

MEMORIA CIENTÍFICA DE INVESTIGACIÓN

BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS I 2009

ÍNDICE

MEMORIA CIENTÍFICA 2009	
PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR GERENTE	1
PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR CIENTÍFICO	2
1 BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	4
1.1 Órganos de Gobierno	4
1.1.1 Consejo de Administración	4
1.1.2 Comisiones Delegadas	4
1.2 Órganos de Dirección y de Gestión	4
1.2.1 Comité de Dirección	4
1.2.2 Comité de Dirección Asistencial	5
1.2.3 Comité de Directores	5
1.3 Órganos asesores	5
1.3.1 Comité científico interno	5
1.3.2 Grupo de trabajo del comité científico interno	6
1.3.3 Comité científico externo	6
1.4 Ubicación	7
1.5 Resumen de la actividad investigadora	7
1.5.1 Personal investigador y técnico	8
1.5.2 Contratos a investigadores y técnicos financiados por diferentes organismos y programas	8
1.5.3 Datos económicos	8
1.5.4 Proyectos de investigación	9
1.5.5 Tesis doctorales	10
1.5.6 Publicaciones	10
1.5.7 Patentes	11
1.6 Jornada de investigación y del comité científico externo	12
1.7 Docencia en investigación	12
1.8 Web del Banco de Sangre y Tejidos	13
2 ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS	14
2.1 Área de investigación en terapias celulares avanzadas	14
2.1.1 Xcelia	14
2.1.2 Línea de sangre de cordón y progenitores	16
2.1.3 Línea de tejidos	19
2.2 Área de investigación en diagnóstico y biomarcadores	22
2.2.1 Línea de Inmunohematología	22
2.2.2 Línea de Inmunobiología (LIRAD)	24
2.2.3 Línea de Coagulopatías	33
2.3 Área de investigación en tecnología de la sangre y medicina transfusional	36
2.3.1 Línea de enfermedades transmisibles por la sangre (LST)	36
2.3.2 Línea de Hemodonación y uso de productos sanguíneos	38



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR GERENTE

En el Plan Estratégico de I + D aprobado por el Consejo de Administración en 2005 y desarrollado posteriormente se consideró a la investigación como una línea básica de actuación esencial para el futuro desarrollo de la empresa.

Es ahora para mí una gran satisfacción presentaros por primera vez la memoria científica del Banco de Sangre y Tejidos correspondiente a la actividad investigadora realizada durante el año 2009. Esta actividad conjuga las necesidades y también las oportunidades en lo que respecta a la generación de conocimiento alcanzada por el BST en los campos de la seguridad transfusional, tecnología de la sangre, diagnóstico y bio marcadores, así como en terapias celulares avanzadas.

El BST aspira a ser y mantenerse como referencia internacional en su ámbito y por este motivo todos los proyectos relacionados con la producción del saber y el desarrollo de ideas derivadas de nuestra actividad han disfrutado todo este tiempo de un impulso muy importante que sin duda ha repercutido decisivamente en nuestra maduración profesional, en nuestra reputación como empresa y también en nuestro progreso científico, económico y social.



PRESENTACIÓN DEL DIRECTOR CIENTÍFICO

La investigación del BST, una perspectiva al final del primer plan estratégico de investigación.

La memoria que hoy llega a sus manos o a su pantalla resume la producción científica del BST en 2009, claramente superior a la de hace cinco años. Pero además muestra una estructuración en líneas y grupos y una orientación a objetivos comunes que es uno de los mayores logros del plan estratégico que iniciamos en 2006.

La gran expansión y progresiva profesionalización de la investigación en el BST arranca de decisiones del Consejo de Administración y de la Dirección de finales del 2005 y se formula en 2006. Contando con la labor previa de profesionales que ya habían generado proyectos y trabajos de gran interés, se compararon éstos con lo que hacían las instituciones de referencia en la medicina transfusional en el contexto mundial y en espacial en Canadá, Reino Unido y Holanda. De este análisis se dedujo que las líneas existentes: enfermedades transmisibles por la sangre, inmunohematología, inmunología y hemofilia eran homologables en orientación, si no en amplitud, a las de las organizaciones de referencia.

Se echó de menos estudios epidemiológicos sobre medicina transfusional, desarrollos en el campo de la tecnología de la manipulación de la sangre y los derivados sanguíneos y finalmente, un mayor compromiso en la ascendente línea de las terapias celulares.

Una vez ordenadas y priorizadas las líneas, se decidió la mecánica de generación y presentación de proyectos y se inició la búsqueda de financiación. Sin abandonar los tradicionales proyectos del Instituto de Salud Carlos III o la Marató de TV3, durante los últimos años nuestra investigación ha conseguido, gracias a la inquietud y tesón de los investigadores, el respaldo del programa marco de la Unión Europea. También, ha entrado en el terreno de la investigación industrial con ayudas y créditos administrados por CDTI y de los esquemas del Ministerio de Ciencia e Innovación, a una escala que no

habíamos imaginado antes. Además se han generado y entrado en explotación nuestras primeras patentes.

La memoria de 2009 refleja la fase de consolidación de las líneas tradicionales y la irrupción de la división de terapias avanzadas con voluntad de empresa (Xcelia) y el primer trabajo de la línea de epidemiología de la sangre entre otros y esperamos que pronto, las primeras patentes del proceso de tratamiento de la sangre.

El esfuerzo de los últimos años nos ha permitido contar en 2009 con 49 personas dedicadas a la investigación, 27 proyectos de investigación activos, 4 tesis doctorales, 40 publicaciones en revistas científicas, con un factor de impacto de 119,76 y un factor de impacto ponderado de 30,79 y 6 patentes en diferentes estadios de tramitación.

La siguiente fase va a ser un reto aún mayor, el de imbuir al conjunto de la organización de la actitud innovadora en el desempeño de su trabajo, tanto para conseguir la mejora continua de los procesos de la organización, como para generar proyectos de investigación y/o de innovación que generen valor en el futuro para la sociedad y para la organización. Pero creemos que la labor previa facilitará alcanzar satisfactoriamente los objetivos de esta nueva fase.

La investigación y la innovación son actividades que parten de una actitud y de una cultura. Nuestra organización ha apostado y debe seguir apostando por esta cultura que hace de la enfermedad un reto frente al cual la respuesta es la búsqueda de mejores soluciones a través del ingenio y el conocimiento. Es el gozo y sufrimiento de la investigación biomédica a la que el BST ofrece la contribución que refleja esta memoria. Hay además mucho esfuerzo no reflejado, proyectos que no salen, proyectos que no hallan financiación y frustraciones. Forma parte de la naturaleza darwiniana de la investigación.

Seguiremos profundizando en el esfuerzo.

Ricardo Pujol Borrell

Pilar Ortiz Murillo

Elisabet Tahull Navarro

Judith Martínez Tomás

Equipo de dirección científica del BST

1. BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

El Banco de Sangre y Tejidos es la empresa pública del Departamento de Salud que tiene por misión la gestión y la administración de la donación, la transfusión y el análisis de la sangre y plasma sanguíneo. También actúa como centro de obtención y procesamiento de tejidos y desarrolla otras líneas de actuación como centro especializado en inmunobiología selecta; en el análisis, el diagnóstico y la investigación molecular; la terapia celular y la medicina regenerativa.

Entre los proyectos de inminente implantación de la organización, se encuentran el Biobanco y el Banco de leche materna.

- Somos el ente vertebrador del sistema hemoterápico de Cataluña
- Nuestra actividad se extiende a todos los centros públicos y privados de Cataluña y a otros del Estado
- Queremos ser un centro de primer nivel en la gestión, la innovación y la investigación hemoterápica y tisular

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

1.1 ÓRGANOS DE GOBIERNO

Los órganos de gobierno del Banco de Sangre y Tejidos son el Consejo de Administración y las Comisiones delegadas.

1.1.1 Consejo de administración

Presidente: Antoni Esteve Cruella

Vicepresident primero: Enric Argelagués Vidal

Vicepresidente segundo: David Elvira Martínez

Secretario: Josep Ramon Arisa Clusella

Vocales: 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 Mestre, Ana Veiga i Josep Maria Piqué Badia

1.1.2 Comisiones delegadas

De Ciencia y Tecnología: Enric Argelagués Vidal

De Auditoría interna: David Elvira Martínez

Económica: Francesc Brosa Llinares / Jordi Teruel Boladeras

De Recursos humanos: Enric Contreras

De Calidad: Lourdes Girona Brumós / Josep Maria Fité Benet

DE Obras: Jordi Varela Pedragosa

De Comunicación: Joan Profitós Tuset

1.2. ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y DE GESTIÓN

1.2.1 Comité de dirección

Director gerente: Ramon Pau Pla Illa

Adjunta a Dirección gerencia: Isabel López Asi6n

Directora Económico Financiera: Gabriela Marín Cobo

Directora de Personas y Valores: Esther Solà Saplana
Director/a de Marketing: (vacante)
Director de Tecnologías de la Información y de la Comunicación: Albert Herrero Espinet
Director de Servicios Generales: Joan Ovejo Cortes
Director de la División de la Sangre: Lluís Puig Rovira
Directora de la División de Tejidos: Aurora Navarro Canturella
Director de la División de Terapias Avanzadas (Xcelia): Joan Garcia López
Director de la División de Inmunoematología: Eduardo Muñiz-Díaz
Director de la División de Inmunobiología: Ricardo Pujol Borrell
Director de la División de Coagulopatías Congénitas: Rafael Parra López

1.2.2 Comité de dirección asistencial

Director de la División de la Sangre: Lluís Puig Rovira
Directora de la División de Tejidos: Aurora Navarro Canturella
Director de la División de Terapias Avanzadas (Xcelia): Joan Garcia López
Director de la División de Inmunoematología: Eduardo Muñiz-Díaz
Director de la División de Inmunobiología: Ricardo Pujol Borrell
Director de la División de Coagulopatías Congénitas: Rafael Parra López

1.2.3 Comité de directores

Barcelona. Valle de Hebrón y Clínico: 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. Mutua de Terrassa: Ramon Salinas Argente
Girona. Dr. Josep Trueta: Joan Profitós Tuset
Lleida. Arnau de Vilanova: Juan Manuel Sánchez Villegas
Tarragona. Joan XXIII / Tortosa. Verge de la Cinta/ Reus. Sant Joan: Enric Contreras Barbeta

1.3 Órganos asesores

Continuando con el despliegue del Plan Estratégico de Investigación, Desarrollo e Innovación (PEI), se han constituido los órganos de gestión: el Comité Científico Interno con su grupo de trabajo y el Comité Científico Externo.

1.3.1 Comité científico interno

Es el órgano asesor interno en política de innovación.

Funciones principales:

- Impulsar y coordinar la actividad científica del BST
- Elaborar propuestas para el Plan Estratégico de Investigación, Desarrollo e Innovación y ayudar a diseñar la memoria anual de actividades y otros documentos de investigación
- Velar por la ética y la buena práctica en investigación
- En General, asesorar en:
- Tareas de planificación y ordenación de la investigación e innovación
- Política de Recursos Humanos

Frecuencia de las reuniones:

Se reunirá cuatro veces el año.

Composición:

Está constituido por los miembros del Comité de Dirección y dos asesores externos:

- Dr. Joan X Comella Carnicé, director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

- Dr. Eduard Valentí Vall, director de Investigación de Laboratorios Esteve. Barcelona

1.3.2 Grupo de trabajo del Comité Científico Interno

Se ha constituido también el grupo de trabajo del Comité Científico Interno, órgano de apoyo para el correcto desarrollo del PEI, constituido por investigadores de todas las líneas estratégicas del BST.

Funciones principales:

- Hacer propuestas para la política de investigación del BST
- Contribuir a estructurar y definir los circuitos para una gestión de la investigación e innovación con rigor (Reglamento)
- Participar en la difusión, internamente y externa al BST, de los valores de la I+D+i
- Colaborar en la constitución de una cultura de innovación en el BST
- Participar en la definición de los sistemas de gestión de la calidad de l'I+D+i

Frecuencia de las reuniones:

Una vez en el mes en el periodo inicial y, posteriormente, en función de las necesidades.

Componentes y áreas de conocimiento:

- Dra. Sílvia Sauleda Oliveras. Enfermedades transmisibles por la sangre
- Dr. Francisco Vidal Perez. Genética de la Hemostasia
- Dr. Enric Contreras. Medicina Transfusional
- Dra. Núria Noguès Galvez. Inmunohematología
- Dr. Sergi Querol. Banco de cordón y progenitores
- Dr. Arnau Pla. Terapias celulares avanzadas
- Dra. Aurora Navarro. Banco de tejidos
- Dr. Ricardo Pujol Borrell. Director científico BST
- Elisabet Tahull Navarro. Directora de proyectos del BST

1.3.3 Comité científico externo

Es el órgano asesor del Consejo de Administración en política de innovación. Constituido por expertos nacionales e internacionales (Academia, Centros de Excelencia e Industria) de reconocido prestigio en los ámbitos científicos y técnicos.

Funciones principales:

- Asesorar a la Dirección Científica y al Consejo de Administración en la formulación de la política científica y evaluar su ejecución
- Alertar sobre avances tecnológicos y científicos en todos los ámbitos de actividad del BST

Frecuencia de las reuniones:

Se reunirá una vez el año.

Composición:

Por parte del Consejo de Administración:

- Dr. Enric Argelagués Vidal (director gerente del Instituto Catalán de la Salud)
- Dra. Anna Veiga Lluch (Centro Medicina Regenerativa, Barcelona) Vocales encargados del seguimiento de la investigación

Vocales:

- Dr. Miguel López-Botet (Universidad Pompeu Fabra. Barcelona) Inmunología
- Dra. Luz Barbolla García (Centro Transfusión Madrid. Madrid) Epidemiología de la sangre

- Dr. Juan A. Bueren (CIEMAT. Madrid) Terapia celular
- Dr. David J. Anstee (Bristol Inst. Transfusion Medicine. Bristol)
Inmunohematología

Consultores:

- Dr. Morris A. Blajchman (McMaster University. Ontario) Medicina transfusional
- Dr. Juan Carlos Izpisúa Belmonte (Centro Medicina Regenerativa. Barcelona)
Medicina regenerativa
- Dr. Marcel G.H.M Beld (Sanquin. Amsterdam) Virología
- Dr. Pablo Rubinstein (New York Blood Center) Trasplante de células progenitoras
de sangre cordón
- Dr. Paul Giangrande (Churchill Hospital. Oxford) Coagulopatías

1.4 Ubicación

La nueva sede corporativa del Banco de Sangre y Tejidos está situada en la confluencia entre el Paseo Taulat y la calle Lope De Vega, en el nuevo distrito tecnológico 22@ de Barcelona, que combina la actividad económica con la formativa y la residencial. El inmueble centralizará las diversas líneas de actividad y buena parte de los 600 profesionales de la organización, actualmente dispersos por centros sanitarios de toda Cataluña.

El proyecto está firmado por los arquitectos Joan Sabaté y Horacio Espeche Sotailo (SaAS Sabaté asociados) y sigue criterios de máxima eficiencia energética.

El Consorcio de la Zona Franca de Barcelona (CZFB) es el responsable de promover la obra, con una inversión de 35 millones de euros.

Nuestra nueva sede corporativa fue reconocida en la III edición de los Premios ENDESA a la promoción inmobiliaria más sostenible 2009, en la categoría de las promociones más sostenibles expuestas en el salón Barcelona Meeting Point 09.

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

1.5 Resumen de la actividad investigadora

Las actividades de investigación del BST que se presentan en esta memoria científica de 2.009 se resumen en los siguientes apartados

1.5.1 Personal investigador y técnico

	Número	EDP
Personal investigador	40	31,1
Investigadores principales	18	9,7
Facultativos sénior	5	4,4
Facultativos junior	17	17
Personal de soporte	9	9
TOTAL	49	40,1

1.5.2 Contratos a investigadores y técnicos financiados por diferentes organismos y programas

Relación de contratos a investigadores BST	Núm	Area de investigación
Agència Gestió Ajuts Universitaris Recerca AGAUR	3	Diagnóstico
CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas	1	Tecnología de la sangre
Torres Quevedo, Ministerio de Ciencia e Innovación	1	Terapias cel avanzadas
UAB	1	Diagnóstico
Instituto de Salud Carlos III	2	Diagnóstico

1.5.3 Datos Económicos

Desglose de ingresos de investigación del BST en 2009	Euros
Proyectos financiados por agencias públicas	623.400
Préstamo	1.440.400
Convenios con la industria	659.800
Donaciones	467.500
Fondos propios	2.573.500
TOTAL	5.764.600

1.5.4 Proyectos de investigación

A continuación se presentan los proyectos de investigación activos financiados por organismos públicos y entidades privadas. Durante el año 2009 se concedieron 11 proyectos. El número de proyectos de investigación activos a 31 de diciembre de 2009 era de 27.

Organismos financiadores	Núm de proyectos activos durante 2009	
	inv pral del BST	colaboración
Agencias públicas		
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	
Comisión Europea	1	
AGAUR	1	
Agencias privadas sin ánimo de lucro		
Marató TV3	1	1
BST + Anthony Nolan Trust + Nottingham Trent	1	
Convenios con la industria		
ABBOTT	1	
Caridian BCT	1	
Wyeth Farma, S.A.	1	
Laboratorios Salvat, S.A.	1	
Osiris Therapeutics		1
Bayer	1	
BST + Diagnòstic Grífols	1	
Fondos propios		
BST	2	
TOTAL		27

Proyectos activos per áreas de investigación

Terapias celulares avanzadas	6
Diagnóstico y biomarcadores	13
Tecnología de la sangre y medicina transfusional	8

1.5.5 Tesis doctorales

El número de tesis doctorales leídas en 2009 por investigadores del BST o dirigidas por investigadores del BST fueron 4.

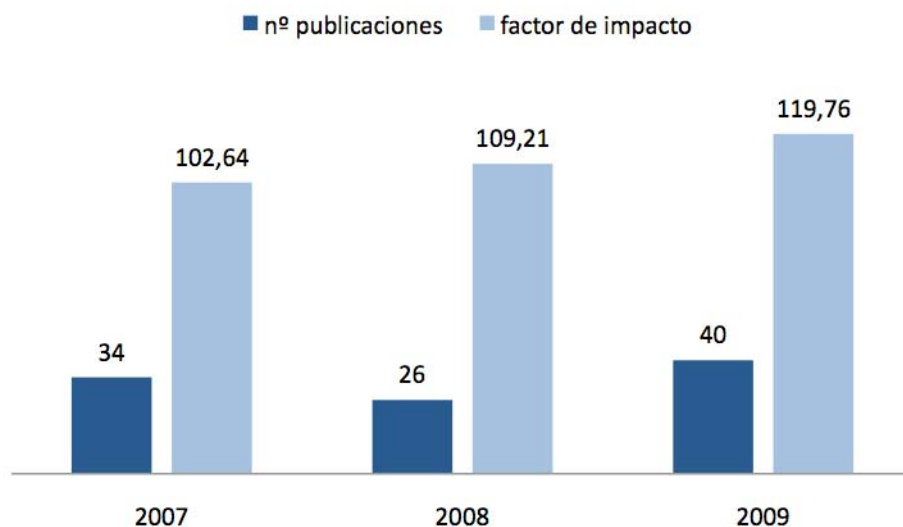
Doctorando	Título de la tesis	Directores	Departamento	Calificación
Jorge Fernando Sánchez García	Diagnóstico genético preimplantacional de enfermedades hereditarias: Fibrosis quística y Hemofilia	Joaquima Navarro, Jordi Benet, Francisco Vidal	Programa Doctoral de Biología Celular, UAB	Excelente Cum Laude por unanimidad
Mar Naranjo Gómez	Respuesta alogénica inducida por células dendríticas plasmacitoides. Factores implicados en su activación	Francesc Borràs	UAB	Excelente Cum laude
Jose Troya Diaz	Función inmune post-traumatismo esplénico: determinación de IgM post- vacunal como marcador más sensible del grado de hipoesplenismo	Eva Martínez, Benjamín Oller-Sales	Facultad Medicina, UAB	Excelente Cum Laude por unanimidad
Laia Grau Lopez	Proliferación linfocitaria frente a péptidos de la mielina y su inhibición por células dendríticas tolerogénicas en pacientes con esclerosis	Eva Martínez, Francesc Borràs	Facultad Medicina UAB	Excelente Cum Laude por unanimidad

1.5.6 Publicaciones

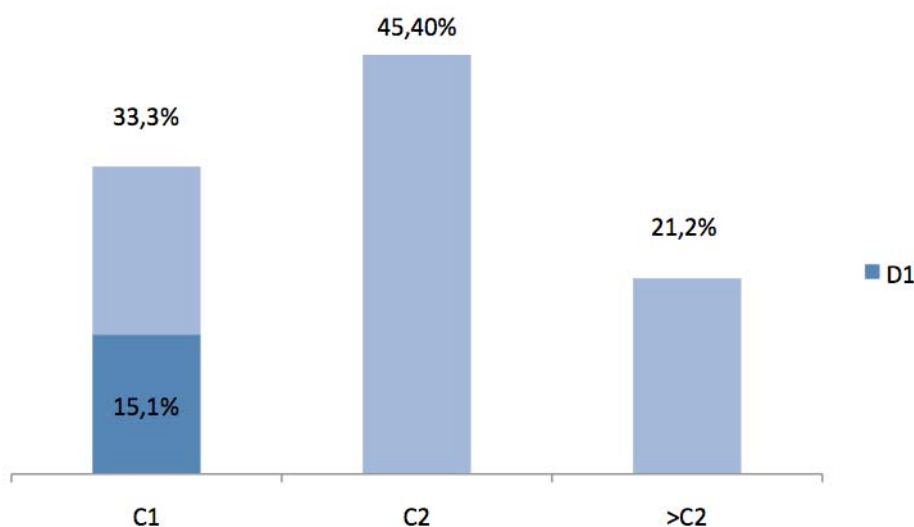
El número de publicaciones en revistas científicas de los investigadores del BST en 2009 ha sido de 40 con un factor de impacto de 119,76 y un factor de impacto ponderado de 30,76.

Para calcular el factor de impacto del 2009 se ha utilizado el Journal Citation Reports (JCR) del año 2007. Para su cálculo se han incluido artículos originales, revisiones y editoriales. Se han excluido las comunicaciones a congresos.

Evolución de la producción científica del BST en los últimos 3 años:



Hay que destacar que el 33,3% de las publicaciones en revistas científicas de los investigadores del BST en el 2009 pertenecen al primer cuartil, según la categoría a la que pertenecen y a su factor de impacto. También comentar que el 15,1% de estas publicaciones pertenecen al primer decil.



Publicaciones 2009 por áreas de investigación:

Diagnóstico y biomarcadores	21
Terapias celulares avanzadas	12
Tecnología de la sangre y medicina transfusional	7

1.5.7 Patentes

Actualmente el BST tiene 6 patentes en diferentes estadios de tramitación. Tres de ellas están en trámite en España y las otras 3 están aprobadas en España y en trámite en el extranjero. Una de nuestras patentes está siendo explotada actualmente.

1.6 Jornada de investigación y del comité científico externo

El 15 de octubre de 2009 tuvo lugar la reunión anual del Comité Científico y la jornada anual de investigación. En esta reunión se presentó el informe científico del plan estratégico de investigación.

Intentando crear un formato más interactivo que el de las jornadas previas, se crearon grupos de discusión en las siguientes disciplinas: inmunobiología, inmunohematología, transfusión, enfermedades transmisibles por la sangre y terapia celular. Cada uno de estos grupos se reunió con el miembro del Comité científico externo especialista en su área. Finalmente los miembros del Comité científico externo comentaron los resultados de las reuniones previas, a los vocales del consejo de administración encargados del seguimiento de la investigación. Estos vocales elevaron las conclusiones al Consejo de Administración.

El Dr. Juan A Bueren del CIEMAT en Madrid, impartió la conferencia "Perspectivas of Gene Therapy and Cell Reprogramming for the Treatment of Rare Diseases: The Model of Fanconi Anemia".

1.7 Docencia en investigación

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

Los profesionales del LIRAD ejercen como profesores en los cursos de pre y posgrado de Inmunología de la licenciatura de Medicina de la UAB y en diferentes cursos del máster de Inmunología de la UB-UAB. Asimismo, el BST asume la docencia del módulo de Medicina Transfusional a residentes de Hematología-Hemoterapia de diferentes hospitales docentes de Cataluña y está acreditado para la docencia de residentes de Inmunología. El BST participa en la formación de profesionales que hacen los proyectos de tesis y tesis doctorales. En estos programas colabora con escuelas de enfermería, técnicos de laboratorio y las escuelas de posgrado y formación continua de la UB, la UAB y la Universidad Rovira i Virgili.

Otros esfuerzos relacionados

Cátedra de Medicina Transfusional y Terapia Celular

A partir de la experiencia altamente positiva del máster de Medicina Transfusional y Terapia Celular, y con la participación de los mismos partners, se está creando esta nueva cátedra, uno de los proyectos emblemáticos en el ámbito de la docencia y la investigación. La cátedra se tiene que constituir como una plataforma que potencie la colaboración entre investigadores y docentes del ámbito biomédico y asistencial.

El BST también está diseñando un máster internacional (TRANSMED) dentro del subprograma Erasmus de la Education, Audiovisual & Culture Executive Agency (EACEA), dentro del Life Long Learning Program (LLL) Action de la UE y, además, colabora en el proyecto Eurocord-ED, dentro del subprograma Leonardo da Vinci.

1.8 Web del Banco de Sangre y Tejidos

El Banco de Sangre y Tejidos dispone de dos páginas web, con las direcciones: www.bancsang.net y www.donarsang.gencat.cat.

La primera, www.bancsang.net, tiene cinco años de vida y es de carácter institucional. Los contenidos están divididos en cuatro vías de entrada según el perfil del usuario: los Donantes, los Profesionales, los Receptores y los Proveedores, además de la sección Información corporativa. A través de esta página, los profesionales clientes del Banco de Sangre y Tejidos pueden hacer sus pedidos online.

La página www.donarsang.gencat.cat nació en 2009 para divulgar toda la información de interés en relación con la donación de sangre, concebida como un acto de solidaridad y de participación ciudadana.

Sus principales objetivos son aportar argumentos sobre la importancia social de este acto y facilitar al máximo la donación a partir de informar de las campañas de recogida más próximas con un buscador por código postal o población y la ubicación exacta mediante el aplicativo Google maps.

La web también tiene la finalidad de agilizar el contacto del donante a partir de vías de consulta especializadas y la opción de actualizar los datos personales mediante un formulario on-line. Destaca también el acceso directo a las redes sociales: Twitter i Facebook.

2. ACTIVIDAD INVESTIGADORA DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS

2.1 Área de investigación en terapias celulares avanzadas

RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

2.1.1 Xcelia



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

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

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

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

RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

INVESTIGADORES

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

MEDCEL - Desarrollo, evaluación y estudio de viabilidad de una factoría celular productora de medicamentos celulares, como soporte del trasplante de células, tejidos, órganos y medicina regenerativa.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Nº de expediente: PSE-010000-2007-4//PSE-010000-2008-4

Duración: desde el 2.007 hasta el 2.009

Investigador principal: Joan Garcia Lopez

FACTOCEL - Ampliación de las instalaciones de una factoría productora de medicamentos celulares para medicina regenerativa.

Entidad financiadora: Ministerio de Ciencia e Innovación

Nº de expediente: PLE2009-0092

Duración: desde el 2.009 hasta el 2.011

Investigador principal: Antoni Gayà Puig (Fundación Banco de Sangre y Tejidos de las Islas Baleares), Joan Garcia Lopez (BST)

Desarrollo de un banco de células madre somáticas no restringidas obtenidas a partir de cordón umbilical

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI071021

Duración: desde el 2.007 hasta el 2.009

PUBLICACIONES

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. CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 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% ($P=0.012$), and 5 versus 36% ($P=0.005$), respectively). UCBT for acute leukemia in CR from KIR-ligand incompatible 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. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 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 sangre de cordón y progenitores



Las células progenitoras hemopoyéticas se utilizan en clínica para reconstituir la función de la médula ósea. Estas células se pueden obtener a partir de la médula ósea o la sangre periférica movilizada de un adulto, pero también de la sangre de cordón umbilical contenida en la placenta después del parto. La administración de estas células a un enfermo le regenera las funciones hemopoyética e inmune, contribuyendo a salvar muchas vidas de pacientes afectados de cánceres o de insuficiencias medulares ya sean

adquiridas o genéticas. La misión del área de procesamiento de células del Banco de Sangre y Tejidos es transformar los productos hemopoyéticos recogidos para producir un producto terapéutico con las cualidades esperadas: seguro y funcional. Disponer de un tejido hemopoyético de alta calidad es un factor esencial para el trasplante, y por lo tanto, investigar en su mejora contribuirá al éxito de la terapia.

La Investigación de la línea tiene los siguientes objetivos:

- A. Diseñar y desarrollar nuevos productos derivados de la sangre de cordón y de los progenitores adultos
- B. Introducir nuevos ensayos predictivos de la potencia hemopoyética de los productos elaborados (facilitación del injerto)
- C. Estudiar los factores de los productos que condicionan la función inmune del trasplante (reacciones donante-huésped e inmunovigilancia)
- D. Mejorar la eficiencia del proceso productivo para hacerlo más sostenible, garantizando su alta calidad

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

RESPONSABLE

Joan Garcia Lopez

INVESTIGADORES

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

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

PUBLICACIONES

Querol S. A case of mistaken identity **BLOOD 114(8); 1459-1460, 2009.**

CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR DE IMPACTO 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, Laïlla JM, Garcia J, Querol S. Factors modulating circulation of hematopoietic progenitor cells in cord blood and neonates CYTOTHERAPY 11(1); 35-42, 2009. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 4, DECIL 10.

2.1.3 Línea de tejidos



El Banco de Tejidos es una división del BST que se encarga de la obtención, procesamiento y liberación de tejidos de donantes cadavéricos y vivos. La Unidad de Investigación, Innovación y Desarrollo del banco de tejidos está basada en los tres procesos principales de la división:

- A. Obtención de tejidos para investigación: el banco de tejidos dispone de un equipo extractor especializado en la obtención multitejidos (ocular, cutáneo, osteotendinoso y cardiovascular) y participa en la obtención de tejidos específicos para grupos investigadores, como el grupo de diabetes del Instituto de Investigación de Vall d'Hebron que ha estudiado los mecanismos de neurodegeneración de la patogénesis diabética en los globos oculares de los donantes de tejido corneal. La obtención de los tejidos de origen cadáver para investigación siempre se realiza con el conocimiento y la aprobación de la familia y va dirigida a tener una fuente de tejido específico para su estudio según las necesidades y características del tejido extraído.
- B. Procesamiento: colaboramos con equipos investigadores para mejorar la viabilidad final de nuestros tejidos y disminuir siempre que sea posible la desestimación de tejidos que se produce desde la extracción hasta el implante. En este sentido hemos desarrollado un protocolo de control del endotelio corneal con el Laboratorio Salvat para evaluar la posibilidad de disminuir la mortalidad del endotelio corneal en el tiempo de preservación antes del implante.
- C. Implantadores: el banco de tejidos participa activamente en los proyectos de investigación de los profesionales implantadores de tejidos desarrollando nuevos formatos de los tejidos y elaborando productos terapéuticos que se adecuen mejor a su necesidad particular, como el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en timpanoplastias. Participamos en la elaboración de proyectos para validar la eficacia de algunos productos como el PRP en patologías osteoarticulares.

RESPONSABLE

Aurora Navarro Canturella

INVESTIGADORES

Luciano Rodriguez Gómez
Xavier Genís Planella

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Aurora Navarro Canturella

Evolución del endotelio corneal en hipotermia en presencia de agentes anti-apoptóticos.
Agencia financiadora: Laboratorios Salvat S.A.
Duración: desde el 2.009 hasta el 2.010

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

Estudio de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego, Controlado con Placebo para Evaluar la Eficacia y Seguridad de la Infusión de Prochymal (Células Madre Mesenquimales Adultas Humanas, Cultivadas Ex-vivo) para el Tratamiento de la EICH (GVHD) Aguda Refractaria a los Esteroides.

Entidad financiadora: Osiris Therapeutics
Duración: desde el 2.007 hasta el 2.009

PUBLICACIONES

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. CUARTIL 1, DECIL 2, FACTOR DE IMPACTO 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- α and IL-1 β 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- α and IL-1 β 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. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR DE IMPACTO 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 Área de investigación en diagnóstico y biomarcadores

RESPONSABLE

Ricardo Pujol Borrell

2.2.1 Línea de inmunohematología



El laboratorio de Inmunohematología es un referente nacional e internacional en el diagnóstico de las citopenias inmunes y en la tipificación y caracterización de los grupos sanguíneos. Los dos proyectos de investigación en activo están alineados con los objetivos y las temáticas que conforman nuestra actividad profesional en el ámbito asistencial y docente.

En el caso del proyecto "Implementación y desarrollo de una nueva estrategia para la prevención de la trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune incluyendo un protocolo de diagnóstico preimplantacional", es necesario decir que supone un paso importante en nuestra línea ligada al diagnóstico, prevención y tratamiento de la Trombocitopenia neonatal aloinmune, haciendo posible una estrategia terapéutica que ningún otro grupo del estado puede ofrecer a las parejas que sufren esta problemática. Más allá del beneficio terapéutico y del servicio social que supone ofrecer este tratamiento, la finalización del proyecto y la consecución de sus objetivos nos confirmará de nuevo como uno de los países líderes en el manejo de esta complicada patología.

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

RESPONSABLE

Eduardo Muñiz Díaz

INVESTIGADORES

Núria Nogués Galvez
Cecilia González Santesteban
Laia Freixa Puig

PERSONAL DE SOPORTE

Marcel Tarrago Lamelas
Raquel Fores Aquilue

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Eduardo Muñiz Díaz

Implementación y desarrollo de una nueva estrategia para la prevención de la trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune incluyendo un protocolo de diagnóstico preimplantacional

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI070758

Duración: desde el 2008 hasta el 2010

Investigador principal: Núria Nogués Gálvez

Expresión de antígenos eritrocitarios de baja frecuencia en células de eritroleucemia.

Entidad financiadora: BST i Diagnòstic Grífols

Duración: desde el 2007 hasta el 2009

PUBLICACIONES

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. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 2,59.

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, Muñoz-Díaz E, Daniels G, Martin P, Finning K, Reid ME. Genotyping for red blood cell polymorphisms *VOX SANG* 96; 167-179, 2009. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 2,59

De Sousa G, Muñoz-Díaz 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. CUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR DE IMPACTO 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 Muñoz-Díaz.

2.2.2 Línea de inmunobiología (LIRAD)



El tema central de investigación del LIRAD es la autoinmunidad.
Líneas fundamentales:

- A. Generación de nuevos biomarcadores en el campo de la autoinmunidad (tiroidopatías autoinmunitarias, diabetes, esclerosis múltiple).
- B. Diseño y ensayo de nuevas terapias (celulares) aplicadas a la esclerosis múltiple y diabetes.
- C. Inmunología clínica.

En el entorno del LIRAD confluyen profesionales con obligaciones asistenciales, docentes e investigadoras en el área de la inmunología y con afiliaciones no sólo en el BST sino también en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) y en el Instituto de Investigación Hospital Universitario Vall d'Hebron (VHIR). Esta diversidad de entornos, que confluye en el LIRAD, aumenta y enriquece mucho las posibilidades de investigación. Históricamente el problema que se ha tratado en el LIRAD es el de la autoinmunidad, realizando estudios desde dos puntos de vista: 1) tratando de comprender los mecanismos que conducen a la pérdida de la tolerancia (fenómeno que se encuentra en el origen de estas enfermedades). 2) tratando de mejorar el conocimiento del proceso inmunopatológico que subyace a las enfermedades autoinmunitarias en sí. La diabetes tipo 1, las tiroidopatías autoinmunes y la esclerosis múltiple han sido el foco principal de los estudios sobre enfermedades autoinmunitarias.

En los últimos diez años se han producido dos avances cruciales en la comprensión y en las formas de abordaje de estas enfermedades:

1. Por un lado y, en parte, como consecuencia de la aplicación de la genómica y de los modelos genéticos en ratón (transgénicos), se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos de control (tolerancia) de la respuesta autoinmune, cuyo fallo comporta el inicio de la enfermedad y las lesiones asociadas por parte de los mecanismos efectores. Se han identificado muchos de los mediadores (como las citocinas) y vías de control (mediante el uso de perfiles transcriptómicos, entre otros métodos) e incluso nuevos linajes de células inmunitarias implicadas en estos procesos. El LIRAD ha participado en estos avances, tal como se refleja en los proyectos y publicaciones sobre quimiocinas y sus polimorfismos, en los análisis transcriptómicos de las enfermedades autoinmunes humanas y sus modelos animales, y en la descripción de nuevas poblaciones celulares implicadas como las células dendríticas plasmocitoides (pDCs) y en el uso de los modelos animales.
2. Por otra parte han empezado a aparecer los llamados tratamientos inmunomoduladores, ya sea mediante anticuerpos monoclonales o terapias celulares basadas en transferencia adoptiva de linfocitos específicos o células dendríticas. El uso de estos nuevos tratamientos origina la necesidad de tener mejores biomarcadores para la valoración de estas nuevas formas terapéuticas generando una oportunidad para el LIRAD para profundizar en este aspecto, ya que dispone del conocimiento previo, de los medios técnicos y de la relación con los grupos básicos y clínicos. Actualmente una de las líneas de investigación del LIRAD es la identificación de biomarcadores para el diagnóstico y el seguimiento de las citadas enfermedades autoinmunes. En colaboración con la división de Terapias Avanzadas del BST, el LIRAD está desarrollando proyectos pre-clínicos y preparatorios de ensayos clínicos aplicando el uso de células dendríticas tolerogénicas en esclerosis múltiple y diabetes.

Además de estas dos líneas fundamentales, hay que destacar el flujo constante de proyectos de colaboración con los grupos clínicos de los hospitales a los que el LIRAD da apoyo, todos ellos enriquecedores y sinérgicos con las dos grandes líneas descritas y que agrupamos en el apartado Inmunología Clínica. Estos proyectos han fructificado en forma de publicaciones importantes (por ejemplo en la revista Science).

La afiliación del LIRAD con el departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la UAB contribuye también a generar proyectos en colaboración, en este caso más

básicos, especialmente en el estudio de la fisiología de los linfocitos T. Estos proyectos de orientación más fundamentales contribuyen de forma importante a la solidez de las líneas más aplicadas.

El laboratorio de tipificación HLA del LIRAD ha rentabilizado su buen conocimiento de las nuevas tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos y el contacto con los otros equipos del laboratorio para diseñar protocolos propios de tipificación que se han podido patentar, especialmente en aplicaciones para el diagnóstico de enfermedades de carácter autoinmunitario, y que actualmente están en las puertas de su comercialización. Este ejemplo demuestra la capacidad del LIRAD de recorrer todo el camino que va desde el estudio de mecanismos básicos y generación de conocimiento, hasta la aplicación de los resultados en el propio laboratorio y su extensión a una aplicación comercial.

RESPONSABLE

Ricardo Pujol Borrell

INVESTIGADORES

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

PERSONAL DE SOPORTE

Silvia Marin Gallen

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell

Fisiopatología y diagnóstico de las enfermedades autoinmunes: tiroides, diabetes y esclerosis múltiple, un abordaje inspirado en la biología de sistemas.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI08405

Duración: desde el 2.008 hasta el 2.010

Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell

Biohemitip - Nuevas aproximaciones biotecnológicas en la tipificación HLA y HPA, la enfermedad de von Willebrand y la monitorización de la función tiroidea.

Entidad financiadora: Ministerio de Industria Turismo y Comercio

Nº de expediente: IAP-580000-2008-20

Duración: desde el 2.008 hasta el 2.009

Investigador principal: Ricardo Pujol Borrell

Grupo de investigación consolidado en Inmunología

Entidad financiadora: AGAUR

Nº de expediente: 2009 SGR 1442

Duración: desde el 2.009 hasta el 2.013

Investigador principal: Eva Martínez Cáceres

TOLERVIP-MS: Inducción de tolerancia en esclerosis múltiple con células dendríticas tratadas con péptido intestinal vasoactivo y cargadas con péptidos de la mielina

Entidad financiadora: Fundación la Marató TV3

Nº de expediente: 07/2410

Duración: desde el 2.008 hasta el 2.010

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

Parálisis del enfermo crítico: estudio clínico, electrofisiológico, bioquímico y patológico.

Entidad financiadora: Fundación la Marató TV3

Nº de expediente: 06/1510

Duración: desde el 2.007 hasta el 2.009

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

Papel de la autoinmunidad en el desarrollo de la diabetes mellitas postrasplante renal (DMPT): Marcadores humorales, genéticos y linfocitos T reguladoras

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI070349

Duración: desde el 2.008 hasta el 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

Entidad financiadora: ISCIII, RETIC-RIZO RD06/0006

Duración: desde el 2.009 hasta el 2.013

PUBLICACIONES

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. CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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, Raïch 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. CUARTIL 1, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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-Borrel R, Herrero-Mata, MJ, Palou E, Armengol MP. Immunological senescence and thymic function in transplantation TRANSPLANTATION 15;88(3 suppl); S8-13, 2009. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 5, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 3, DECIL 6, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR DE IMPACTO 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- β 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 β 2GPI. 61 y 49 resultados / suero se informaron para aCL y anti- β 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 β 2GPI. Se obtuvo un consenso (definido como >90% de acuerdo) débil para los resultados semicuantitativos de IgG/IgM aCL y anti- β 2GPI: 47%, 65%, 47% y 70%, respectivamente. En general, hubo una buena concordancia entre aCL y anti- β 2GPI, aunque 2 de los 17 sueros fueron positivos para anti- β 2GPI pero no para aCL. En resumen, la interpretación de los resultados de aCL y anti- β 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 κ y λ , 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 coagulopatías



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

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

- A. Identificación de las mutaciones responsables de hemofilia A y B en la población española.
- B. Aplicaciones en la orientación terapéutica, consejo genético, diagnóstico prenatal y preimplantacional.
- C. Diagnóstico molecular de la enfermedad von Willebrand: estudio de la relación genotipo-fenotipo y aplicación al diagnóstico clínico.
- D. Establecimiento de protocolos y estudio genético de los trastornos hemorrágicos monogénicos muy raros: déficit de FXI, déficit de FXIII, déficit combinado de FV y FVIII, déficit de FVII, trombastenia de Glanzmann, etc ...
- E. Exploración de alternativas para la expresión del FVIII humano recombinando utilizando nuevos sistemas de expresión en levadura.

- F. Estudios en profundidad de los acontecimientos moleculares encontrados en algunos individuos afectados y la relación genotipo-fenotipo constituyendo el área más básica de los objetivos del equipo.
- G. Estudios epidemiológicos clínicos dirigidos a la identificación exhaustiva de las características clínicas de los enfermos con coagulopatías congénitas y su respuesta a diferentes opciones terapéuticas. Estos estudios a menudo comportan la creación de registros de diferentes tipos.

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

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

RESPONSABLE

Rafael Parra López

INVESTIGADORES

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

PERSONAL DE SOPORTE

Lorena Ramírez Orihuela
Sofía Alonso Mateos

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Rafael Parra López

Estudio posautorización de vigilancia de la seguridad en pacientes cambiados de ReFacto u otros productos de factor VIII a ReFacto AF en el marco de la atención médica habitual.
Entidad financiadora: Wyeth Farma, S.A.
Duración: desde el 2.009 hasta el 2.011

Investigador principal: Rafael Parra López

Registro catalán de coagulopatías
Entidad financiadora: Servicio Catalán de la Salud
Duración: desde el 2008 hasta el 2010

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Aplicación de tecnologías optimizadas en el diagnóstico molecular de la enfermedad de von Willebrand: análisis de la heterogeneidad genética.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI080385

Duración: desde el 2009 hasta el 2011

Investigador principal: Francisco Vidal Pérez

Exploración de alternativas para la expresión heteróloga del factor VIII humano recombinante utilizando nuevos sistemas de expresión en levadura.

Entidad financiadora: Química Farmacéutica Bayer, S.L.

Duración: desde el 2007 hasta el 2011

PUBLICACIONES

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. CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 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. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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 Área de investigación en tecnología de la sangre y medicina transfusional

RESPONSABLE

Lluís Puig Rovira

2.3.1 Línea de enfermedades transmisibles por la sangre (LST)



El Laboratorio de Seguridad Transfusional (LST) está formado por la Unidad asistencial de Validación de la sangre y otros componentes, y la Unidad de R+D+i en agentes transmisibles. La actividad de R+D+i del LST se divide en las siguientes líneas principales:

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

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

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

RESPONSABLE

Sílvia Sauleda Oliveras

INVESTIGADORES

Natàlia Casamitjana Ponces

Maria Piron
Marta Bes Maijo

PERSONAL DE SOPORTE

Belén Cerezo Godinez
Angeles Rico Blázquez
Arturo Romero Romero

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Caracterización serológica, inmunológica y molecular de donantes de sangre con infección oculta por virus hepatitis B

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: PI070754

Duración: desde el 2008 hasta el 2010

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

Entidad financiadora: Comisión Europea

Nº de expediente: SP23-CT-2006-006487

Duración: desde el 2006 hasta el 2010

Investigador principal: Sílvia Sauleda Oliveras

Estudio piloto de marcadores de malaria en donantes de sangre de riesgo

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2006 hasta el 2010

Investigador principal: Maria Piron

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

Entidad financiadora: BST

Duración: desde el 2009 hasta el 2010

Investigador principal: Maria Piron

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

Entidad financiadora: ABBOTT

Duración: desde el 2008 hasta el 2009

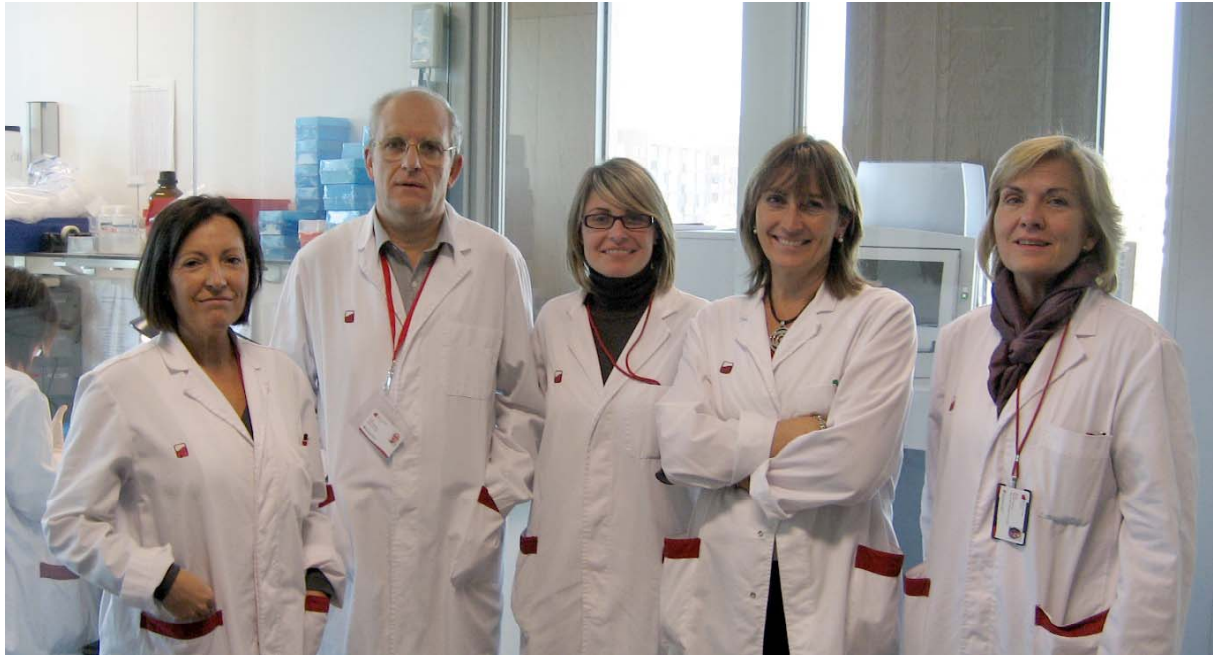
PUBLICACIONES

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. CUARTIL 2, DECIL 3, FACTOR DE IMPACTO 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-g) 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 de hemodonación y uso de productos sanguíneos



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

RESPONSABLE

Lluís Puig Rovira

INVESTIGADORES

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

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ACTIVOS

Investigador principal: Lluís Puig Rovira

Evaluación de una nueva tecnología (Atreus 3C) para fraccionar sangre total para obtener concentrados de hematíes, concentrados de plaquetas y plasma. Se evaluará el rendimiento cuantitativo en la obtención de estos componentes así como la función de las plaquetas y de los hematíes en el momento de su obtención y a lo largo del periodo de conservación.

Agencia financiadora: Caridian BCT

Duración: 2009

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

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

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Nº de expediente: P08/0724

Duración: desde el 2009 hasta el 2011

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

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

Agencia financiadora: ACC10

Nº de expediente: VALTEC09-2-0098

Duración: desde el 2009 hasta el 2011

PUBLICACIONES

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. CUARTIL 1, DECIL 1, FACTOR DE IMPACTO 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 ≥ 1 point in the Expanded Disability Status Scale (EDSS) score for patients with EDSS ≤ 7.5 or 1.5 points with EDSS ≥ 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. CUARTIL 2, DECIL 4, FACTOR DE IMPACTO 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 Grífols(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. CUARTIL 4, DECIL 9, FACTOR DE IMPACTO 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