a new application field for hypobaric systems as a way to increase efficiency in peripheral HSC collection.

**Giorgetti A, Montserrat N, Aasen T, Gonzalez F, Rodríguez-Pizà I, Vassena R, Raya A, Boué S, Barrero MJ, Corbella BA, Torrabadella M, Veiga A, Izpisua Belmonte JC. Generation of induced pluripotent stem cells from human cord blood using OCT4 and SOX2 CELL STEM CELL 5(4); 353-357, 2009. QUARTIL 4, DECIL 10.**

### 2.1.3 Línea de teixits



El Banc de Teixits és una divisió del BST que s'encarrega de l'obtenció, processament i lliurament de teixits de donants cadavèrics i vius. La Unitat Recerca, Innovació i Desenvolupament del banc està basada en els tres processos principals de la divisió:

- A. Obtenció de teixits per recerca: el banc de teixits disposa d'un equip extractor especialitzat en l'obtenció multiteixits (ocular, cutani, osteotendinós i cardiovascular) i participen en l'obtenció de teixits específics per grups investigadors, com és el cas del grup de diabetes del Institut de Recerca de Vall d'Hebron que ha estudiat els mecanismes de neurodegeneració de la patogènesi diabètica en els globus oculars dels donants de teixit corneal. L'obtenció dels teixits d'origen cadàver per recerca sempre es realitza amb el coneixement i l'aprovació de la família i va dirigida a tenir una font de teixit específic pel seu estudi segons necessitats i característiques del teixit extret.
- B. Processament: col·laborem amb equips investigadors per millorar la viabilitat final dels nostres teixits i disminuir sempre que sigui possible la desestimació de teixits que es produeix des de l'extracció fins a l'implant. En aquest sentit hem desenvolupat un protocol de control de l'endoteli corneal amb el Laboratori Salvat per avaluar la possibilitat de disminuir la mortalitat de l'endoteli corneal en el temps de preservació abans de l'implant.
- C. Implantadors: el banc de teixits participa activament en els projectes de recerca dels professionals implantadors de teixits desenvolupant nous formats dels teixits i elaborant productes terapèutics que s'adeqüin millor a la seva necessitat particular, com és el cas del Plasma Ric en Plaquetes (PRP) en timpanoplàsties. Participem en l'elaboració de projectes per validar l'eficàcia d'alguns productes com el PRP en patologies osteoarticulars.

#### **RESPONSABLE**

Aurora Navarro Canturella

#### **INVESTIGADORS**

Luciano Rodriguez Gómez  
Xavier Genís Planella

#### **PROJECTES DE RECERCA ACTIUS**

##### ***Investigador principal: Aurora Navarro Canturella***

Evolució de l'endoteli corneal en hipotèrmia en presència d'agents anti-apoptòtics.

Agència finançadora: Laboratorios Salvat S.A.

Durada: des del 2.009 fins al 2.010

##### ***Investigador principal: Jordi Sierra Gil (Hospital Sant Pau) , Luciano Rodriguez Gómez (BST)***

Estudi de Fase III, Aleatori, Doble Cec, Controlat amb Placebo per avaluar l'Eficàcia i Seguretat de la Infusió de Prochymal (Cèl·lules Mare Mesenquimals Adultes Humanes, Cultivades Ex-vivo) per al Tractament de la EICH (GVHD) Aguda Refractària als Esteroids.

Entitat finançadora: Osiris Therapeutics

Durada: des del 2.007 fins al 2.009

#### **PUBLICACIONS**

**Garcia-Ramírez M, Hernández C, Villarroel M, Canals F, Alonso MA, Fortuny R, Masmiquel L, Navarro A, García-Arumí J, Simó R. Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is downregulated at early stages of diabetic retinopathy DIABETOLOGIA 52; 2633-2641, 2009. QUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR D'IMPACTE 5,82**

**AIMS/HYPOTHESIS:** Interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) plays a major role in the visual cycle and is essential to the maintenance of photoreceptors. The aim of this study was to determine whether a decrease in IRBP production exists in the early stages of diabetic retinopathy. **METHODS:** Vitreous samples from diabetic patients with

proliferative and non-proliferative diabetic retinopathy (PDR, NPDR), and from non-diabetic patients with macular hole (control group) were selected for IRBP quantitative assessment by proteomic analysis (fluorescence-based difference gel electrophoresis) and western blot. Human post mortem eyes (n = 16) from diabetic donors without clinically detectable retinopathy and from non-diabetic donors (n = 16) were used to determine IRBP (also known as RBP3) mRNA levels (RT-PCR) and protein content (western blot and confocal microscopy). Retinal neurodegeneration was assessed by measuring glial fibrillar acidic protein (GFAP) and the apoptotic rate. Y79 human retinoblastoma cells were used to test the effects of glucose, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  on IRBP expression and IRBP levels. **RESULTS:** Intravitreal IRBP concentration was significantly lower in PDR < NPDR < control in proteomic and western blot analysis. IRBP mRNA levels and IRBP protein content were significantly lower in the retinas from diabetic donors than in those from non-diabetic donors. Increased GFAP and a higher degree of apoptosis were observed in diabetic retinas compared with non-diabetic retinas. A dose-dependent downregulation of IRBP mRNA expression and IRBP content was detected with glucose, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in cultures of Y79 human retinoblastoma cells. **CONCLUSIONS/INTERPRETATION:** Underproduction of IRBP is an early event in the human diabetic retina and is associated with retinal neurodegeneration. The mechanisms leading to this deficit deserve further investigation.

**Martínez-Zapata, MJ, Martí-Carvajal A, Solà I, Bolibar I, Expósito JA, Rodríguez L, García J. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review TRANSFUSION 49; 44-56, 2009. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,4.**

**BACKGROUND:** Autologous plasma rich in platelets (PRP) is a derived blood product whose application in clinical practice is growing. A systematic review was conducted to evaluate its efficacy and safety. **STUDY DESIGN AND METHODS:** A search was performed in electronic databases. Randomized controlled clinical trials (RCTs) in adult patients were included and assessed for methodologic quality. The main outcomes were "tissue regeneration" and "safety." Relative risks (RRs) and standardized mean differences (SMDs) were calculated to show pooled estimates for these outcomes. When the results heterogeneity was more than 50 percent, a sensitivity analysis was performed. **RESULTS:** Twenty RCTs were included (11 of oral and maxillofacial surgery, 7 of chronic skin ulcers, and 2 of surgery wounds). Four RCTs evaluated the depth reduction in gingival recession in chronic periodontitis; the SMD was 0.54 (95% confidence interval [CI], 0.16 to 0.92) mm, favorable to PRP. Three RCTs evaluated the clinical attachment level in chronic periodontitis; the SMD was 0.33 (95% CI, -0.71 to 1.37) mm. Six RCTs assessed the complete skin epithelialization in wound ulcers; the RR was 1.40 (95% CI, 0.85 to 2.31). Only 6 RCTs reported adverse effects without differences between groups. **CONCLUSIONS:** PRP improves the gingival recession but not the clinical attachment level in chronic periodontitis. In the complete healing process of chronic skin ulcers, the results are inconclusive. There are little data about PRP safety. There are several methodologic limitations and, consequently, future research should focus on strong and well-designed RCTs that assess the efficacy and safety of PRP.

**Manyalich M, Navarro A, Koller J, Loty B, de Guerra A, Cornu O, Vabels G, Fornasari PM, Costa AN, Siska I, Hirn M, Franz N, Miranda B, Kaminski A, Uhrynowska I, Van Baare J, Trias E, Fernández C, de By T, Poniatowski S, Carbonell R. European quality system for tissue banking. TRANSPLANT PROC. Jul-Aug;41(6):2035-43; 2009. QUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR D'IMPACTE 1,03**

**AIM:** The aims of this project were to analyze the factors that influence quality and safety of tissues for transplantation and to develop the method to ensure standards of quality and safety in relation to tissue banking as demanded by European Directive 2004/23/EC and its technical annexes. It is organized in 4 Working Groups, the objectives of each one being focused in a specific area. **STANDARDS:** The Guide of

Recommendations for Tissue Banking is structured into 4 parts: (1) quality systems that apply to tissue banking and general quality system requirements, (2) regulatory framework in Europe, (3) standards available, and (4) recommendations of the fundamental quality and safety keypoints. **REGISTRY:** This Working Group handled design of a multinational musculoskeletal tissue registry prototype. **TRAINING:** This Working Group handled design and validation of a specialized training model structured into online and face-to-face courses. The model was improved with suggestions from students, and 100% certification was obtained. **AUDIT:** The Guide for Auditing Tissue Establishments provides guidance for auditors, a self-assessment questionnaire, and an audit report form. The effectiveness and sustainability of the outputs were assessed. Both guides are useful for experienced tissue establishments and auditors and also for professionals that are starting in the field. The registry prototype proves it is possible to exchange tissues between establishments throughout Europe. The training model has been effective in educating staff and means having professionals with excellent expertise. Member states could adapt/adopt it. The guides should be updated periodically and perhaps a European organization should take responsibility for this and even create a body of auditors.

## 2.2 Àrea de recerca en diagnòstic i biomarcadors

### RESPONSABLE

Ricardo Pujol Borrell

#### 2.2.1 Línea d'immunoematologia



El laboratori d'Immunoematologia és un referent nacional i internacional en el diagnòstic de las citopènies immunes i en la tipificació i caracterització dels grups sanguinis. Els dos projectes de recerca en actiu estan alineats amb els objectius i les temàtiques que conformen la nostra activitat professional en l'àmbit assistencial i docent. En el cas del projecte "Implementació i desenvolupament d' una nova estratègia per a la prevenció de la trombocitopènia fetal/neonatal aloimmune incloent un protocol de diagnòstic preimplantacional", cal dir que suposa un pas important en la nostra línia lligada al diagnòstic, prevenció i tractament de la Trombocitopènia neonatal al.loimmune, fent possible una estratègia terapèutica que cap altre grup de l'estat pot oferir a las parelles que pateixen aquesta problemàtica. Més enllà del benefici terapèutic i del servei social que suposa oferir aquest tractament, la finalització del projecte i la consecució dels seus objectius ens confirmarà de nou com un dels països líders en el maneig d'aquesta complicada patologia.



El projecte "Expressió d'antígens eritrocitaris de baixa freqüència en cèl·lules d'eritroleucèmia" s'inscriu en el nostre objectiu de cercar noves tècniques i estratègies per a la tipificació dels grups sanguinis i la investigació d'anticossos antieritrocitaris que millorin la sensibilitat i sobre tot l'especificitat de les tècniques actualment utilitzades. Aquestes tècniques es basen en l' utilització d'hematies-reactiu obtinguts de donants tipificats extensivament pels diferents antígens eritrocitaris. La nostra proposta explora una alternativa consistent en disposar d'una combinació de cèl·lules, que cadascuna d'elles expressés un sol antigen eritrocitari mitjançant la transfecció de línees cel·lulars, que expressin una variant antigènica d'una determinada proteïna eritrocitària. D'aquesta forma es podran simplificar i clarificar els resultats obtinguts. A més a més, en una segona fase, caldrà trobar un suport adequat per aquestes cèl·lules que permeti la seva utilització de forma ordinària en tots els laboratoris de transfusions i immunohematologia.

#### **RESPONSABLE**

Eduardo Muñoz Díaz

#### **INVESTIGADORS**

Núria Nogués Galvez  
Cecilia González Santesteban  
Laia Freixa Puig

#### **PERSONAL DE SUPORT**

Marcel Tarrago Lamelas  
Raquel Fores Aquilue

#### **PROJECTES DE RECERCA ACTIUS**

##### ***Investigador principal: Eduardo Muñoz Díaz***

Implementació i desenvolupament d' una nova estratègia per a la prevenció de la trombocitopènia fetal/neonatal aloimmune incloent un protocol de diagnòstic preimplantacional

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: PI070758

Durada: des de 2008 fins a 2010

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

Expressió d'antígens eritrocitaris de baixa freqüència en cèl·lules d'eritroleucèmia.

Entitat finançadora: BST i Diagnòstic Grifols

Durada: des de 2007 fins a 2009

#### **PUBLICACIONS**

**Bierling P, Bux J, Curtis B, Flesch B, Fung L, Lucas G, Macek M, Muniz-Diaz E, Porcelijn L, Reil A, Sachs U, Schuller R, Tsuno N, Uhrynowska M, Urbaniak S, Valentin N, Wikman A, Zupanska B. Recommendations of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology for leucocyte antibody screening in the investigation and prevention of antibody-mediated transfusion-related acute lung injury VOX SANG 96; 266-269, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 2,59.**

**BACKGROUND:** Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is currently one of the most common causes of transfusion-related major morbidity and death. Among the many TRALI mediators, leucocyte antibodies have been identified as important triggers of severe TRALI. **STUDY DESIGN AND METHODS:** These recommendations were compiled by experts of the ISBT Working Party on Granulocyte Immunobiology, based on the results obtained in eight international granulocyte immunology workshops, their personal experiences and on published study results. **RESULTS:** Leucocyte antibody screening has to include the detection of human leucocyte antigen (HLA) class I, class II and human neutrophil alloantigen antibodies using established and validated techniques. HLA class I

antibody detection should be restricted to antibodies clinically relevant for TRALI. To avoid unnecessary workload, TRALI diagnosis should be assessed by consultation with the reporting clinician and thorough exclusion of transfusion-associated circulatory overload/cardiac insufficiency. In patients diagnosed with TRALI having donors with detectable leucocyte antibodies, evidence of leucocyte incompatibility should be provided by either cross-matching or typing of patient for cognate antigen. **CONCLUSION:** Leucocyte antibody screening for the immunological clarification of TRALI cases as well as for identification of potentially alloimmunized blood donors is feasible and can be performed in a reasonable and quality assured manner. This practice can contribute to the prevention of antibody-mediated TRALI.

**van der Schoot CE, de Haas M, Engelfriet CP, Reesink HW, Panzer S, Jungbauer C, Schwartz DM, Mayr WR, Castilho L, St-Louis M, Long A, Denomme G, Semple E, Fernandes B, Flegel WA, Wagner F, Doescher A, Poli F, Villa MA, Paccapelo C, Veldhuisen B, Nogués N, Muñiz-Diaz E, Daniels G, Martin P, Finning K, Reid ME. Genotyping for red blood cell polymorphisms VOX SANG 96; 167-179, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 2,59**

**De Sousa G, Muñiz-Diaz E, Seghatchian J. Commentary from the European School of Transfusion Medicine (ESTM) course: Controversies and emerging issues in Transfusion Medicine TRANSFUS APHER SCI 40; 139-144, 2009. QUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR D'IMPACTE 0,97.**

This commentary highlights some of current controversial and emerging issues in Transfusion Medicine, including: Immunomodulation; Rational use of blood; Migration in Transfusion and Immunohaematology; Clinical use of therapeutic bloodletting; Nanotechnology and Haemovigilance, discussed by experts in the field, in the recent Iberian ESTM residential course. The main bulk of this commentary was compiled and translated by Drs de Sousa and Muñiz-Diaz.

### 2.2.2 Línea d'immunobiologia (LIRAD)



El tema central de recerca del LIRAD és l'autoimmunitat.  
Línies fonamentals:

- A. Generació de nous biomarcadors en el camp de l'autoimmunitat (tiroidopaties autoimmunitàries, diabetis, esclerosi múltiple).
- B. Disseny i assaig de noves teràpies (cel·lulars) aplicades a l'esclerosi múltiple i diabetis.
- C. Immunologia clínica.

A l'entorn del LIRAD hi conflueixen professionals amb obligacions assistencials, docents i investigadores en l'àrea de la immunologia i amb afiliacions no només al BST sinó també a l' Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i a l' Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR). Aquesta diversitat d'entorns, que conflueix al LIRAD, augmenta i enriqueix molt les possibilitats de recerca.

Històricament el problema que s'ha tractat al LIRAD és el de l'autoimmunitat, realitzant estudis des de dos punts de vista: 1) tractant de comprendre els mecanismes que condueixen a la pèrdua de la tolerància (fenomen que es troba a l'origen d'aquestes malalties). 2) tractant de millorar el coneixement del procés immunopatològic que subjau a les malalties autoimmunitàries en si. La diabetis tipus 1, les tiroidopaties autoimmunitàries i l'esclerosi múltiple han estat el focus principal dels estudis sobre malalties autoimmunitàries.

En els últims deu anys s'han produït dos avenços crucials en la comprensió y en les formes d'abordatge d'aquestes malalties:

**1.** Per una banda i, en part, com a conseqüència de l'aplicació de la genòmica i dels models genètics en ratolí (transgènics), s'ha avançat molt en la comprensió dels mecanismes de control (tolerància) de la resposta autoimmunitària, la fallada dels quals comporta l'inici de la malaltia i les lesions associades per part dels mecanismes efectors. S'han identificat molts dels mediadors (com les citocines) i vies de control (per mitjà de l'ús de perfils transcriptòmics, entre d'altres mètodes) i fins i tot nous llinatges de cèl·lules immunitàries implicades en aquests processos. El LIRAD ha participat en aquests avenços, tal i com es reflecteix en els projectes i publicacions sobre quimiocines i els seus polimorfismes, en els anàlisis transcriptòmics de les malalties autoimmunitàries humanes i els seus models animals, i en la descripció de noves poblacions cel·lulars implicades com les cèl·lules dendrítiques plasmacitoides (pDCs) i en l'ús dels models animals.

**2.** Per altra banda han començat a aparèixer els anomenats tractaments immunomoduladors, ja sigui mitjançant anticossos monoclonals o teràpies cel·lulars basades en transferència adoptiva de limfòcits específics o cèl·lules dendrítiques. L'ús d'aquests nous tractaments origina la necessitat de tenir millors biomarcadors per a la valoració d'aquestes noves formes terapèutiques i això genera una oportunitat pel LIRAD per aprofundir en aquest aspecte, ja que disposa del coneixement previ, dels medis tècnics y de la relació amb els grups bàsics i clínics. Actualment una de les línies d'investigació del LIRAD és la identificació de biomarcadors pel diagnòstic i el seguiment de les citades malalties autoimmunitàries. En col·laboració amb la divisió de Teràpies Avançades del BST, el LIRAD està desenvolupant projectes pre-clínics i preparatoris d'assajos clínics aplicant l'ús de cèl·lules dendrítiques tolerogèniques en esclerosi múltiple i diabetis.

A més d'aquestes dues línies fonamentals, cal destacar el flux constant de projectes de col·laboració amb els grups clínics dels hospitals als que el LIRAD dona suport, tots ells enriquidors i sinèrgics amb les dues grans línies descrites i que agrupem en l'apartat Immunologia Clínica. Aquests projectes han fructificat en forma de publicacions importants (per exemple en la revista Science).

L'afiliació del LIRAD amb el departament de Biologia Cel·lular, Fisiologia i Immunologia de la UAB contribueix també a generar projectes en col·laboració, en aquest cas més bàsics, especialment en l'estudi de la fisiologia dels limfòcits T. Aquests projectes

d'orientació més fonamentals contribueixen de forma important a la solidesa de les línies més aplicades.

El laboratori de tipificació HLA del LIRAD ha rendibilitzat el seu bon coneixement de les noves tecnologies d'amplificació d'àcids nuclèics i el contacte amb els altres equips del laboratori per dissenyar protocols propis de tipificació que s'han pogut patentar, especialment en aplicacions per al diagnòstic de malalties de caràcter autoimmunitari, i que actualment estan a les portes de la seva comercialització. Aquest exemple demostra la capacitat del LIRAD de recórrer tot el camí que va des de l'estudi de mecanismes bàsics i generació de coneixement, fins a l'aplicació dels resultats en el propi laboratori i la seva extensió a una aplicació comercial.

#### **RESPONSABLE**

Ricardo Pujol Borrell

#### **INVESTIGADORS**

Eva Martínez Cáceres  
Marta Vives Pi  
Francesc Borrás Serres  
Eduard Palou Rivera  
Roger Colobran Oriol  
Rosa Faner Canet  
Mar Naranjo Gómez  
Begoña Pérez Cabezas  
Dàlia Raich Regue  
Maria Jose Herrero Matas  
Patricia Bastos Amador  
Raquel Planas Bas  
Irma Pujol Autonell  
Marta Ruiz Riol  
Edurne Pedrosa Berrio

#### **PERSONAL DE SUPORT**

Silvia Marin Gallen

#### **PROJECTES DE RECERCA ACTIUS**

##### ***Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell***

Fisiopatologia i diagnòstic de les enfermetats autoimmunes: tiroides, diabetes i esclerosi múltiple, un abordatge inspirat en la biologia de sistemes.

Entitat finançadora: Institut de Salut Carlos III

Nº d'expedient: PI08405

Durada: des del 2.008 fins al 2.010

##### ***Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell***

Biohemtip – Noves aproximacions biotecnològiques a la tipificació HLA i HPA, la enfermetat de von Willebrand i la monitorització de la funció tímica.

Entitat finançadora: Ministerio de Industria Turismo y Comercio

Nº d'expedient: IAP-580000-2008-20

Durada: des del 2.008 fins al 2.009

##### ***Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell***

Grup de recerca consolidat en Immunologia

Entitat finançadora: AGAUR

Nº d'expedient: 2009 SGR 1442

Durada: des del 2.009 fins al 2.013

**Investigador principal: Eva Martínez Cáceres**

TOLERVIP-MS: Inducció de tolerància en esclerosi múltiple amb cèl·lules dendrítiques tractades amb pèptid intestinal vasoactiu i carregades amb pèptids de la mielina.

Entitat finançadora: Fundació la Marató TV3

Nº d'expedient: 07/2410

Durada: des del 2.008 fins al 2.010

**Investigador principal: Jaume Coll Cantí (IGTP), Eva Martínez Cáceres (BST)**

Paràlisi del malalt crític: estudi clínic, electrofisiològic, bioquímic i patològic.

Entitat finançadora: Fundació la Marató TV3

Nº d'expedient: 06/1510

Durada: des del 2.007 fins al 2.009

**Investigador principal: Beatriz E Bayés Genís (IGTP), Ricardo Pujol Borrell (BST)**

Paper de l'autoimmunitat en el desenvolupament de la diabetes mellitus posttrasplantament renal (DMPT): Marcadors humorals, genètics y limfòcits T reguladors.

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: PI070349

Durada: des del 2.008 fins al 2.010

**Investigador principal: Javier Martínez Picado (Fundació IrsiCaixa), Eduard Palou Rivera (BST)**

CoRP. Viral and host factors contributing to rapid disease progression in HIV-1 infected individuals.

Entitat finançadora: iscIII, RETIC-RIS RD06/0006

Durada: des del 2.009 fins al 2.013

## PUBLICACIONS

**Izquierdo-Useros N, Naranjo-Gomez M, Archer J, Hatch SC, Erkizia I, Blanco J, Borrás FE, Puertas MC, Connor JH, Fernandez-Figueras MT, Moore L, Clotet B, Gummuluru S, Martinez-Picado J. Capture and transfer of HIV-1 particles by mature dendritic cells converges with the exosome-dissemination pathway BLOOD 113 (12); 2732-41, 2009. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 10,9.**

Exosomes are secreted cellular vesicles that can be internalized by dendritic cells (DCs), contributing to antigen-specific naive CD4(+) T-cell activation. Here, we demonstrate that human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) can exploit this exosome antigen-dissemination pathway intrinsic to mature DCs (mDCs) for mediating trans-infection of T lymphocytes. Capture of HIV-1, HIV-1 Gag-enhanced green fluorescent protein (eGFP) viral-like particles (VLPs), and exosomes by DCs was up-regulated upon maturation, resulting in localization within a CD81(+) compartment. Uptake of VLPs or exosomes could be inhibited by a challenge with either particle, suggesting that the expression of common determinant(s) on VLP or exosome surface is necessary for internalization by mDCs. Capture by mDCs was insensitive to proteolysis but blocked when virus, VLPs, or exosomes were produced from cells treated with sphingolipid biosynthesis inhibitors that modulate the lipid composition of the budding particles. Finally, VLPs and exosomes captured by mDCs were transmitted to T lymphocytes in an envelope glycoprotein-independent manner, underscoring a new potential viral dissemination pathway.

**Colobran R, Casamitjana N, Roman A, Faner R, Pedrosa E, Arostegui JL, Pujol-Borrell R, Juan M, Palou E. Copy number variation in the CCL4L gene is associated with susceptibility to acute rejection in lung transplantation GENES IMMUN 10(3); 254-259, 2009. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 4,1.**

Lung transplantation (LT) has become an accepted therapy for selected patients with advanced lung disease. One of the main limitations to successful LT is rejection of the

transplanted organ where chemokines are pivotal mediators. Here, we test the relationship between copy number variation (CNV) in the CCL4L chemokine gene and rejection risk in LT patients (n=161). Patients with no acute rejection showed a significantly lower mean number of CCL4L copies than patients that showed acute rejection (1.66 vs 1.96, P=0.014), with an even greater number of gene copies seen in patients with more than one episode of acute rejection (1.66 vs 2.30, P=0.001). Additionally, patients with > or =2 CCL4L copies had a significantly higher risk of acute rejection compared with patients that had 0-1 CCL4L copies (odds ratio 2.65; 95% confidence interval, 1.33-5.28; P=0.0046). A combined analysis of CCL4L CNV and the rs4796195 CCL4L single nucleotide polymorphism demonstrated that the effect of CCL4L copy number in acute rejection is mainly because of the number of copies of the CCL4L1 allelic variant. This finding constitutes the first report of CNV as a correlate factor in allograft rejection.

**Alonso N, Soldevila B, Sanmartí A, Pujol-Borrell R, Martínez-Cáceres E. Regulatory T cells in diabetes and gastritis AUTOIMMUN REV 8(8); 659-662, 2009. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,9.**

Patients with Type 1 diabetes mellitus (T1D) have an increased prevalence of associated organ-specific autoimmune diseases such as pernicious anemia whose histological substrate is a chronic atrophic gastritis (CAG). Latent pernicious anemia precedes clinically-manifest pernicious anemia and may be difficult to detect solely on simple analytical grounds. We recently described an increased prevalence of clinically-latent pernicious anemia in T1D using low concentrations of pepsinogen I, a zymogen of pepsin present in gastric mucosa, as a useful additional diagnostic marker, besides parietal cell antibodies, for screening latent pernicious anemia in T1D. The failure of peripheral tolerance mechanisms such as regulatory T cells (Treg) might be involved in CAG development in T1D patients. Indeed, functional defects in Tregs have been described in T1D patients. To this end, the percentage of Tregs in peripheral blood of T1D-CAG patients was analyzed and compared with those of a group of T1D without associated autoantibodies and a healthy control group. Tregs levels were also analyzed in gastric biopsies of T1D-CAG patients. The results obtained have led to new questions regarding the pathogenic mechanisms implicated in the development of associated autoimmune diseases in T1D.

**Grau-López L, Raich D, Ramo-Tello C, Naranjo-Gómez M, Dávalos A, Pujol-Borrell R, Borràs FE, Martínez-Cáceres E. Myelin peptides in multiple sclerosis AUTOIMMUN REV 8; 650-653, 2009. QUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,9.**

The development of specific therapies for organ-specific autoimmune diseases requires the identification of relevant immunogenic epitopes, recognized by both pathogenic T cells and autoantibodies. Here, we review the most relevant studies focused in the identification of peptides in multiple sclerosis (MS) and the distinct T cell reactivity induced in patients compared to controls. Only a few studies reported significant differences in terms of T cell reactivity to them. The current knowledge on this issue, and the diagnostic and therapeutic possibilities opened by the identification of pathogenic MS epitopes are discussed in this paper.

**Pujol-Borrell R, Herrero-Mata, MJ, Palou E, Armengol MP. Immunological senescence and thymic function in transplantation TRANSPLANTATION 15;88(3 suppl); S8-13, 2009. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,5.**

In the field of organ transplantation, the state of thymic function has not been a major concern but data from bone marrow transplantation studies have unravel the persistence of some thymopoiesis in the adult and, more importantly, the possibility of reinducing it. Given the central role of the thymus in tolerance, these facts have stimulated the interest in the biology of the thymus in humans. Contemporarily, basic research has provided new tools, if imperfect, to monitor thymic function, that is, T-cell receptor excision circles, markers for lymphocytes recently emigrated from the thymus and new imaging

techniques. The deployment of these new tools is already changing some paradigms and has now established that re-enactment of thymic activity in the course of bone marrow transplantation or in patients with human immunodeficiency virus on highly active anti-retroviral therapy is beneficial and that can be achieved in the adult. Clinical trials using thymopoiesis-stimulating factors are underway. On the other hand, the discovery that the thymus contains a broad representation of self-antigens and that this depends on the expression of the product of the gene AIRE by the medullary thymic epithelial cells opens the possibility of manipulating central tolerance. Current protocols inducing microchimerism to generate tolerance to solid organ grafts suggest that this could be a feasible therapeutic goal. Therefore, there are many signs indicating that a period of translational research applying the principles of thymic biology and central tolerance to transplantation has already started.

**Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, Armadans L, Moreno E, Marsal S, Vilardell M. Association of HLA Class II Genes with Systemic Sclerosis in Spanish Patients J RHEUMATOL 36(12); 2733-2736, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 3,1.**

**OBJECTIVE:** To examine the role of HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles in the susceptibility to systemic sclerosis (SSc) and its clinical expression in a Spanish population. **METHODS:** One hundred Spanish Caucasian patients with SSc and 130 controls were studied. Molecular HLA-DRB1 and HLA-DQB1 typing was performed by polymerase chain reaction (PCR) sequence-based typing and PCR sequence-specific oligonucleotide. **RESULTS:** HLA-DRB1\*11 was associated with genetic susceptibility to SSc, whereas HLA-DRB1\*07 (HLA-DRB1\*0701) showed a protective effect. A significant increase in the frequency of the DRB1\*1104 allele was observed in patients with anti-topoisomerase I autoantibodies (anti-Topo I) while HLA-DRB1\*01 and HLA-DQB1\*05 alleles were significantly increased in patients with anti-centromere antibodies (ACA). The HLA-DRB1\*11 allele was more frequent in patients with pulmonary fibrosis; however, no significant association with any HLA-DRB1 or DQB1 alleles was identified in patients with pulmonary arterial hypertension. **CONCLUSION:** HLA alleles play a role in genetic susceptibility to SSc in Spanish patients. Some alleles are more prevalent in patients with pulmonary fibrosis and in patients with certain SSc-specific autoantibodies (anti-Topo I and ACA).

**Alonso N, Martínez-Arconada MJ, Granada ML, Soldevila B, Cantón A, Mate JL, Sanmartí A, Martínez-Cáceres EM. Regulatory T cells in type 1 diabetic patients with autoimmune chronic atrophic gastritis ENDOCRINE 35; 420-428, 2009. QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,6.**

Type A chronic atrophic gastritis (CAG) is increased in type 1 diabetic patients (DM1). To address this issue, we determined and analyzed the number of peripheral blood regulatory T cells (Tregs) in 15 DM1-CAG patients, 15 DM1 patients without associated autoantibodies (DM1) and 15 healthy controls by flow cytometry and compared gastric Tregs expression (CD4+Foxp3+/CD4+) in DM1-CAG patients with that observed in 10 control *Helicobacter pylori* CAG-infected biopsies. The percentage of peripheral Tregs was higher in DM1-CAG patients compared to DM1 and controls (CD4+Foxp3+: 7.67 +/- 1.91% vs. 5.38 +/- 1.57% and 5.65 +/- 1.76%,  $P < 0.001$ , respectively), with no differences between DM1 and controls. Gastric mucosal Tregs were higher in *H. pylori* CAG than in DM1-CAG patients (31.31 +/- 5.52% vs. 7.68 +/- 3.70%;  $P < 0.001$ ). Data suggest that Tregs are stimulated in patients with more than one autoimmune disease (DM1 + CAG) in an ineffectual attempt to control autoimmune response and that the number of Tregs in gastric mucosa implicated in the chronification of gastritis differs according to the etiology.

**Marin-Gallen S, Clemente-Casares X, Planas R, Pujol-Autonell I, Carrascal J, Carrillo J, Ampudia R, Verdager J, Pujol-Borrell R, Borràs FE, Vives-Pi M. Dendritic cells pulsed with antigen-specific apoptotic bodies prevent**

**experimental type 1 diabetes CLIN EXP IMMUNOL 160; 207-214 , 2009.  
QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,6.**

Summary Dendritic cells (DCs) are powerful antigen-presenting cells capable of maintaining peripheral tolerance. The possibility to generate tolerogenic DCs opens new therapeutic approaches in the prevention or remission of autoimmunity. There is currently no treatment inducing long-term tolerance and remission in type 1 diabetes (T1D), a disease caused by autoimmunity towards beta cells. An ideal immunotherapy should inhibit the autoimmune attack, avoid systemic side effects and allow islet regeneration. Apoptotic cells - a source of autoantigens - are cleared rapidly by macrophages and DCs through an immunologically silent process that contributes to maintaining tolerance. Our aims were to prevent T1D and to evaluate the re-establishment of peripheral tolerance using autologous DCs pulsed in vitro with apoptotic bodies from beta cells. Immature DCs derived from bone marrow of non-obese diabetic (NOD) mice were obtained and pulsed with antigen-specific apoptotic bodies from the beta cell line NIT-1. Those DCs that phagocytosed apoptotic cells diminished the expression of co-stimulatory molecules CD40 and CD86 and reduced secretion of proinflammatory cytokines. Moreover, these cells were resistant to increase the expression of co-stimulatory molecules after lipopolysaccharide activation. The administration of these cells to NOD transgenic mice expressing interferon-beta in their insulin-producing cells, a model of accelerated autoimmune diabetes, decreased diabetes incidence significantly and correlated positively with insulinitis reduction. DCs pulsed with apoptotic cells that express disease-associated antigens constitutes a promising strategy to prevent T1D.

**Planas R, Carrillo J, Sanchez A, Ruiz de Villa MC, Nuñez F, Verdaguer J, James RFL, Pujol-Borrell R, Vives-Pi M. Gene expression profiles for the human pancreas and purified islets in Type 1 diabetes: new findings at clinical onset and in long-standing diabetes CLIN EXP IMMUNOL 159(1); 23-44, 2009.  
QUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR D'IMPACTE 2,6.**

Type 1 diabetes (T1D) is caused by the selective destruction of the insulin-producing beta cells of the pancreas by an autoimmune response. Due to ethical and practical difficulties, the features of the destructive process are known from a small number of observations, and transcriptomic data are remarkably missing. Here we report whole genome transcript analysis validated by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) and correlated with immunohistological observations for four T1D pancreases (collected 5 days, 9 months, 8 and 10 years after diagnosis) and for purified islets from two of them. Collectively, the expression profile of immune response and inflammatory genes confirmed the current views on the immunopathogenesis of diabetes and showed similarities with other autoimmune diseases; for example, an interferon signature was detected. The data also supported the concept that the autoimmune process is maintained and balanced partially by regeneration and regulatory pathway activation, e.g. non-classical class I human leucocyte antigen and leucocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B1 (LILRB1). Changes in gene expression in islets were confined mainly to endocrine and neural genes, some of which are T1D autoantigens. By contrast, these islets showed only a few overexpressed immune system genes, among which bioinformatic analysis pointed to chemokine (C-C motif) receptor 5 (CCR5) and chemokine (CXC motif) receptor 4 (CXCR4) chemokine pathway activation. Remarkably, the expression of genes of innate immunity, complement, chemokines, immunoglobulin and regeneration genes was maintained or even increased in the long-standing cases. Transcriptomic data favour the view that T1D is caused by a chronic inflammatory process with a strong participation of innate immunity that progresses in spite of the regulatory and regenerative mechanisms.

**Doxiadis GG, De Groot N, Dauber EM, Van Eede PH, Fae I, Faner R, Fischer G, Grubic Z, Lardy NM, Mayr W, Palou E, Swelsen W, Stingl K, Doxiadis II, Bontrop RE. High resolution definition of HLA-DRB halotypes by a simplified**



**microsatellite typing technique TISSUE ANTIGENS 76(4); 486-493, 2009. QUARTIL 3, DECIL 6, FACTOR D'IMPACTE 2,2.**

In humans, the region configurations DR1, DR8, DR51, DR52 and DR53 are known to display copy number as well as allelic variation, rendering high resolution typing of HLA-DRB haplotypes cumbersome. Advantage was taken of microsatellite D6S2878, present in all DRB genes/pseudogenes with an intact exon 2-intron 2 segment. This DRB-STR is highly polymorphic in composition and length. Recently, it was proven that all exon 2 sequences could be linked to a certain DRB-STR that segregates with the respective DRB allele. Because haplotypes show differential copy numbers and compositions of exon 2-positive DRB genes/pseudogenes, unique DRB-STR patterns could be described that appear to be specific for a particular DRB haplotype. The aim of this workshop project was to approve and to qualify this simple typing protocol in a larger panel covering different European populations. All participants succeeded in correctly defining the DRB-STR amplicons varying from 135 to 222 base pair (bp) lengths. The panel of 101 samples covered 50 DRB alleles distributed over 37 different haplotypes as defined by exon 2 sequence-based typing. These haplotypes could be refined into 105 haplotypes by DRB-STR typing. Thus, discrimination of exon 2-identical DRB alleles was feasible, as well as the exact description of three different crossing-over events that resulted in the generation of hybrid DR region configurations. This typing procedure appears to be a quick and highly robust technique that can easily be performed by different laboratories, even without experience in microsatellite typing; thus, it is suitable for a variety of researchers in diverse research areas.

**Coll-Cantí J, Alvarez Ramo R, Dorado L, Guerrero C, Serichol M, Dávalos A, Martínez EM. Síndrome de Guillain-Barré e IVIg: ¿influye la instauración precoz del tratamiento en la estancia hospitalaria? NEUROLOGIA 24(4); 217-219, 2009. QUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR D'IMPACTE 0,8.**

**INTRODUCCIÓN.** El tratamiento con inmunoglobulinas (IVIg) administradas en las 2 primeras semanas del inicio de la clínica se ha demostrado eficaz para acortar el tiempo de recuperación de pacientes Guillain-Barré (GBS). El objetivo del trabajo consiste en averiguar si la administración precoz de IVIg en los primeros días del inicio de los síntomas influye de forma significativa en el acortamiento de la estancia media hospitalaria. **MÉTODOS.** Se revisaron retrospectivamente 69 pacientes con GBS. El grupo A (9 pacientes) no recibió tratamiento con IVIg, el grupo B (31 pacientes) recibió el tratamiento a partir del sexto día y el grupo C (29 pacientes) recibió el tratamiento en los 5 primeros días. **RESULTADOS.** La estancia media para el grupo A fue de 47,4 días; Grupo B, 32,4 días y grupo C, 21,3 días ( $p < 0,001$ ). En conclusión, la administración de IVIg en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas de un GBS acorta la estancia media hospitalaria en 11 días. Dado el carácter retrospectivo de nuestro trabajo, sería necesario realizar un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico para confirmar estos resultados.

**Escudero D, López-Cancio Martínez E, Olivé A, Martínez-Cáceres E, Capellades J. Vasculopatía cerebral fulminante en el síndrome de Sjögren NEUROLOGIA 24(7); 498-510, 2009. QUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR D'IMPACTE 0,8.**

**Juan M, Colobran R. Chemokines and Chemokine Receptors ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES (ELS) John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/978047001592.a0000933.pub2, 2009**

**Lopez-Hoyos M, Pascual-Salcedo D, Mozo L et al. Large evaluation of anti-cardiolipin and anti-b2 glycoprotein I assays: results from the Autoimmunity workshop of the Spanish society of Immunology INMUNOLOGIA 28; 74-78, 2009**

A pesar de la indudable utilidad clínica y de la importancia de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (APS), probablemente el mayor defecto de dichas pruebas es su elevada variabilidad intra-e-inter-laboratorio. El objetivo del

presente trabajo fue evaluar el comportamiento de los ensayos para detección de anticuerpos anti-cardiolipina (aCL) y anti-beta 2 glicoproteína I (anti- $\beta$ 2GPI) entre laboratorios y determinar el grado de variabilidad inter-laboratorio e inter-ensayo. En este trabajo se describen los resultados más significativos del Taller de Autoinmunidad de la SEI. 17 sueros obtenidos de pacientes con APS y/o probable APS se recogieron tras consentimiento informado. 33 laboratorios participaron y midieron los títulos de aCL y anti $\beta$ 2GPI. 61 y 49 resultados / suero se informaron para aCL y anti- $\beta$ 2GPI (IgG/IgM), respectivamente, y medidos con 20 ensayos diferentes. Se encontró un coeficiente de variación (CV) elevado en los resultados cuantitativos, independientemente del método empleado. El CV fue del 50-128% para aCL y 9-200% para anti $\beta$ 2GPI. Se obtuvo un consenso (definido como >90% de acuerdo) débil para los resultados semicuantitativos de IgG/IgM aCL y anti- $\beta$ 2GPI: 47%, 65%, 47% y 70%, respectivamente. En general, hubo una buena concordancia entre aCL y anti- $\beta$ 2GPI, aunque 2 de los 17 sueros fueron positivos para anti- $\beta$ 2GPI pero no para aCL. En resumen, la interpretación de los resultados de aCL y anti- $\beta$ 2GPI emitidos por distintos laboratorios puede hacerse solo en términos semicuantitativos y su valor real en el diagnóstico clínico del APS es aún limitada. Los puntos de corte para cada ensayo deben ser establecidos por el propio laboratorio.

**Villar LM, Rodríguez Molina JJ, Juárez Rubio C, Grupo Trabajo Inmunoquímica Taller SEI 2005 y Seguí Navarro J. Report of the IV Workshop on Immunochemistry of the Spanish Society of Immunology INMUNOLOGIA 28; 79-95, 2009**

**OBJETIVO:** El IV Taller de Inmunoquímica, auspiciado por la Sociedad Española de Inmunología, consistió en la realización de una serie de comparaciones interlaboratorio para evaluar la homogeneidad de los métodos analíticos en Inmunoquímica (IQ). El objetivo de los Talleres de IQ es desarrollar herramientas de control de calidad y guías de trabajo que permitan estandarizar los distintos procedimientos analíticos, empleados en el diagnóstico clínico. **MÉTODOS:** En el Taller 2005, en 21 laboratorios se valoraron los parámetros IQ: Inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM, total IgE, cadenas ligeras  $\kappa$  y  $\lambda$ , C3, C4, FR, PCR y ASLO en muestras de Controles Comerciales. También se analizaron las paraproteínas en muestras de suero y orina y por vez primera se incorporó el estudio de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo y suero homólogo; todos ellos se evaluaron con los métodos habituales de diagnóstico clínico y los resultados se remitieron a los coordinadores del Taller, que presentaron los resultados en el XXXI Congreso de la SEI. **RESULTADOS:** En el estudio de todos los parámetros IQ estandarizados por la IFCC se encontró elevada homogeneidad, lo cual demuestra la utilidad de la normalización por Organismos Internacionales. Los parámetros IFCC muestran la utilidad de la estandarización. Los resultados relativos a parámetros analíticos no estandarizados por la IFCC mostraron una mayor heterogeneidad. El estudio interlaboratorio de las paraproteínas reveló un alto grado de consenso, aunque en los especímenes con una menor incidencia clínica disminuye. En los estudios de las bandas oligoclonales los ocho laboratorios mostraron resultados concordantes. **CONCLUSIONES:** Los estudios interlaboratorio son útiles para estandarizar los métodos analíticos entre distintos laboratorios. Este estudio demuestra la utilidad de los procedimientos de normalización por Organismos Internacionales y la necesidad de los controles de calidad, evaluación de los suministradores y la elaboración de procedimientos de consenso en los grupos de trabajo.

**Adams GG, Uddin A, Vives-Pi M, Pujol-Borrell R, James RFL. Characterisation of the NES2Y cell line and its use in the production of human glucose-responsive insulin producing (hGRIP) cell lines by cell-cell fusion ISLETS 1; 117-123, 2009**

Diabetes mellitus is a debilitating disease and alternative methods of treatment are a priority if the short-term and long term sequelae are to be avoided. Here the authors manipulate NES2Y cells, which have the potential to be used as 'fusion partners' to produce human insulin-producing glucose-responsive hybrids. The fusion experiments were carried out using polyethylene glycol (PEG) and electroportation. Human insulin

production of the resulting hybrids (in response to glucose) was measured using ELISA. Our results showed that it is possible to engineer human glucose-responsive insulin-producing (hGRIPs) hybrid cells by the manipulation of the two different cell types. The resulting hybrids continuously grow in culture and are insulin-secreting and glucose-responsive for a period of time. Immortalised cells with the characteristics of human beta cells could provide an important resource for experimental studies in Type I diabetes, such as an improved understanding of the fundamental mechanisms of glucose-responsive insulin processing and secretion, transplantation and drug screening programs.

### 1.2.3 Línea de coagulopaties



La línia de recerca en coagulopaties congènites del Banc de Sang i Teixits, té un caràcter dual des de la seva fundació al 1998: suport al diagnòstic dels trastorns congènits de la coagulació i altres malalties hereditàries; la investigació i el desenvolupament de noves perspectives en el camp del diagnòstic i la terapèutica. Una part important dels objectius actuals són la innovació en eines tecnològiques i el seu trasllat al laboratori de rutina. Les línies principals es centren en l'estudi de les malalties o defectes hereditaris de la sang de gran rellevància clínica, econòmica i social com són l'hemofília o la malaltia de von Willebrand, encara que també en altres aspectes derivats d'aquestes i altres coagulopaties. De manera detallada, els objectius d'investigació de la unitat es desglossen en:

- A. Identificació de les mutacions responsables de hemofília A i B en la població espanyola.
- B. Aplicacions a l'orientació terapèutica, consell genètic, diagnòstic prenatal i preimplantacional.
- C. Diagnòstic molecular de la malaltia von Willebrand: estudi de la relació genotip-fenotip i aplicació al diagnòstic clínic.
- D. Establiment de protocols i estudi genètic dels trastorns hemorràgics monogènics molt rars: dèficit de FXI, dèficit de FXIII, dèficit combinat de FV i FVIII, dèficit de FVII, trombastènia de Glanzmann, etc...
- E. Exploració d'alternatives per a l'expressió del FVIII humà recombinant utilitzant nous sistemes d'expressió en llevat.

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

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

L'activitat d'investigació està lligada al compromís amb la Unitat d'Hemofília de l'Hospital Vall d'Hebron (centre de referència per a coagulopaties congènites a Catalunya) en el desenvolupament de protocols moleculars aplicables al consell genètic i diagnòstic prenatal. La Unitat d'Hemofília ofereix atenció sanitària especialitzada als malats amb coagulopaties congènites hemorràgiques com l'hemofília, la malaltia de von Willebrand, trombotopies i d'altres dèficits de factors de la coagulació. Les coagulopaties congènites i especialment l'hemofília són malalties complexes i poc freqüents. Per aconseguir un tractament eficaç és necessari un programa de tractament integral. La Unitat d'Hemofília compta amb un equip multidisciplinari experimentat, que desenvolupa una atenció integral del pacient, porta a terme un control diari de la qualitat assistencial mitjançant sessions clíniques i s'ha convertit en un centre de referència de les coagulopaties congènites a nivell estatal i internacional. Igualment destacable és la participació de la unitat en nombrosos estudis multicèntrics i internacionals (ITI, RODIN, HIGS i EUHASS).

#### **RESPONSABLE**

Rafael Parra López

#### **INVESTIGADORS**

Francisco Vidal Pérez  
Irene Corrales Insa  
Júlia Ayats Blanch  
Lluís Martorell Cedros

#### **PERSONAL DE SUPORT**

Lorena Ramírez Orihuela  
Sofia Alonso Mateos

#### **PROJECTES DE RECERCA ACTIUS**

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

Estudi postautorització de vigilància de la seguretat en pacients canviats de ReFacto o d'altres productes de factor VIII a ReFacto AF en el marc de l'atenció mèdica habitual  
Entitat finançadora: Wyeth Farma, S.A.  
Durada: des de 2.009 fins a 2.011

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

Registre català de coagulopaties  
Entitat finançadora: Servei Català de la Salut  
Durada: des de 2.008 fins a 2.010

**Investigador principal: Francisco Vidal Pérez**

Aplicació de tecnologies optimitzades al diagnòstic molecular de l'enfermetat de von Willebrand: anàlisi de la heterogeneïtat genètica.

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: PI080385

Durada: des de 2.009 fins a 2.011

**Investigador principal: Francisco Vidal Pérez**

Exploració d'alternatives per a l'expressió heteròloga del factor VIII humà recombinant utilitzant nous sistemes d'expressió en llevat.

Entitat finançadora: Química Farmacèutica Bayer, S.L.

Durada: des de 2.007 fins a 2.011

## PUBLICACIONS

**Eixarch H, Espejo C, Gómez A, Mansilla MJ, Castillo M, Mildner A, Vidal F, Gimeno R, Prinz M, Montalban X, Barquinero J. Tolerance induction in experimental autoimmune encephalomyelitis using non-myeloablative hematopoietic gene therapy with autoantigen MOL THER 17(5); 897-905, 2009. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 5,9.**

Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) constitutes a paradigm of antigen (Ag)-specific T cell driven autoimmune diseases. In this study, we transferred bone marrow cells (BMCs) expressing an autoantigen (autoAg), the peptide 40–55 of the myelin oligodendrocytic glycoprotein (MOG40–55), to induce preventive and therapeutic immune tolerance in a murine EAE model. Transfer of BMC expressing MOG40–55 (IiMOG-BMC) into partially myeloablated mice resulted in molecular chimerism and in robust protection from the experimental disease. In addition, in mice with established EAE, transfer of transduced BMC with or without partial myeloablation reduced the clinical and histopathological severity of the disease. In these experiments, improvement was observed even in the absence of engraftment of the transduced hematopoietic cells, probably rejected due to the previous immunization with the autoAg. Splenocytes from mice transplanted with IiMOG-BMC produced significantly higher amounts of interleukin (IL)-5 and IL-10 upon autoAg challenge than those of control animals, suggesting the participation of regulatory cells. Altogether, these results suggest that different tolerogenic mechanisms may be mediating the preventive and the therapeutic effects. In conclusion, this study demonstrates that a cell therapy using BMC expressing an autoAg can induce Ag-specific tolerance and ameliorate established EAE even in a nonmyeloablative setting.

**Corrales I, Ramírez L, Altisent C, Parra R, Vidal F. Rapid molecular diagnosis of von Willebrand disease by direct sequencing. Detection of 12 novel putative mutations in VWF gene THROMB HAEMOSTASIS 101(3); 570-576, 2009. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,5.**

Molecular diagnosis of von Willebrand Disease (VWD) is particularly complex. The autosomal von Willebrand factor gene (*VWF*) is large and highly polymorphic, and there is a highly homologous (>96%) partial pseudogene in chromosome 22. Because of these difficulties, application of molecular study of VWD to the clinical routine has been considerably delayed. Recent advances in sequencing technology and bioinformatics could convert direct sequencing of the complete *VWF* into a routine diagnostic tool for VWD, which is especially desirable in types 1 and 3. This study describes a highly optimized procedure in which all the coding and intronic flanking regions of *VWF* are amplified under identical thermocycling parameters in a ready-to-use.

## 2.3 Àrea de recerca de tecnologia de la sang i medicina transfusional

### RESPONSABLE

Lluís Puig Rovira

#### 2.3.1 Línia de malalties transmissibles per la sang (LST)



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

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

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

En aquest sentit cal destacar l'activitat desenvolupada per millorar el coneixement de la presència de patògens procedents d'altres països entre la població catalana de referència del BST. Els estudis fets en aquesta direcció tenen per objectiu planificar i establir estratègies per garantir la seguretat dels productes sanguinis basant-se en la selecció correcta dels donants de sang i en l'aplicació de test diagnòstics. Cal tenir en compte que el BST és l'únic centre que distribueix productes sanguinis a Catalunya i és la seva responsabilitat directe mantenir i potenciar la recerca en aquestes línies.

### RESPONSABLE

Sílvia Sauleda Oliveras

### INVESTIGADORS

Nàtalia Casamitjana Ponces  
Maria Piron

Marta Bes Maijo

#### **PERSONAL DE SUPORT**

Belén Cerezo Godinez  
Angeles Rico Blázquez  
Arturo Romero Romero

#### **PROJECTES DE RECERCA ACTIUS**

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

Caracterització serològica, immunològica i molecular de donants de sang amb infecció oculta per virus hepatitis B

Entitat finançadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: PI070754

Durada: des del 2.008 fins al 2.010

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

Botia - Improving the safety of blood and organ supply by creating the research infrastructure to monitor emerging pathogens and develop new screening tests

Entitat finançadora: Comissió Europea

Nº d'expedient: SP23-CT-2006-006487

Durada: des del 2.006 fins al 2.010

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

Estudi pilot de marcadors de malària en donants de sang de risc

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2.006 fins al 2.010

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

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

Entitat finançadora: BST

Durada: des del 2.009 fins al 2.010

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

Evaluation of sensitivity of the Chagas Prism Reagent (Abbot Laboratories) for screening of anti-T.cruzi antibodies in blood donors

Entitat finançadora: ABBOTT

Durada: des del 2.008 fins al 2.009

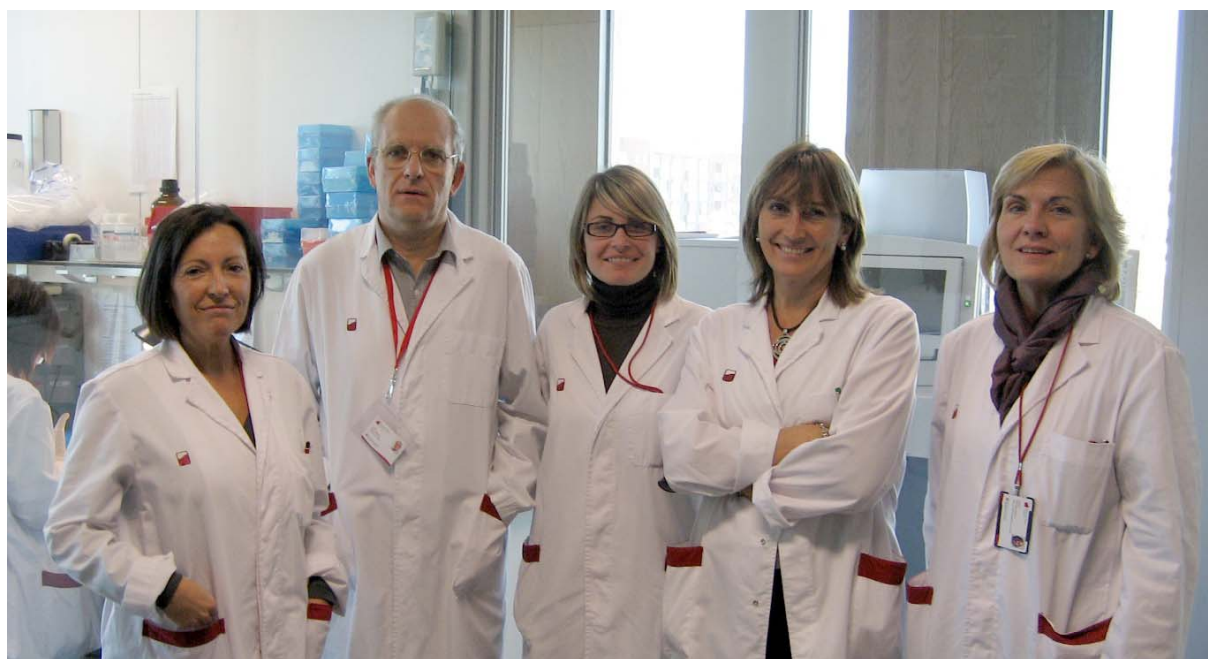
#### **PUBLICACIONS**

**Bes M, Esteban JI, Casamitjana N, Piron M, Quer J, Cubero M, Puig L, Guardia J, Sauleda S. Hepatitis C virus (HCV)-specific T-cell responses among recombinant immunoblot assay-3-indeterminate blood donors: a confirmatory evidence of HCV exposure TRANSFUSION 49(7); 1296-1305, 2009. QUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR D'IMPACTE 3,4.**

**BACKGROUND:** Blood donors are routinely screened for hepatitis C virus (HCV) infection. Some show weak anti-HCV responses, often restricted to a single antigen on confirmatory immunoblot (recombinant immunoblot assay [RIBA]) testing. The aim of this study was to investigate the extent to which such RIBA-indeterminate donors had previously been exposed to HCV. **STUDY DESIGN AND METHODS:** T-cell responses to HCV recombinant proteins (core, NS3, and NS3 helicase) were analyzed using an interferon-gamma (IFN-gamma) enzyme-linked immunospot (ELISpot) assay and quantification of cytokines in culture supernatants in 27 RIBA-indeterminate donors, 60 RIBA-confirmed donors (48 with and 12 without HCV RNA), and 30 RIBA-negative donors. **RESULTS:** HCV-specific T-cell responses were identified in 13 (48%) RIBA-indeterminate donors, 33 (55%) RIBA-confirmed donors, and 4 (13%) RIBA-negative controls ( $p = 0.008$  and  $p <$

0.001, respectively). The magnitude of the T-cell response among indeterminate donors was similar to that of RIBA-confirmed donors for all HCV antigens and the specificity of the ELISpot results was confirmed by antigen-specific cytokine production (interleukin-2 and IFN- $\gamma$ ) in short-term culture supernatants. **CONCLUSIONS:** These findings confirm that approximately half of RIBA-indeterminate donors have resolved a previous HCV infection and suggest that ELISpot might be a useful tool to clarify the status of such donors and help in their counselling and management.

### 2.3.2 Línea d'hemodonació i ús de productes sanguinis



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

#### **RESPONSABLE**

Lluís Puig Rovira

#### **INVESTIGADORS**

Pilar Ortiz Murillo  
Joan Ramon Grifols Ronda  
Alba Bosch Llobet  
Rosa Maria Maymó  
Núria Martínez Llonch  
Anna Ester Condins

#### **PROJECTES ACTIUS**

##### ***Investigador principal: Lluís Puig Rovira***

Avaluació d'una nova tecnologia (Atreus 3C) per fraccionar sang total per obtenir concentrats d'hematies, concentrats de plaquetes i plasma. S'avaluarà el rendiment quantitatiu en l'obtenció d'aquests components així com la funció de les plaquetes i dels hematies en el moment de la seva obtenció i al llarg del període de conservació.

Agència finançadora: Caridian BCT

Durada: 2.009

***Investigador principal: Lluís Orozco Delclos (Teknon), Alba Bosch Llobet (BST)***



Assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, controlat, paral·lel, doble cec que avalua l'eficàcia del plasma ric en plaquetes autòleg en el tractament de les ruptures musculars tipus "tennis leg".

Agència financeradora: Instituto de Salud Carlos III

Nº d'expedient: P08/0724

Durada: des del 2.009 fins al 2.011

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

Valoració de la reconstrucció volumètrica amb gel de plaquetes de donant sà al tractament conservador de la neoplàsia de mama

Agència financeradora: ACC10

Nº d'expedient: VALTEC09-2-0098

Durada: des del 2.009 fins al 2.011

## PUBLICACIONS

**Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Río J, Vallès M, Lozano M, Castellà MD, Calabria J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months NEUROLOGY 73(12); 949-953, 2009. QUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR D'IMPACTE 6.**

**BACKGROUND:** Plasma exchange (PE) is used to treat severe episodes of CNS demyelination unresponsive to corticosteroids. Predictors of long-term response are not well known. **METHODS:** We retrospectively reviewed the medical records of 41 patients consecutively treated by PE between January 1995 and July 2007. The primary outcome was improvement at 6 months after PE defined as decrease of  $\geq 1$  point in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score for patients with EDSS  $\leq 7.5$  or 1.5 points with EDSS  $\geq 8.0$  or improvement of more than 2 lines in the visual acuity chart for patients with optic neuritis (ON). **RESULTS:** Twenty-five patients (61%) were women, and the median age was 33 years (range 14–57 years). Twenty-three (56%) had multiple sclerosis, 2 (5%) had clinically isolated syndrome, 2 (5%) had Marburg disease, 7 (17%) had acute disseminated encephalomyelitis, 4 (10%) had neuromyelitis optica, 2 (5%) had idiopathic ON, and 1 (2%) had idiopathic transverse myelitis. The median EDSS score before the attack was 1.0 (range 0–6.5). At PE onset, the median EDSS score was 7.0 (range 3.0–9.5). Sixteen patients (39%) improved at discharge, and 26 (63%) improved at 6 months. In the multivariate analysis, early initiation of PE (odds ratio [OR] 6.29, 95% confidence interval [CI] 1.18–52.96) and improvement at discharge (OR 7.32, 95% CI 1.21–44.38) were significantly associated with response at 6 months. **CONCLUSIONS:** Plasma exchange (PE) was associated with clinical improvement in 63% of patients at 6 months. Early initiation of PE and improvement at discharge were predictors of this response. Twelve patients (48%) who did not improve early did so during follow-up.

**Boada M, Ortiz P, Anaya F, Hernández I, Muñoz J, Núñez L, Olazarán J, Roca I, Cuberas G, Tárraga L, Buendía M, Pla RP, Ferrer I, Páez A. Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for Abeta mobilization DRUG NEWS PERSPECT 22(6); 325-339, 2009. QUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR D'IMPACTE 2,72.**

A clinical investigation program was carried out to replace endogenous albumin of patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD) with 5% Human Albumin Grifols(R) through a plasma exchange (PE) schedule, in order to alter the dynamic equilibrium between albumin-bound Abeta in plasma and Abeta in cerebrospinal fluid. In a pilot proof-of-concept study, 7 patients underwent 6 PE in 3 weeks and 1 year of follow-up. Plasma Abeta determinations demonstrated a variation pattern in levels in relation with the PEs. Cognitive status scores (MMSE and ADAS-Cog) were more stable than expected. In a phase II clinical trial, 29 patients were randomized into PE-treated

and control groups with 1 year follow-up. Interim results point toward the occurrence of Abeta40 mobilization in the PE-treated patients, who scored better in cognitive tests (differences at 9 months: 2.5 in MMSE and 5.5 in ADAS-cog). These results suggest that a PE program with 5% Human Albumin Grifols may have a promising role in the treatment of mild to moderate AD.

**Grífols JR, Serrano A, Ester A, Juncà J, Muñoz E. Vital transfusion in patients with multiple antibodies against common erythrocyte antigens TRANSFUS APHER SCI 40; 105-107, 2009. QUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR D'IMPACTE 1.**

The transfusion of blood components could be needed in certain types of surgical procedures. Blood type components and the requested number of units will depend on the estimated loss of blood, type of surgery, surgical technique to be employed and risk factors for bleeding. Problems can appear when multiple antibodies against common erythrocyte antigens are detected in blood samples and this situation worsens if blood units are requested as quickly as possible. We report a case of a patient with a non frequent erythrocytic phenotype where multiple antibodies acting against high-frequency antigens were detected and who required urgent surgery.

**Contreras E, Salinas R, León A. 50 años de historia de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Editorial: Grupo Acción Médica. ISBN 978-84-88336-85-9. Capítulo: Documentos de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia; 15-22, 2009**

**Feliu E, Contreras E, Martínez R, Santiago A. 50 años de historia de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Editorial: Grupo Acción Médica. ISBN 978-84-88336-85-9. Capítulo: Relaciones de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia con el Grupo Acción Médica; 189-191, 2009**

**Font L, Contreras E, Callao V, Ramiro L, García-Arroba J. Guía de manejo de las Enfermedades falciformes (Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia). Editorial: Grupo Acción Médica, 2009 (M-47144-2009). Capítulo: Accidente vascular cerebral agudo y problemas neurológicos agudos; 75-80, 2009**