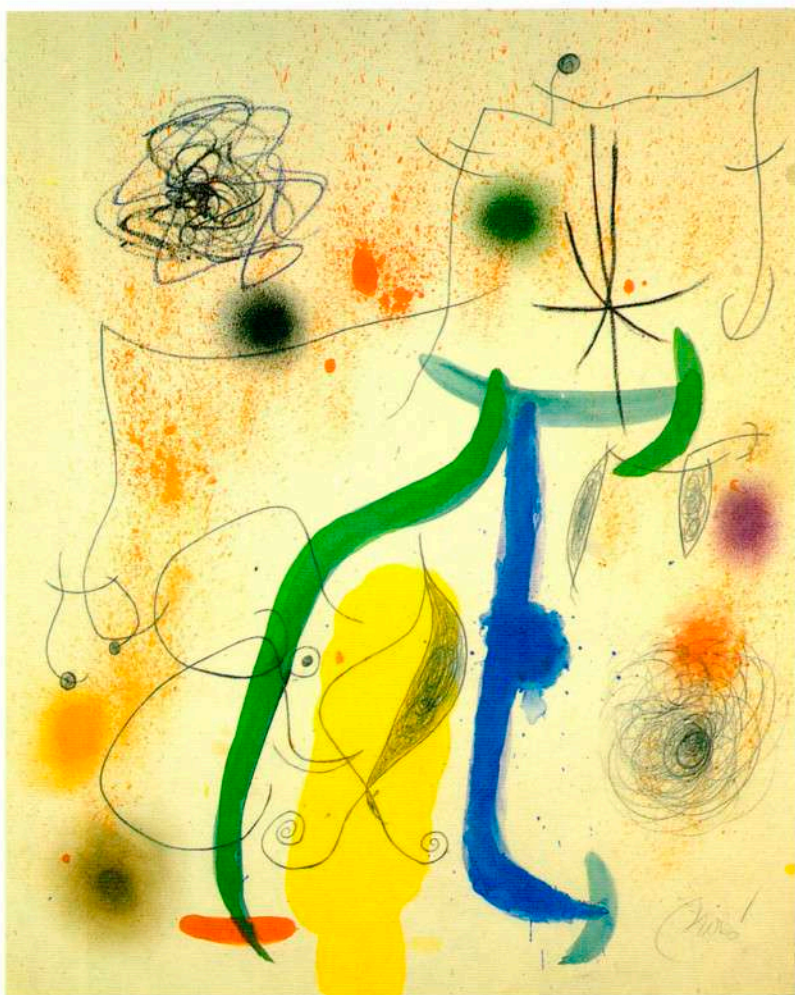


FUNDACIÓ D'INVESTIGACIÓ SANT PAU FISP

8 Anys de projectes i realitats
en recerca mèdica
*Años de proyectos y realidades
en investigación médica*



MEMORIA

1990-1993

FUNDACIÓ D'INVESTIGACIÓ SANT PAU (FISP)

COMITÈ D'HONOR/COMITÉ DE HONOR

| | |
|------------------------|---|
| President: | <i>Su Alteza Real El Príncipe de Asturias</i> |
| Vice-President: | <i>President de la Generalitat de Catalunya M. Hble. Sr. Jordi Pujol i Solel</i> |
| Vocals: | <i>Ministro de Educación y Ciencia Ministro de Industria y Energía Ministro de Sanidad y Consumo Conseller d'Ensenyament Conseller de Sanitat i Seguretat Social Conseller d'Indústria i Energia Alcalde de Barcelona</i> |

PATRONAT/PATRONATO

| | |
|-----------------------|---|
| President: | <i>Excmo. Sr. Carles Ferrer i Salat</i> |
| Vice-President | <i>Dr. Arnau Casellas i Bernat</i> |
| Patrons: | <i>Excmo. Sr. Josep Vilarasau i Salat Sr. Joan Grau i Almirall Sr. Josep Sisquellas i Montero Sr. Francesc Garcia-Munte Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz. President de la Fundació "La Caixa" Sr. Luis Magaña Martínez. Presidente del Consejo de Administración de FECSA. Sr. Enric Corominas i Vila. President de la Fundació "Cercle d'Economia".</i> |

COMITÈ EXECUTIU DE LA FUNDACIÓ/COMITÉ EJECUTIVO DE LA FUNDACIÓN

| | |
|--------------------------------|--|
| Secretària del Patronat | <i>Sra. Montserrat Grau i Almirall</i> |
| Director Científic | <i>Dr. Miquel Ll. Rutllant i Bañeres</i> |
| Director Associat | <i>Dr. Antoni Oriol i Palou</i> |
| Secretari Científic | <i>Dr. Miquel Casas i Brugué</i> |

FUNDACIÓ D'INVESTIGACIÓ SANT PAU
FISP

8

**Anys de projectes i realitats
en recerca mèdica**

*Años de proyectos y realidades
en investigación médica*

MEMORIA

1990-1993

PORTADA:
JOAN MIRÓ
FEMME, OISEAUX DANS LA NUIT-24-IX-75

Gouche 67 x 54 cm

© FISP Fundació d'Investigació Sant Pau
Barcelona, 1994

Printed in Spain

INDEX / INDICE

| | |
|---|-------|
| Carta del President | |
| Carta del Presidente..... | 7 i 9 |
| Breu Ressenya Històrica | |
| Breve Reseña Histórica..... | 11 |
| Què és la FISP? | |
| Qué es la FISP?..... | 12 |
| Què ha fet la FISP? | |
| ¿Qué ha hecho la FISP?..... | 12 |
| RESUM D'ACTIVITATS ECONÒMIQUES | |
| RESUMEN DE ACTIVIDADES ECONÓMICAS..... | 15 |
| - Recursos Gestionats per la FISP | |
| Recursos Gestionados por la FISP..... | 17 |
| - Aportacions de la FISP per la creació de l'IRO | |
| Aportaciones de la FISP para la creación del IRO..... | 17 |
| - Aportacions de la FISP a l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau | |
| Aportaciones de la FISP al Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau..... | 17 |
| - Compte d'Explotació a 31-XII-1993 | |
| Cuenta de Explotación a 31-XII-1993..... | 18 |
| - Balanç de situació a 31-XII-1993 | |
| Balance de situación a 31-XII-1993..... | 18 |
| RESUM D'ACTIVITATS CIENTÍFIQUES | |
| RESUMEN DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS..... | 19 |
| Activitats científiques quantificables | |
| Actividades científicas cuantificables..... | 21 |
| ACTIVITATS CIENTÍFIQUES | |
| ACTIVIDADES CIENTÍFICAS..... | 23 |
| A - Activitats científiques realitzades a l'Institut de Recerca Oncològica (IRO) / | |
| Actividades científicas realizadas en el Institut de Recerca Oncològica(IRO)..... | 25 |
| Introducció | |
| Introducción..... | 27 |
| I - Personal de l'IRO | |
| Personal del IRO, 1993..... | 29 |
| II - Projectes de Recerca | |
| Proyectos de Investigación, 1993..... | 35 |
| III - Col·laboracions Científiques | |
| Colaboraciones Científicas, 1993..... | 39 |
| IV - Tesis Doctorals | |
| Tesis Doctorales, 1993..... | 43 |
| V - Beques i Ajudes | |
| Becas y Ayudas, 1993..... | 45 |

| | |
|--|----|
| VI - Comunicacions a Congressos i Reunions | |
| Comunicaciones a Congresos y Reuniones 1993..... | 49 |
| VII - Seminaris organitzats a l'IRO | |
| Seminarios organizados en el IRO, 1993..... | 61 |
| VIII - Publicacions | |
| Publicaciones, 1990-1993..... | 65 |
| B - Activitats científiques desenvolupades a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau | |
| Actividades científicas desarrolladas en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau..... | 87 |
| Introducció | |
| Introducción..... | 89 |

LÍNIES DE RECERCA
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN (1990-1993)

| | |
|---|-----|
| I - Línia d'Investigació en Epidemiologia Cardiovascular | |
| Línea de Investigación en Epidemiología Cardiovascular..... | 91 |
| II - Línia d'Investigació en Imatge Mèdica Cardiològica | |
| Línea de Investigación en Imágen Médica Cardiológica..... | 103 |
| III - Línia d'Investigació en Farmacologia | |
| Línea de Investigación en Farmacología..... | 109 |
| IV - Línia d'Investigació en Neuropsicofarmacologia | |
| Línea de Investigación en Neuropsicofarmacología..... | 127 |
| V - Línia d'Investigació en Aterotrombosi i Prostaglandines | |
| Línea de Investigación en Aterotrombosis y Prostaglandinas..... | 143 |
| VI - Línia d'Investigació en Mediadors de l'Inflamació | |
| Línea de Investigación en Mediadores de la Inflamación..... | 155 |
| VII - Línies d'Investigació Desenvolupades al Departament d'Hematologia | |
| Líneas de Investigación Desarrolladas en el Departamento de Hematología | |
| 1- Trombofilia hereditària. Marcadors d'estats pretrombòtics i inflamació | |
| Trombofilia hereditária. Marcadores de estados pretrombóticos e inflamación..... | 165 |
| 2- Patologia Molecular de les Malalties Genètiques | |
| Patología Molecular de las Enfermedades Genéticas..... | 191 |
| 3- Fisiopatologia Tumoral de Leucèmies i Limfomes | |
| Fisiopatología Tumoral de Leucemias y Linfomas..... | 205 |
| 4- Utilitat dels Cultius Cel·lulars "in vitro" com a factor pronòstic i evolutiu en diferents entitats | |
| Utilidad de los Cultivos Celulares "in vitro" como factor pronóstico y evolutivo en diferentes entidades..... | 219 |
| 5- Eritropoesi i factors de Maduració | |
| Eritropoyesis y factores de Maduración..... | 229 |
| 6- Citogenètica en les Hemopaties Malignes | |
| Citogenética en las Hemopatías Malignas..... | 237 |
| 7- Patologia Plaquetaria | |
| Patología Plaquetaria..... | 243 |

| | |
|---------------------------------|-----|
| Què vol fer la FISP? | |
| ¿Qué quiere hacer la FISP?..... | 255 |
| - Què ofereix? | |
| ¿Qué ofrece?..... | 257 |

CARTA DEL PRESIDENT

Al complir-se 8 anys de la creació de la Fundació d'Investigació Sant Pau (FISP), representa per a mi una gran satisfacció fer la presentació d'aquesta Memòria, que, com la realitzada l'any 1990 (Memòria 1986-1989), recull la producció científica que un notable grup d'investigadors han dut a terme amb el suport de la FISP, en els darrers 4 anys (1990-1993).

Deixant de banda la qualitat de la recerca realitzada, el que es farà palès després de la lectura atenta d'aquesta Memòria, hi han tres fets que voldria resaltar especialment. El primer és que s'ha ajudat a generar nous coneixements, formació i entusiasme a més de tres-cents investigadors, el que és un fet realment rellevant, si tenim en compte la importància que tenen per un país la recerca i la formació adequada dels seus professionals.

La segona consideració que voldria fer, es que des de la FISP, s'han movilitzat diners i recursos privats que han complementat els públics sempre en augment, però encara insuficients. La participació directa de la societat en el finançament de la recerca, és bona, necessària i probablement la millor garantia de que l'inversió realitzada torni en beneficis, ja sigui econòmics, sanitaris o socials a la societat que ha sabut donar-los.

Finalment, però no menys important, la FISP, assolint un dels objectius que s'havia marcat, ha estat determinant en la creació de nous centres de recerca en l'àmbit de la salut. Ho va ser en la creació l'any 1990 de l'INSTITUT DE RECERCA ONCOLOGICA (IRO), i posteriorment ho ha estat (1993) en la de L'INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, mitjançant l'aportació d'infraestructura i personal investigador format.

No puc acabar aquesta presentació sense encoratjar als investigadors a seguir treballant amb l'entusiasme i dedicació que ho han fet fins ara i agrair a totes les persones i institucions que han confiat en la FISP per fer els seus donatius o per fer la gestió acurada dels seus capitals destinats a la recerca.

Carles Ferrer i Salat

CARTA DEL PRESIDENTE

Al cumplirse 8 años de la creación de la "Fundació d'Investigació Sant Pau" (FISP), representa para mí una gran satisfacción hacer la presentación de esta Memoria que, como la realizada el año 1990 (Memoria 1986-1989), recoge la producción científica que un notable grupo de investigadores han llevado a cabo durante los últimos 4 años (1990-1993) con el respaldo de la FISP.

Dejando de lado la calidad de la investigación realizada, de la que quedará constancia después de la lectura atenta de esta Memoria, hay tres hechos que deseo resaltar especialmente. El primero es que se ha ayudado a generar nuevos conocimientos, formación y entusiasmo, a más de trescientos investigadores, lo que, si tenemos en cuenta la importancia que tiene para un país la investigación y la formación adecuada de sus profesionales, es un hecho realmente importante.

La segunda consideración que quiero resaltar, es que desde la FISP se han moviliado dinero y recursos privados que han complementado los públicos siempre en aumento, pero aún insuficientes. La participación directa de la sociedad en la financiación de la investigación es buena, necesaria y probablemente la mejor garantía de que la inversión realizada vuelva en beneficios, ya sean económicos, sanitarios o sociales a la sociedad que ha sabido darlos.

Finalmente, pero no menos importante, la FISP, consiguiendo uno de los objetivos que se había marcado, ha sido determinante en la creación de nuevos centros de investigación en el ámbito de la salud. Lo fue el año 1990 en la creación del INSTITUT DE RECERCA ONCOLOGICA (IRO), y posteriormente en 1993, en la del INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, aportando infraestructura y personal investigador formado.

No puedo terminar esta presentación sin animar a los investigadores a seguir trabajando con el entusiasmo y dedicación que lo han hecho hasta ahora y agradecer a todas las personas e instituciones que han confiado en la FISP para hacer sus donativos o la gestión de sus recursos dedicados a la investigación.

Carles Ferrer i Salat

BREU RESSENYA HISTÒRICA

El mes d'abril de 1984, un grup de professionals de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau compromesos en la recerca, van promoure la creació d'una Fundació per ajudar al seu desenvolupament. El mes de juny de 1986 va quedar constituïda la Fundació d'Investigació de la Santa Creu i Sant Pau (FISP) com una Fundació Privada, jurídicament independent de l'Hospital, però lligada a aquest per raons històriques i dels investigadors que la componien.

Els motius fonamentals per la seva creació foren:

- 1-El convenciment que l'assistència mèdica de qualitat es basa en la recerca.
- 2-La necessitat que la revolució tecnològica que abasta a totes les branques de la ciència i de la indústria arribés també a la medicina.
- 3-L'oportunitat de disposar d'un organisme adequat per recaptar fons públics i privats per a la recerca i que fos, al mateix temps, capaç de fer una gestió eficaç, àgil i fiscalment transparent.
- 4-La necessitat que aquest organisme fos independent de la gestió econòmica dels Hospitals, sempre sobrecarregats i fonamentalment preocupats per l'assistència.
- 5-Considerar que es necessitava a Catalunya una Fundació privada sense ànim de lucre que servís d'enllaç entre els investigadors, els equips directius i gerencials dels hospitals i el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, a fi d'afavorir la creació de centres de recerca en ciències de la salut, o potenciar-los si ja existien, incardinats en la xarxa hospitalària catalana.

La FISP, al llarg d'aquests anys de funcionament, ha gestionat, en estreta col·laboració amb el Departament d'Investigació de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, gran

BREVE RESEÑA HISTÓRICA

En el mes de Abril de 1984, un grupo de profesionales del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau dedicados a la investigación, promovieron la creación de una Fundación para estimular su desarrollo. En Junio de 1986, se constituyó la Fundació d'Investigació de la Santa Creu i Sant Pau (FISP) como una Fundación Privada, jurídicamente independiente del Hospital, pero vinculada al mismo por razones históricas y de los investigadores que la integraban.

Los motivos principales de la creación de la misma fueron:

- 1-La convicción de que la asistencia médica de calidad ha de estar basada en la investigación.
- 2-La necesidad de que la revolución tecnológica que afecta a todas las ramas de la ciencia y de la industria llegase también a la Medicina.
- 3-La oportunidad de disponer de un organismo adecuado para recaudar fondos públicos y privados destinados a la investigación y que, al mismo tiempo, fuese capaz de llevar a cabo una gestión eficaz, ágil y transparente desde un punto de vista fiscal.
- 4-La necesidad de que dicho organismo fuese independiente de la gestión económica de los Hospitales, siempre sobrecargados y preocupados, fundamentalmente, por la asistencia.
- 5-Considerar que, en Catalunya, era necesaria una Fundación privada sin ánimo de lucro, que sirviese de enlace entre los investigadores, los equipos directivos y gerenciales de los hospitales y el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, a fin de favorecer la creación de centros de investigación en ciencias de la salud, potenciarlos si ya existían, incardinándolos en la red hospitalaria catalana.

La FISP, a lo largo de estos años de funcionamiento, ha gestionado, en estrecha colaboración con el Departamento de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, gran parte de la investigación que han

part de la recerca que han dut a terme els facultatius de l'Hospital o aquells que treballaven en el seu àmbit. Així, ha ajudat en la formació i en la recerca a gairabé tres-cents investigadors, alguns dels quals són ara de reconegut prestigi. Finalment, ha assolit pactes de col.laboració amb institucions i empreses d'àmbit català, estatal i internacional, i ha participat en la creació de noves institucions dedicades a la recerca.

Vuit anys després de la seva creació, s'ha de considerar que la FISP ha completat una primera etapa molt creativa i productiva, i ho ha fet amb un remarcable èxit. Ara vol començar-ne una altra aprofitant l'experiència i resultats aconseguits en la primera. Aquesta presentació pretén ser el primer pas d'un nou camí.

Què és la FISP ?

La FISP és una Fundació Privada sense ànim de lucre, creada amb la finalitat de propiciar "la promoció, la divulgació i el desenvolupament de la investigació mèdica i científica amb accions de gestió, coordinació i assessorament". El seu àmbit d'actuacions és fonamentalment Catalunya.

El 20 de juny de 1986 la FISP fou inscrita amb el número 246 en el Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya per ordre de l'Honorable Conseller de Justícia. Així mateix, i en la mateixa data, fou classificada com a cultural i de fins científics per resolució del Sr. Director General d'Entitats Jurídiques i de Dret de la Generalitat de Catalunya.

L'any 1990 la FISP va canviar de nom passant a ser la Fundació d'Investigació Sant Pau (fins aleshores era Fundació d'Investigació de la Santa Creu i Sant Pau per analogia amb l'Hospital on havia nascut).

Què ha fet la FISP ?

Al llarg dels anys 1986-89, la FISP ha donat suport i gestionat, en estreta col.laboració amb el Departament d'Inves-

llevado a cabo los facultativos del Hospital o aquellos que trabajaban en su ámbito. De esta forma, ha ayudado, en la formación e investigación, a casi trescientos investigadores, alguno de los cuales goza en la actualidad de un reconocido prestigio. Finalmente ha logrado pactos de colaboración con instituciones y empresas de ámbito catalán, estatal e internacional y ha participado en la creación de nuevas instituciones dedicadas a la investigación.

Ocho años después de su creación, se ha de considerar que la FISP ha completado una primera etapa muy creativa y productiva y que lo ha hecho con un considerable éxito. Ahora quiere empezar otra aprovechando la experiencia y los resultados conseguidos en la primera. Esta presentación pretende ser el inicio de un nuevo camino.

¿Qué es la FISP?

La FISP es una Fundación privada, sin ánimo de lucro, creada con el fin de favorecer "la promoción, la divulgación y el desarrollo de la investigación médica y científica, mediante acciones de gestión, coordinación y asesoramiento". Su ámbito de actuación es fundamentalmente Catalunya.

El 20 de Junio de 1986, la FISP fue inscrita con el número 246 en el Registro de Fundaciones de la Generalitat de Catalunya por orden del Honorable Conseller de Justicia. Asimismo, y en la misma fecha, fue clasificada, como "cultural" y "de finalidad científica", por resolución del Sr. Director General de Entitats Jurídiques i de Dret de la Generalitat de Catalunya.

En 1990, la FISP cambió de nombre, pasando a ser la Fundació d'Investigació Sant Pau (hasta entonces era la Fundació d'Investigació de la Santa Creu i Sant Pau, por analogía con el Hospital en donde había nacido).

¿Qué ha hecho la FISP?

Durante el período que va de 1986-89, la FISP ha apoyado y gestionado, en estrecha colaboración con el Departamento de

tigació de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, gran part de la recerca realitzada en aquest històric Hospital.

Les activitats, memòria econòmica i fites assolides, foren objecte de publicació ("Memòria 1986-1989, 4 anys de Projectes i Realitats en Recerca Mèdica") i presentació al Palau de la Generalitat de Catalunya el juliol de 1990, sota la Presidència del President de la Generalitat de Catalunya, El Molt Honorable Sr. Jordi Pujol i Soley, del Conseller de Sanitat i Seguretat Social l'Honorable Sr. Xavier Trias i Vidal de Llobatera, de l'Excm. Sr. Carles Ferrer i Salat, President de la FISP, i de l'Excm. Sr. Josep Riba i Ortínez, President de la Junta de Govern de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. A l'Acte hi assistiren com a convidats especials els Consellers d'Ensenyament, Honorable Sr. Josep Laporte i Salas, i d'Indústria i Energia, Honorable Sr Antoni Subirà i Claus. Així mateix, van assistir-hi tots els membres del Patronat de la FISP, rellevants representants de la Sanitat i de la Indústria Sanitària i més de 250 investigadors.

El juliol de 1990, per iniciativa de la FISP i sota l'impuls del Departament de Sanitat i Seguretat Social, es va arribar a un acord entre la FISP, l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i la Fundació per a la Promoció de la Recerca a la Ciutat Sanitària Bellvitge (ara Fundació August Pi i Sunyer) per crear l'Institut de Recerca Oncològica (IRO) i per ubicar-lo a l'Hospital Duran i Reynals (antic Hospital Oncològic).

L'IRO es va constituir jurídicament com una Fundació privada i en el seu Patronat, a més de les Institucions esmentades, s'hi van integrar el Servei Català de la Salut i la Fundació Hospital Oncològic de Catalunya. L'activitat, memòria econòmica i fites assolides pels investigadors de l'IRO foren objecte de publicació en les Memòries d'Investigació IRO, 1991-1992-1993.

En la creació i posterior evolució de l'IRO el paper de la FISP ha estat determinant ja que la majoria dels investigadors inicials ha-

Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, gran parte de la investigación llevada a cabo en este histórico hospital.

Las actividades, la memoria económica y las metas conseguidas fueron objeto de publicación ("Memoria 1986-1989, 4 años de Proyectos y Realidades en Investigación Médica") y de presentación en el Palau de la Generalitat, en Julio de 1990, bajo la presidencia del President de la Generalitat de Catalunya. El Molt Honorable Sr.D. Jordi Pujol i Soley, del Conseller de Sanitat i Seguretat Social Honorable Sr.D. Xavier Trias i Vidal de Llobatera, del Excmo. Sr. D.Carles Ferrer i Salat, President de la FISP y del Excmo. Sr.D. Josep Riba i Ortínez, President de la Junta de Govern de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Al acto asistieron como invitados especiales los Consellers de Ensenyament y de Industria, El Honorable Sr.D. Josep Laporte i Salas y El Honorable Sr. D. Antoni Subirà i Claus. Asistieron, asimismo, todos los miembros del Patronato de la FISP, relevantes representantes de la Sanidad y de la Industria Sanitaria y más de 250 investigadores.

En Julio de 1990, por iniciativa de la FISP y bajo el impulso del Departament de Sanitat i Seguretat Social, se llegó a un acuerdo entre la FISP, el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y la Fundación para la Promoción de la Investigación de la Ciutat Sanitaria de Bellvitge (ahora Fundació August Pi i Sunyer) para crear el Institut de Recerca Oncològica (IRO) y para ubicarlo en el Hospital Durán i Reynals (antiguo Hospital Oncológico).

El IRO se constituyó jurídicamente como una Fundació privada y en su Patronato, además de las instituciones indicadas, se integraron el Servei Català de la Salut y la Fundació Hospital Oncològic de Catalunya. La actividad, memoria económica y las metas conseguidas por los investigadores del IRO fueron objeto de publicación en las Memorias de Investigación IRO, 1991-1992-1993.

En la creación y posterior evolución del IRO, ha sido determinante el papel de la FISP, ya que la mayoría de los investigadores

vien estat o encara eren becaris d'aquesta. Així mateix la FISP va aportar la majoria dels aparells que varen permetre iniciar les activitats de l'IRO amb una magnífica dotació instrumental.

El juliol de 1993 es va signar un acord de col.laboració entre la FISP i el recent creat Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Una conseqüència d'aquest acord, va ser traspasar a aquest Institut el personal investigador, aparells i serveis que fins llavors la FISP gestionava en l'àmbit de l'Hospital. Això va ajudar al nou Institut a iniciar les seves activitats amb empena al comptar amb una dotació de personal i d'infraestructura que complementava l'aportada per l'Hospital.

iniciales habían sido o todavía eran becarios de la misma. La FISP aportó así mismo la mayoría de aparatos que permitieron dar comienzo a las actividades del IRO, con una magnífica dotación instrumental.

En Julio de 1993, se firmó un acuerdo de colaboración entre la FISP y el recién creado Instituto de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Una consecuencia de dicho acuerdo, fue traspasar a dicho Instituto el personal investigador, los aparatos y servicios que, hasta la fecha, la FISP había venido gestionando dentro del ámbito del Hospital. Ello contribuyó a que el nuevo Instituto iniciara sus actividades con un gran impulso, al poder contar con una dotación de personal y de infraestructura que complementaba la aportada por el Hospital.

RESUM D'ACTIVITATS ECONÒMIQUES
Resumen de Actividades Económicas

RESUM D'ACTIVITATS ECONÒMIQUES (en milers de pessetes)
RESUMEN DE ACTIVIDADES ECONÓMICAS (en miles de pesetas)

RECURSOS GESTIONATS PER LA FUNDACIÓ D'INVESTIGACIÓ SANT PAU (F.I.S.P.)
RECURSOS GESTIONADOS POR LA FUNDACIÓ D'INVESTIGACIÓ SANT PAU (F.I.S.P.)

| ANY AÑO | AJUTS, BEQUES I DONATIUS AYUDAS, BECAS Y DONATIVOS | FACTURACIÓ DE SERVEIS FACTURACIÓN DE SERVICIOS | GESTIÓ DE DIPÒSITS GESTIÓN DE DEPÓSITOS | TOTALS TOTALES |
|---------------------------|---|---|--|-------------------|
| 1985 | 10.845 | -- | | 10.845 |
| 1986 | 27.865 | -- | | 27.865 |
| 1987 | 28.291 | 4.077 | | 32.368 |
| 1988 | 51.132 | 13.057 | | 64.189 |
| 1989 | 169.458 | 48.194 | | 217.652 |
| 1990 | 225.014* | 64.631 | | 289.645 |
| 1991 | 349.577* | 91.191 | | 440.768 |
| 1992 | 116.827 | 60.101 | 112.958 | 289.886 |
| 1993 | 87.657 | 22.757 | 96.124 | 206.538 |
| TOTALS TOTALES | 1.066.666 | 304.008 | 209.082 | 1.579.756 |

* Període en el qual es realitza part de la gestió dels diners destinats a l'Institut de Recerca Oncològica (I.R.O.) fins a la seva constitució oficial com a Fundació.

* Período en que se realizaba parte de la gestión económica del dinero destinado al Instituto de Recerca Oncològica (I.R.O.) hasta su constitución oficial como Fundación.

APORTACIONS DE LA F.I.S.P. PER A LA CREACIÓ DE L'I.R.O. (1990)

APORTACIONES DE LA F.I.S.P. PARA LA CREACIÓN DEL I.R.O. (1990)

- 176.559 ptes. en aparells de laboratori.
176.559 ptas. en aparatos de laboratorio.
- El Know How de 37 investigadors i tècnics formats durant els darrers 6 anys a Espanya o a l'estranger amb finançament de la F.I.S.P.
El Know How de 37 investigadores y técnicos formados en los últimos 6 años en España o en el extranjero con financiación de la F.I.S.P.

APORTACIONS DE LA F.I.S.P. A L'INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (1993)

APORTACIONES DE LA F.I.S.P. AL INSTITUT DE RECERCA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU (1993)

- 115.765 ptes. en aparells de laboratori.
115.765 ptas. en aparatos de laboratorio.
- El Know How d'11 investigadors i tècnics formats durant els darrers 8 anys a Espanya o a l'estranger amb finançament de la F.I.S.P.
El Know How de 11 investigadores y técnicos formados los últimos 8 años en España o en el extranjero con financiación de la F.I.S.P.

COMPTE D'EXPLOTACIÓ A 31 DE DESEMBRE DE 1993

Cuenta de explotación a 31 de Diciembre de 1993

| | |
|----------------------------|---------------|
| INGRESSOS / Ingresos | 138.380.669'- |
| DESPESES / Gastos..... | 130.248.856'- |
| RESULTAT / Resultado | 8.131.813'- |

BALANÇ DE SITUACIÓ A 31 DE DESEMBRE DE 1993

Balance de Situación a 31 de Diciembre de 1993

ACTIU / ACTIVO

| | |
|---|---------------|
| IMMOBILITZAT MATERIAL / Inmovilizado Material | 111.890.774'- |
| DEUTORS / Deudores | 20.812.275'- |
| COMPTES FINANCERS / Cuentas Financieras..... | 304.217.531'- |
| DESPESES A DISTRIBUIR EN ALTRES EXERCICIS | 370.753'- |
| Gastos a distribuir en otros Ejercicios | |

TOTAL ACTIU: 437.291.333'-
Total Activo

PASSIU / PASIVO

| | |
|---|---------------|
| CAPITAL I RESERVES / Capital y Reservas | 319.802.667'- |
| CREDITORS / Creditores..... | 112.424.154'- |
| AJUSTAMENT PER PERIODIFICACIO | |
| Ajuste por periodificación..... | 5.064.512'- |

TOTAL PASSIU: 437.291.333'-
Total pasivo

RESUM D'ACTIVITATS CIENTÍFIQUES
Resumen de Actividades Científicas

RESUM D'ACTIVITATS CIENTÍFIQUES QUANTIFICABLES

Resumen de Actividades Científicas Cuantificables

| | |
|--|-----|
| Nombre d'Investigadors i Becaris Número de Investigadores y Becarios | 181 |
| Nombre d'altre personal relacionat amb la Recerca Número de otro personal relacionado con la Investigación | 63 |
| Nombre de Tesis Doctorals llegides o dirigides Número de Tesis Doctorales leídas o dirigidas | 30 |
| Nombre de Beques i Ajudes Obtingudes Número de Becas y Ayudas Obtenidas | 114 |
| Nombre de Comunicacions a Congressos i Reunions Número de Comunicaciones a Congresos y Reuniones | 560 |
| Nombre de Publicacions Número de Publicaciones | 706 |

ACTIVITATS CIENTÍFIQUES
Actividades Científicas

A - ACTIVITATS CIENTÍFIQUES REALITZADES A L'INSTITUT DE RECERCA ONCOLÒGICA (IRO)
Actividades Científicas Realizadas en el Institut de Recerca Oncològica (IRO)

Introducció / Introducción

- I - Personal de l'IRO / Personal del IRO, 1993**
- II - Projectes de Recerca / Proyectos de Investigación, 1993**
- III - Col.laboracions Científiques / Colaboraciones Científicas, 1993**
- IV - Tesis Doctorals / Tesis Doctorales, 1993**
- V - Beques i Ajudes / Becas y Ayudas, 1993**
- VI - Comunicacions a Congressos i Reunions / Comunicaciones a Congresos y Reuniones 1993**
- VII - Seminaris Organitzats a l'IRO / Seminarios organizados en el IRO, 1993**
- VIII - Publicacions / Publicaciones, 1990-1993**

INTRODUCCIÓ

L'Institut de Recerca Oncològica (IRO) té com a norma fer una publicació anual de les seves activitats científiques i econòmiques en la que es dona compta detallada de les seves activitats considerades més rellevants.

Per aquest motiu en la present memòria de la FISP, que vol ser un reflexe de totes les activitats dutes a terme amb la col.laboració de l'esmentada Fundació en els darrers 4 anys no es farà una exposició exhaustiva de totes les activitats de l'IRO, doncs en la majoria dels apartats únicament es reflexa l'activitat científica de l'any 1993 i només en el capítol de Publicacions es fa una relació completa dels anys 1990 a 1993.

M.R.B.

INTRODUCCIÓN

El Institut de Recerca Oncològica (IRO) tiene por norma hacer una publicación anual de sus actividades científicas y económicas en la que se da cuenta detallada de las actividades más relevantes.

Por este motivo en la presente memoria de la FISP que pretende ser un reflejo de todas las actividades realizadas con la colaboración de la citada Fundación durante los últimos 4 años, no se hace una exposición exhaustiva de todas las actividades del IRO, pues en la mayoría de los apartados únicamente se refleja la actividad científica del año 1993 y sólo en el capítulo de Publicaciones se hace una relación completa de los años 1990 a 1993.

M.R.B.

I- PERSONAL DE L'IRO/PERSONAL DEL IRO

Director: Miquel Ll. Rutllant

Gerent/Gerente: Florian Ibar

1- DEPARTAMENT DE RECEPTORS CEL.LULARS/ DEPARTAMENTO DE RECEPTORES CELULARES(DRC)

Cap de Departament/Jefe de Departamento

Jordi Félez (Dr.en Medicina)

Investigadors/ Investigadores

Nuria Rubio

Jeronimo Blanco

Pura Muñoz

Becaris d' Investigació/Becarios de Investigación

Mireia Martin

Angeles Almenar

Tècnics/Técnicos

Pere Fabregas

Merce Jordi

Rosabel Marrugat

Col.laboradors/Colaboradores

Elisabeth Menton

Chari Lopez

Lourdes Gombau

Balerdí B. (Palma de Mallorca)

2- DEPARTAMENT DE CRIOBIOLOGIA I TERAPIA CEL.LULAR/ DEPARTAMENTO DE CRIOBIOLOGIA Y TERAPIA CELULAR(CTC)

Cap de Departament/Jefe de Departamento

Joan García (Dr. en Medicina)

Investigadors/Investigadores

Anna Limón

Joan Bertran

Felix Rueda

Jose-Antonio Cancelas

Dolors Tugues
Carme Canals
Elena Martínez

Becaris d' Investigació/Becarios de Investigación

Montse Lucía
Francesc Martí
Esther Bertran
Jordi Pétriz
Carmen Azqueta
Elisabeth Kadar
Carlos Torrico

*Col.laboradors Tècnics d' Investigació/
Colaboradores Técnicos de Investigación*

Mercedes Carmona
Matilde Peiró
Begoña Amill
Montserrat Picón
Jose Antonio Sánchez
Clara Dalmases
Adela Miralles (*Tèc. Cap de Laboratori/Téc. Jefe de Laboratorio*)
Julia Ingles-Esteve (*Tèc. Cap de Laboratori/Téc. Jefe de Laboratorio*)

Administratius/Administrativos

Marta Hernández

Col.laboradors Externs/Colaboradores Externos

Aurora Blanco (*CSUB*)
Neus Curcó (*CSUB*)
Anna Sureda (*Hosp. Sta Creu i Sant Pau*)
David Bose (*Hosp. Sta. Creu i Sant Pau*)
Tomas De Flores (*Hosp. Sta. Creu i Sant Pau*)
Concha Delgado (*Hosp. Virgen de la Nieves, Granada*)
David Gallardo (*CSUB*)
Miguel Guerra (*Méjico*)
Dr. Rifón (*Clin. Universitaria Navarra, Pamplona*)
Dra. Herrera (*Hosp. Reina Sofía, Córdoba*)
Christell Ferrà (*CSUB*)
Eva González (*CSUB*)

Oscar Fornas (*Hosp. Sta. Creu i Sant Pau*)
Esther Villen
Laura Gallarza
Sergi Querol (*CSUB*)

3- DEPARTAMENT DE CÀNCER I METÀSTASI/ DEPARTAMENTO DE CÁNCER Y METÁSTASIS(CIM)

Cap de Departament / Jefe de Departamento

Angels Fabra (*Dra. en Biologia*)

Investigadors / Investigadores

Miguel Angel Peinado

Angels Sierra

Becaris d'Investigació/Becarios de Investigación

Marta García

Lluís A.López

Antonia Vinyals

Col.laboradors Tècnics d'Investigació/

Colaboradores Técnicos de Investigación

Anna Llorens

Dolores Moreno

Milagro Gonzalez (*Animalari/Estabulario*)

Blanca R.Luena (*Animalari/Estabulario*)

Col.laboradors Externs / Colaboradores Externos

Teresa Drudis (*CSUB*)

Belen Lloveras (*CSUB*)

Maite Cazorla (*Fundació Clínic, Barcelona*)

Toni Coll (*Tècnic EFP/Técnico EFP*)

Laura España (*Odontologia/Odontología CSUB*)

Lluís Hernandez (*Fundació Clínic, Barcelona*)

Sandra Mañas (*Tècnic EFP/Técnico EFP*)

4- DEPARTAMENT DE GENÈTICA MOLECULAR/DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MOLECULAR(DGM)

Cap de Departament/Jefe de Departamento

Xavier Estivill Palleja (*Dr. en Medicina*)

Investigadors/Investigadores

Teresa Casals Senent
Michael Lynch
Melanie Pritchard
Nuria Sala Serra
Victor Volpini Bertran
Virginia Nunes Martinez

Col.laboradors Externs/Colaboradores Externos

Toni Barrientos, *Hospital Clínic*
Julia Calonge Coch, *Universitat de Barcelona*
Jordi Casademont, *Hospital Clínic*
Sergi Castellvi Bel, *Hospital Clínic*
Jordi Guimera Vilaro, *Hospital Clínic*
Manuel Palacín Prieto, *Universitat de Barcelona*
Susana Puig Sarda, *Hospital Clínic*
Ana Palacio de Parada

Tècnics d'Investigació/Técnicos de Investigación

Jordi Corral Seijas
Antonia Gaona Sanchez
Helena Kruyer Biosca
Anna Puig Sola
Loli Ramos Lozano
Marta Morell Oriol
Francisco Javier Gimenez Gasco
Margarida Nadal Sanchez

Becaris/Becarios

Isabel Banchs Escriba
Assumpció Bosch Merino
Juan José Fuentes Nuño
Conxi Lazaro Garcia
Roser Llevadot Esquerda
Merce Miranda Guardiola
Jose Manuel Soria Fernandez
Nuria Morral
Toni Matilla
Miguel Chillon

Administratiu/Administrativos

Consol Bancells Mañes

**5- SECRETARIA, ADMINISTRACIÓ I ALTRE PERSONAL/SECRETARÍA,
ADMINISTRACIÓN Y OTRO PERSONAL.**

Montserrat Ayesta Almirall. *Cap Administratiu/Jefe Administrativo*

Rosa Val Sanabra. *Administrativa*

Lidia Carmona Rios. *Auxiliar Administrativa*

Gloria Amalia Burgos García. *Auxiliar Administrativa*

Sandra Navarrete Salvador. *FP2*

Ascensión Padilla Espigares. *FP2*

Rosa Soriano Martínez. *FP2*

Llibert Muntané Payró. *Cap de Comptabilitat fiscal/Jefe de Contabilidad fiscal*

Magdalena Uribes Sevilla. *Auxiliar Laboratori/Auxiliar de Laboratorio*

II- PROJECTES DE RECERCA / PROYECTOS DE INVESTIGACION 1993

Detecció de leucemia residual en malats amb leucemia aguda i limfoma no hodgkin sotmesos a trasplantament de moll d'os.

Detección de leucemia residual en pacientes con leucemia aguda y linfoma no hodgkin sometidos a transplante de médula ósea.

Tractament antitumoral amb limfocits infiltrants de tumors (TIL).

Tratamiento antitumoral con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL).

Marcadors genotípics i fenotípics de resistència a drogues com a factors pronòstics en la leucemia mieloide aguda.

Marcadores genotípicos y fenotípicos de resistencia a drogas como factor pronóstico en la leucemia mieloide aguda.

Precursors hemopoetics CD-34+: estudis biològics ("In vitro" i "in vivo") i bioquímics.

Precursores hemopoyeticos CD-34+: estudios biológicos ("in vitro" i "in vivo") y bioquímicos.

Modulació per citoquines de l'aplasia induïda per radiacions en el ratolí.

Modulación por citoquinas de la aplasia inducida por radiaciones en el ratón.

Criopreservació i maduració "in vitro" de oocits obtinguts de folicles primordials murins.

Criopreservación y maduración "in vitro" de oocitos obtenidos de folículos primordiales murinos.

Esterilització química de ossos alogènics procedents de malats amb Sida.

Esterilización química de huesos alogénicos procedentes de enfermos con Sida.

Hemisigositat del cromosoma 21q11 i alteracions congènites humanes.

Hemicigosidad del cromosoma 22q11 y alteraciones congénitas humanas.

Desenvolupament d'un sistema de sequenciació automàtica d'alta capacitat (250-350KG) i sequenciació d'ADNs complementaris humans i clons d'ADN polimòrfics del tipus microsatèl·lits.

Desarrollo de un sistema de secuenciación automático de alta capacidad (250-350 Kilobases) y secuenciación de ADNs complementarios humanos y clones de ADN polimórficos del tipo microsatélites.

Identificació de gens del cromosoma 21q22.2-22.3. La regió involucrada en la síndrome de Down.

Identificación de genes del cromosoma 21q22.2-22.3. La región implicada en el síndrome de Down.

Xarxa Eurogem: Mapa genètic dels cromosomes humans 12 i 21.

Red Eurogem: Mapa genético de los cromosomas humanos 12 y 21.

Heterogenicitat de la fibrosi quística. Anàlisi de les mutacions, expressió de CFTR, correlació fenotip/genotip i paper d'altres gens en el fenotip FQ.

Heterogeneidad de la fibrosis quística: Análisis de mutaciones, expresión de CFTR, correlación fenotipo/genotipo y papel de otros genes en el fenotipo FQ.

Models de haplotips i mutacions en el gen de la fibrosi quística. Un anàlisi col·laboratiu de 100 mutacions.

Modelo de haplotipos y mutaciones en el gen de la fibrosis quística. Un análisis colaborativo de 100 mutaciones.

Construcció de mapes de lligament genètic del genoma humà utilitzant marcadors de l'ADN.

Construcción de mapas de ligamiento genético del genoma humano empleando marcadores del ADN.

ADN mitocondrial i envelliment.

ADN mitocondrial y envejecimiento.

Noves alternatives per l'estudi biològic de trombofilies inexplicables.

Nuevas alternativas para el estudio biológico de trombofilias inexplicables.

Correlació clínica, citogenètica i molecular de la síndrome del cromosoma X fràgil. Aplicacions al diagnòstic i a la prevenció.

Correlación clínica, citogenética y molecular del síndrome del cromosoma X frágil, aplicaciones diagnósticas y preventivas.

Estudi de la capacitat tumorigènica i/o metastàsica de línies de colon, tant humanes com murines, tractades amb l'agent hipometilant 5-azacytidine.

Estudio de la capacidad tumorigénica y/o metastásica de líneas de colon, tanto humanas como murinas tratadas con el agente hipometilante 5-azacitidina.

Colagenases tipus IV i la seva expressió en cel·lules de càncer de mamella implantades ortotòpicament en el ratolí immunodeprimit. El paper de l'estroma del ratolí.

Colagenasas tipo IV y su expresión en células de cáncer de mama implantadas ortotópicamente en el ratón inmunodeprimido (nude). El papel del estroma del ratón.

El paper de les citoquines d'òrgan-especificitat en les metastasi del càncer de mamella.

El papel de las citoquinas de órgano-especificidad en las metastasis del cáncer de mama.

Càncer de mamella: Factors genètics involucrats en la progressió tumoral i la metastasi.

Cáncer de mama: Factores genéticos involucrados en la progresión tumoral y la metastasis.

Inestabilitat genètica en el càncer colo-rectal humà: estudi del seu paper en la progressió tumoral i del seu valor com a factor pronòstic.

Inestabilidad genética en el cáncer colo-rectal humano: Estudio de su papel en la progresión tumoral y de su valor como factor pronóstico.

Pronòstic del càncer de mamella.

Pronóstico del cáncer de mama.

Estudi del BCL-2 (gens inhibidors de l'apoptosi) Expressió en l'adenocarcinoma de mamella en progressió metastàsica.

Estudio del BCL-2 (Genes inhibidores de la apoptosis) Expresión en el adenocarcinoma de mama en progresión metastásica.

Detecció i tipificació del HPV en dones embarassades mitjancant PCR. Transmissió perinatal.

Detección y tipificación del HPV en mujeres embarazadas mediante PCR. Transmisión perinatal.

Desenvolupament de la resistència múltiple a drogues en tumors i en la progressió metastàsica.

Desarrollo de la resistencia múltiple a drogas en tumores y en la progresión metastásica.

Noves estratègies en el tractament del càncer: Sistesi i evaluació biològica de l'efecte antimetastàtic/antiinvasiu de seqüències peptídiques de la laminina.

Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer: Síntesis y evaluación biológica del efecto antimetastático/antiinvasivo de secuencias peptídicas de la laminina.

Polimers sintètics en la recerca de distribució de fàrmacs en la Teràpia del Càncer (SPIDER).

Polímeros sintéticos en la investigación de distribución de fármacos en la Terapia del Cáncer (SPIDER).

Encapsulació del cisplati en liposomes termosensibles.

Encapsulación del cisplatino en liposomas termosensibles.

Prevenió de la peroxidació lipídica en liposomes encapsulant la doxorubicina.

Prevención de la peroxidación lipídica en liposomas encapsulando la doxorubicina.

Estimulació de l'angiogènesi com a explicació de la potenciació tumorigènica del matrigel.

Estimulación de la angiogenesis como explicación de la potenciación tumorigénica del matrigel.

Regulació de la proteolisi mediada pel plasminogen i el seu paper en l' invasió tumoral i la metàstasi.

Regulación de la proteólisis mediada por el plasminogeno y su papel en la invasión tumoral y en la metástasis.

Mecanismes reguladors de l'expressió del receptor del plasminogen.

Mecanismos reguladores de la expresión del receptor del plasminogeno.

Expressió del receptor de l'urokinase (uPAR) durant la maduració hemopoetica.

Expresión del receptor de la urokinasa (uPAR) durante la maduración hemopoyetica.

Miogenesi i regeneració muscular en les distrofinopaties humanes i del ratoli.

Miogenesis y regeneración muscular en las distrofinopatias humanas y del ratón.

Regulació de la proteolisi pericel.lular per el sistema urokinasa-receptor de la urokinasa.

Regulación de la proteolisis pericelular por el sistema urokinasa-receptor de la urokinasa.

uPA, uPAR i regeneració muscular "in vitro" i "in vivo".

uPA, uPAR y regeneración muscular "in vitro" e "in vivo".

Expressió del factor tisular en cel.lules leucemiques i linies de cel.lules leucèmiques.

Expresión del factor tisular en celulas leucemicas y líneas de celulas leucémicas.

Valor pronòstic del factor tisular plasmàtic en traumatismes craneals.

Valor pronóstico del factor tisular plasmático en traumatismos craneales.

Anticossos monoclonals contra el CD-34.

Anticuerpos monoclonales contra el CD-34.

Distribució vectorial del ICAM-1 en la superfície apical de l'endoteli activat per citoquines.

Distribución vectorial del ICAM-1 en la superficie apical del endotelio activado por citoquinas.

L'activitat urokinasa induïda per cel.lules no és dependent de la presència del receptor de l'urokinasa.

La actividad urokinasa inducida por celulas no es dependiente de la presencia del receptor de la urokinasa.

III- COL·LABORACIONS CIENTÍFIQUES/ COLABORACIONES CIENTÍFICAS 1993

Kinetics of Plasminogen Activation; *DRC i H.R.Lijnen*, Center for Thrombosis and Vascular Biology, Leuven, Belgica; *Dr.J.Galbe*, Movaco-Grifols, Barcelona; *Dra.M.P.Stoppelli*, IIBP, Napoli, Italia; *Dra.Inglés-Esteve*, CTC,IRO, Barcelona; BIO-MED

Plasminogen activation by u-PA on Leukemic cells; *DRC i C.Longstaff*; NIBSS, London. British Council.

Factor tisular i traumatismes craneals; *DRC i Dr.J.Ibañez*; Hospital San Dureta, Palma de Mallorca, FIS.

Factor tisular i leucemies; *DRC i Dr.F.Velasco*, Hospital Reina Sofia, Cordoba; FIS.

Caracterització d'anticossos monoclonals contra el CD34; *DRC i Dra.J.Inglés-Esteve*, CTC,IRO, Barcelona.

Miogènesi i regeneració muscular en distrofinopaties humanes i murines; *DRC i Dra.M.Baiget i Dra. I.Illa*, Hospital St.Pau, Barcelona.

Preparació de peptids de síntesi pel uPAR i el Factor tisular; Sol.licitant de Beca de Infraestructura DRC amb el Consell Superior d'Investigacions Científiques de Barcelona, Programa de Química Fina.

Plasminogen and t-PA receptors; *DRC i L.A. Miles*, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA; DGICYT.

uPA Receptors, *DRC i F Blasi*, Milano: Continuació FIS, DGICYT.

Obtention of Immunoliposomes, suitable for cell isolation precedures and gene transfer. CTC and University of Barcelona (Biomembranes Dept.).

Gene transfer to hemopoietic progenitors. Technology development. CTC and CIE-MAT, Hemopoiesis Laboratory, Saint Jude Hosp. Memphis, USA.

Immunoterapia en tumors sòlids i leucemia. CTC, Servei de Pediatria i Hemoterapia. Hosp. Sant Pau. Barcelona.

Biologia del Transplantament de Moll d'Os. CTC i Departament de Hematologia i Oncologia.Hosp.Sant.Pau

Malaltia mínima residual. CTC i Servei d'Oncologia Pediàtrica. Hosp. Vall d'Hebró.

Strees i Immunitat. CTC i Servei de Psiquiatria. Universitat de Barcelona.

Ploidia i característiques histològiques en el càncer de mamella. CTC i Departament de Patologia. Hosp. Sant Pau.

Obtenció d'Immunoliposomes útils per la selecció cel·lular i la transferència genètica. CTC i Universitat de Barcelona (Dept. de Biomembranes).

Químiosensibilitat dels tumors d'esofeg. Ploidia i malagnitat en tumor de musculatura llisa. CTC i Departament de Cirurgia. Hosp.Bellvitge.

Factors pronòstics en els ademes de Tiroides. CTC i Servei d'Endocrinologia Hosp. Sant Pau.

ECC Initiative for Scientific Interaction with Eastern Europe.
Programme: **Synthetic Polymers in Drug Delivery Research in Cancer Therapy (SPIDER)**
20 European laboratories *Dra. A.Fabra. IRO. Barcelona.*
CEE.(Contract Number 924031)

Internacional Cooperation Spain & Portugal.
Programme: **Enhancement of Immune response by new forms of cytokines.**
Dr. E. Meirinhos da Cruz, Lab. Nac. Engenharia e Tecnologia Industrial. Lisboa.
Dra.A.Fabra. IRO. Barcelona.

Organoespecificity of Human Breast Cancer Metastasis; *Dr.Janet Price Dept.Cell Biology MD Anderson Houston Texas, USA. Dra. Angels Fabra/CIM-IRO*

Síntesis y evaluación biológica de péptidos de laminina, de su receptor y del TIMP, que influyen en los procesos de angiogenesis y de diseminación tumoral. *Dra. Francesca Reig. CSIC.Barcelona. Dra.A.Fabra.IRO.Barcelona. DGICYT.*

Nuevos marcadores de progresión y malignidad en la patología mamaria. Serveis d'Anatomia Patològica, Comissió de Tumors (Comite de Mama), Servei d'Oncologia, Ciutat Sanitaria de Bellvitge, *Dra.A.Fabra Dra. Belen Lloveras, CIM-IRO.FIS*

Angiogenesis en el melanoma maligno:Estudio in vitro e in vivo de su papel en la invasión tumoral. *Dr. L.Marcoval (Servei de Dermatologia) Dr. A.Moreno,(coordinador) Servei d'Anatomia Patològica, Ciutat Sanitaria de Bellvitge. Dra.Marta Garcia Ramirez. Dra. Angels Fabra. Dep. Cancer i Metastasis.IRO. FIS*

Estudio por RMN del perfil metabólico de tumores de colon humano xenografiados en ratones inmunodeprimidos. *Carles Arus, Angel Moreno. Dep.Bioquímica. UAB. Lluís Lopez Barcons. Angels Fabra. Dep. Cancer i Metastasis.IRO. DGICYT.*

Alteraciones genéticas en el cáncer de páncreas humano. *F.Lluís (HSCSP), E. Marcuello (HSCSP), A. Villanueva (HSCSP), C.García (HSCSP), M.A. Peinado (IRO). FUNDACIÓN SALUD 2000.*

The possible contribution of prezygotic exposure to X-rays and chemical carcinogenesis to tumor incidence, oncogene activation and suppressor gene inactivation in progeny. Scientist in charge: *M. Emura/ U. Mohr. (Institut für Experimentelle Pathologie, Hannover) A. Cardesa (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona) A.Baum, C. Dasenbrock, G. Hagemann, D. Damino, M. Kholer, G. Morawietz (IEP), D.Campo (HCP). Angels Fabra, CIM, IRO. EEC EV5V-CT92-O222.*

Identificación de la isoforma del CD-44 relacionado con metástasis. Detección de una nueva variante de "transcript" reconocido por un anticuerpo específico. *Faustino Mollinedo* (CSIC Biológicas, Madrid) *Angels Fabra, Ana Llorens, Angels Sierra* (IRO).

El papel de la E-cadherin en la invasión y la metástasis; *Amparo Cano, Miguel Quintanilla* (CSIC Biomédicas, Madrid) *Angels Fabra, Ana Llorens, Milagro Gonzalez-Garrigues, Luis Lopez-Barcons* (IRO).

Estudio de la actividad antitumoral y antineoplásica de la Doxorubicina/CDDP encapsulada en liposomas termolábiles. *Dr. Bonal*, Servei de Farmacia del Hospital de Sta Creu i Sant Pau *Dr. Parente y Dr. Garcia Anton*, Lipotec, Barcelona. *Dra. A. Fabra i Luis Lopez Barcons/CIM-IRO*. Barcelona. Prodes SA.

Estudio de la actividad antitumoral y antineoplásica de la Doxorubicina encapsulada en liposomas en presencia de un antioxidante. *Dr. Parente y Dr. Garcia Anton*, Lipotec, Barcelona. *Dra. A. Fabra i Lluís Lopez Barcons/CIM-IRO*. Barcelona.

Construction of a high resolution map of chromosome 21 integrating genetic, physical overlap and transcriptional data. França/UK/Italia/Dinamarca. *Delebar, J. Pritchard M, Estivill X, Bosch A, Fuentes JJ, Guimerà J* (GM).IRO. 1993-1995 CEC/BIOMED

Correlación clínica, citogenética y molecular del síndrome del cromosoma X frágil. Aplicaciones diagnósticas y preventivas. Servei Genètica. Hospital Clínic. *Estivill X, Kruyer H, Milà M, Castellví S*, (GM).IRO. 1993-1995 FIS.

Correlación clínico-patológica y genética del melanoma maligno y del síndrome del nevus displásico. Servei Dermatologia. Hospital Clínic. *Castel T, Lynch M, Puig S, Ruiz A, Estivill X*, (GM), IRO. 1993-1995 FIS.

Development of high throughput (250-350 kilobases). Automated DNA sequencing system and sequencing of human cDNA and polymorphic microsatellite DNA clones. Alemania/Dinamarca. *Ansorge W, Estivill X, Bosch A, Fuentes JJ*, (GM).IRO. 1993-1995 CEC/BIOMED.

Distribució de la mutació AF508 a Europa. Dept. Antropologia. Facultat de Biologia. *Estivill X, Bertranpetit J, Morral N*, (GM).IRO. 1992-1994 FIS.

DNA mitocondrial. Servei Medicina Interna. Hospital Clínic. *Barrientos T, Casademont J, Nunes V*, (GM).IRO. 1994-1996 FIS.

Estudi de l'estructura i funció de la proteïna rBAT. Base molecular de la cistinúria. Dept. Bioquímica. Facultat de Biologia. *Palacín M, Nunes V, Calonge J, Purroy J, Estivill X* (GM).IRO. 1994 Fundació Pi i Sunyer.

European Human Gene Mapping Project (EUROGEN): Genetic maps of human chromosomes 12 and 21. ICRF, Herts, UK and 12 countries. *Spurr. N, Estivill X., Pritchard M., Bosch A., Fuentes J.J., Guimerà J.(21), Banchs I., Puig S.(12)*, (GM).IRO. 1993-1995 CEC/BIOMED.

Hemizyosity of chromosome 22p11 and human birth defects. Inst. Child Health, London, UK. *Scambler P, Estivill X, Llevadot R, Morral N*, (GM).IRO. 1993-1995 CEC/BIOMED.

Identificació i anàlisi de gens associats a la trombofilia familiar Servei Hematologia. Hospital Sant Pau. *Sala. N, Soria JM, Tirado I, Morell M*, (GM).IRO. 1994-1996 FIS/Pi i Sunyer.

Patterns of haplotypes and mutations in the cystic fibrosis gene: a collaborative study of 100 CF mutations. França/Canadà/Alemanya. *Estivill X, Goossens M, Ferec C, Dörk T, Tsui Lc*, (GM).IRO.1993-1994 AFLM

IV- TESIS DOCTORALS / TESIS DOCTORALES 1993

“Trasplante de Precusores Hematopoyéticos de Sangre Periférica”

Elena Martinez

Director: Joan García.

Nota: Apto “cum laude”.

“Efecte immunomodulador de les plaquetes. Anàlisi i caracterització dels factors responsables de la regulació de l’activitat citotòxica”

Francesc Martí

Director: Felix Rueda.

Nota: Apte “cum laude”.

“Caracterització i selecció de les cèl.lules CD34+ de mèdula ossia i sang perifèrica”

Anna Bigas

Director: Joan Garcia.

Nota: Apte “cum laude”.

“Factores predictivos del proceso de Fertilización “in vitro””

Aurora García

Director: Pere Viscasillas i Joan García.

Nota: Apto “cum laude”.

“Aïllament i anàlisi de microsatèl.lits al gen de la fibrosi quística: aplicació de la seva variabilitat a la caracterització i evolució de mutacions”

Nuria Morral

Director: Xavier Estivill.

Nota: Apte “cum laude”.

V- BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS 1993

Fundació Internacional J. Carreras. Autotrasplantament de M.O. en la Leucèmia Aguda Limfoblàstica. *Joan García*, 7.2M (1993)

FIS. Detección de leucemia residual en pacientes afectos de LAL. *Joan García*, 10.9M (1991:5M, 1992:3.4, 1993:2.5M)

FIS. Cuantificación del DNA en tumores de mama sin afectación de ganglios axilares. *M. Alonso, D. Tugues*, 1,8M (1992: 1M, 1993: 0,8M)

FIS. Estudio de los factores que determinan el crecimiento, proliferación celular y pronóstico de los adenomas hipofisarios. *S.Webb, D. Tugues*, 0.6 M (1993)

FIS. Marcadores genotípicos y fenotípicos de resistencia a drogas como factores pronósticos en la leucemia aguda mieloblástica. *Gloria Piñol*, 4.64 M Ptas (1993: 2.74 M, 1994:1.9M)

FIS. Esterilización química contra el virus de la inmunodeficiencia humana en aloinjertos óseos. *Josep Martí, Elena Martínez*, 2.3 M Ptas. (1993: 0.5, 1994: 1M)

FIS. Criopreservación y maduración in vitro de oocitos procedentes de folículos primordiales murinos. *Adela Mirales*, 5.9M Ptas. (1993:4.9 M, 1994:1M)

Beques CIRIT per a la Recerca i Ampliació d'Estudis a l'estranger, FHCRC, Seattle USA. Embryohemopoiesis analysis and characterization. *Anna Bigas*, 2.3 M (1993)

Programa sectorial de promoció del coneixement DGICYT. Precursores hematopoyéticos CD34+: Estudios a nivel biológico (in vivo e in vitro) y a nivel bioquímico. *Joan García*, 12.59 M Ptas (1993: 7 M, 1994:5.5M)

FIS. Modulación por citoquinas de la aplasia inducida por radiación corporal total en un modelo murino. *Anna Sureda*, 5,5 (1992: 2.75, 1993: 2.75M)

AMYS, Efecto de las radiaciones sobre la hemopoyesis. *Joan García*, 1.6M (1993)

FIS. Desarrollo del tratamiento antitumoral con linfocitos infiltrados en tumores (TIL). *Felix Rueda*, 5.2 M Ptas. (1991: 3.2, 1992: 1M, 1993: 1M)

Fundación Domingo Martínez. Criopreservación y maduración in vitro de oocitos procedentes de folículos primordiales murinos. *Adela Miralles*, 1 M Ptas (1993)

DGICYT. Organo-especificidad y colagenasa tipo IV. *Angels Fabra*. PM91/0034 (91-93)

DGICYT. Desarrollo de resistencia a drogas múltiples en Tumores y en la progresión metastásica. *Dolors Casals Marull*, PM91/0035 (91-93)

SAF. Nuevas estrategias en el tratamiento del Cáncer. Síntesis y evaluación biológica de la actividad antimetastásica (antiinvasiva de secuencias peptídicas relacionadas con la Laminina. *Francesca Reig (CSIC), Angels Fabra (IRO)*. 93/0063 (93-95)

SAF. Càncer de mama: Factores genéticos involucrados en la progresión tumoral y la metastasis. *Miguel A. Peinado*. 93-0511 (93-95)

FIS. Detección y tipificación por PCR del HPV en mujeres embarazadas. Transmisión perinatal. *Teresa Drudis*. 93/0335 (93-95).

FIS. Ayudas estancia en el extranjero. *Pura Muñoz*, 2.2M.

DGICYT. Reincorporación a España de doctores y tecnólogos. *Pura Muñoz*, 10.5Mptas.

FIS. Asistencia a Congresos. *Merce Jordi*, 92.000 ptas.

British Council. *Jordi Felez*, 0.542M.

AFML (Association Française de lutte contre la mucoviscidose). Patterns of haplotypes and mutations in the cystic fibrosis gene: a collaborative study of 100 CF mutations. *Estivill X* (IRO), *Goosens M* (France), *Ferec C* (France), *Dörk T* (Germany), *Tsui LC* (Canada). 160.000 Francs. 1993-1994

CEC/BIOMEDI. Human Genome Analysis. Hemizygoty of chromosome 22p11 and human birth defects. *Xavier Estivill*, *Nuria Morral*, *Roser Llevadot*. 65.000 ECUS. 1993-1995

CEC/BIOMEDI. Human Genome Analysis. Construction of a high resolution map of chromosome 21 integrating genetic, physical overlap and transcriptional data. *Xavier Estivill*, *Melanie Pritchard*, *Assumpció Bosch*, *Juanjo Fuentes*, *Jordi Guimerà*. 85.000 ECUS. 1993-1995

CEC/BIOMEDI. Human Genome Analysis. Development of high throughput (250-350 kilobases). Automated DNA sequencing system and sequencing of human cDNA and polymorphic microsatellite DNA clones. *Xavier Estivill*, *Assumpció Bosch*, *Juanjo Fuentes*. 100.000 ECUS. 1993-1995

CEC/BIOMEDI. Human Genome Analysis. European Human Gene Mapping Project (EUROGEM): Genetic maps of human chromosomes 12 and 21. *Xavier Estivill*, *Melanie Pritchard*, *Assumpció Bosch*, *Jordi Guimerà*, *Juanjo Fuentes*, *Isabel Banchs*, *Ana Puig*. 99.000 ECUS. 1993-1995

CIRIT (Beca predoctoral de formació d'Investigadors). Anàlisi genètica i molecular de la Neurofibromatosi tipus I (Von Recklinhausen). *Conxita Lázaro*. 1991-1994

CIRIT (Tècnics especialistes a centres de recerca). Patologia molecular dels dèficits hereditaris de proteïnes de l'hemostàsia implicades en la regulació de l'equilibri coagolòtic. *Marta Morell*. 1993-1994

DGICYT. Correlación evolutiva entre varabilidad genética y morfológica, y detección de patología infecciosa hereditaria: análisis molecular de ADN mitocondrial y nuclear a partir de restos óseos. *Daniel Turbón*, *Xavier Estivill*, *Eduard Girbau*, *Juan José Fuentes*, *Miguel Chillón*. 1.800, 2.000, 1.600, 5.400.000 Pts. 1991-1993

DGICYT. Estudio de la patología molecular asociada al tromboembolismo hereditario: relación con su variable expresión clínica. *Núria Sala, Jordi Fontcuberta, Montserrat Borrell, Mercé Garí, Rosa Felices, Isabel Tirado.* 9.300, 2.300, 2.300, 13.900.000 Pts. 1990-1993

FIS. Heterogeneidad de la Fibrosis Quística. Analisis de mutaciones, expresión de CFTR, correlación fenotipo/genotipo y papel de otros genes. *Estivill Xavier* (Inv.Principal), *Casals Teresa, Chillón Miguel, Gimenez Javier, Ibañez Nuria, Morral Nuria, Nunes Virginia, Ramos Loli.* 11.700, 7.820, 7.940, 27.460.000 Pts. 1993-1995

FIS. Construcción de un mapa de ligamiento genético del genoma humano empleando marcadores del ADN. *Estivill Xavier, Banchs Isabel, Chillón Miguel, Fuentes JJ, Gaona Antonia, Volpini Víctor, Nunes Virginia* (Inv.Principal). 6.558, 3.800, 2.800, 13.158.000 Pts. 1992-1994

FIS. DNA mitocondrial y envejecimiento. *Estivill Xavier* (Assessor), *Nunes Virginia* (Inv.Principal), *Casademont Jordi, Gaona Antonia, Kruyer Helena, Miró Oscar.* 4.615, 2.115, 6.730.000 Pts. 1994-1995

FIS. (Proyecto de Investigación Coordinado). Correlación clínica citogenética y molecular del síndrome del cromosoma X frágil. Aplicaciones diagnósticas y preventivas. *Volpini Víctor* (Inv.Principal), *Estivill Xavier* (Assessor), *Kruyer Helena, Matilla Antoni.* 4.420, 2.420, 2.420, 9.260.000 Pts. 1993-1995

FIS. (Proyecto de Investigación Coordinado). Identificación y análisis de genes asociados a la trombofilia familiar. *Estivill Xavier* (Assessor), *Sala Núria* (Inv.Principal), *Tirado Isabel.* 5.860, 3.885, 3.910, 13.655.000 Pts. 1994-1996

Fundació August Pi i Sunyer. Estudio de la patología molecular asociada al tromboembolismo hereditario: relación con su variable expresión clínica. *Sala Núria, Soria José Manuel, Tirado Isabel.* 350, 350.000 Pts. 1992

Fundació August Pi i Sunyer (Ajut per a la recerca). Estructura y función de la proteína rBAT. Base molecular de la cistinuria. *Nunes Virginia.* 750.000 Pts.1994

Institut d'Estudis de la Salut (Ajut a la Recerca). Estudi de les mutacions que afecten a la transcripció del gen de la proteïna C en famílies espanyoles amb dèficit congènit de PC i malaltia tromboembòlica. *Sala Núria.* 500, 500.000 Pts. 1993-1994

**VI- COMUNICACIONES A CONGRESSOS I REUNIONS /
COMUNICACIONES A CONGRESOS Y REUNIONES
1993**

- *Felez J.* Pericellular Proteolysis and Tumor Invasion. **Congrès SETH, La Coruña, 1993.**
- *Lopez Ch, Almenar A, Velasco F, Torres A, Felez J.* The Human Endothelial Cell Line ECV304 Expresses Tissue Factor. **Congrès de la ISTH, New York, 1993.**
- *Jardi M, Inglés-Esteve J, Fabregas P, Felez J.* Different Expression of Urokinase Receptors (uPAR) among Leukemic Cells. **Congrès de la ISTH, New York, 1993.**
- *Felez J, Miles LA, Plow EF, Fabregas P., Lijnen HR.* Receptor Occupancy by Plasminogen Enhances Its Activation by tPA. **Congrès de la ISTH, New York, 1993.**
- *Felez J.* Localization of Fibrinolytic Components on Vascular Cell. **Curs de Formació de Post-graduats de la CEE, Sta.Maria Imbaro, 1993.**
- *Jardi M, Inglés-Esteve J, Fabregas P, Azqueta C., Felez J.* Urokinase Receptor (uPAR) Expression Among Peripheral Blood Cells and Leukemic Cell Lines. **Congrès sobre CD Antigens, Boston, 1993.**
- *Jardi M, Inglés-Esteve J, Fabregas P., Felez J.* Expresión del receptor de la urokinasa (uPA) sobre las celulas de sangre periférica y sobre líneas celulares leucemicas. **Congrés de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Muñoz-Canoves P, Blasi F, Felez J.* Expresión de Urokinasa (uPA) en celulas musculares con capacidad regenerativa. **Congrés de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Lopez-Pedreria Ch, Velasco F, Felez J., Torres A.* Estudio de la expresión de Factor Tisular (TF) en diferentes líneas celulares. **Congrès de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Fabregas P, Jardi M, Balerdi B, Almenar A., Felez J.* Obtención y caracterización funcional de Anticuerpos Monoclonales (AMo) contra el Factor Tisular (TF). **Congrès de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Lopez-Pedreria Ch, Almenar A, Azqueta C, Velasco F, Torres A., Felez J.* La línea endotelial humana ECV304 expresa Factor Tisular (TF). **Congrès de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Almenar A, Altieri DC, Miles LA, Felez J, Bertran J, Monte E., Garcia J.* Expresión del antígeno CD34 en la línea endotelial humana ECV304. **Congrès de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Martin-Satue M, Rubio N, Felez J., Blanco J.* Expresión del receptor de la Urokinasa In Vitro. **Congrès de la AEHH, Pamplona, 1993.**
- *Inglés-Esteve J, Azqueta C, Felez J., Garcia J.* The Human Endothelial Cell Line ECV304 Expresses CD34. **Congress Experimental Hematology, Rotterdam, 1993.**

- *Almenar A, Altieri DC, Miles LA., Felez J.* Apical Polarization of ICAM-1 on Cytokine Activated Endothelial. **Congrès de la ASH, St.Louis, 1993**

- *Muñoz-Canoves P, Talarico D, Teesalu T, Blasi F.* Role of uPA on Muscle Differentiation and Development. **Congrès de la Associació Italiana de Malalties Neuromusculars. Roma, 1993.**

- *Sierra J, Grañena A, Garcia J, Valls A, Carreras E, Rovira M, Martínez E, Canals C, Merino A, Algara M, Urbano A, Marín P, Rozman C.* "Autologous Bone marrow transplantation for acute leukemia: results in 90 consecutive patients." **19th Annual Meeting of the EBMT 1993.**

- *Canals C, Picón M, Sanchez T, Torrico C, Amill B, Tugues D, Sierra J, Grañena A, Badell I, Brunet S, Sureda A, Domingo A, Olive T, Ortega JJ, García J.* "Autologous Bone Marrow Transplantation (ABMT) for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Role of Bone Marrow Purging". **Fourth International Symposium on Bone Marrow Purging and Processing 1993.**

- *Badell I, Argilés B, Rosell L, Pardo N, Vela E, Garcia J, Canals C, Ayats R, Cubells J, Domingo A.* "Tratamiento de acondicionamiento con Busulfán + Melfalán en el auto-trasplante de médula ósea en la leucemia aguda mieloblástica en el niño". **XXXV Reunión Nacional de la AEHH.1993.**

- *Olivé T, Ortega J, Español T, Canals C, Garcia J, Diaz de Heredia C, Bastida P.* "Trasplante de Médula Osea en Inmunodeficiencia Severa Combinada (IDSC)". **XXXV Reunión Nacional de la AEHH. 1993.**

- *Olivé T, Diaz de Heredia C, Giralt J, Bastida P, Canals C, Garcia J.* "Comparación entre el trasplante de médula ósea alogénico y autólogo en LAL en niños". **XXXV Reunión Nacional de la AEHH. 1993.**

- *Sureda A, Martínez E, Amill B, Dalmases C, Brunet S, Tugues D, Inglés-Esteve J, Sardá P, Domingo-Albós A, García J.* Peripheral blood hematopoietic progenitors mobilization in multiple myeloma. **European Bone Marrow Transplantation. Garmisch-Partenkirchen. Alemania. Enero. 1993.**

- *Sierra J, Grañena A, García J, Valls A, Carreras E, Rovira M, Martínez E, Canals C, Merino A, Algara M, Urbano-Ispizua, Marín P, Rozman C.* Results in 90 consecutive patients. **European Bone Marrow Transplantation. Garmisch-Partenkirchen. Alemania. Enero. 1993.**

- *Miralles A, Martínez E, Sacristán JC, García J.* Embryo cryopreservation in a Straw Thermal Stabilizer. Cryo 93. Society for Cryobiology. **30th Annual Meeting. Atlanta, Georgia. Julio 1993.**

- *Martínez E, Sureda A, Martino E, Sánchez JA, Amill B, Altés A, Brunet S, Dalmases C, Tugues D, Valls A, Domingo-Albós A, García J.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. **3rd International Symposium on Peripheral Blood Stem Cell Autografts. Bordeaux. France. October 1993.**

- *García J, Tugues D, Miralles A, Pétriz J, Martínez E, Amat L, Badell I.* Valoración de progenitores hematopoyéticos en sangre de cordón umbilical. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Pamplona. Octubre. 1993.**

- *Sureda A, Brunet S, Martínez E, Amill B, Dalmases C, López R, Sánchez JA, Tugues D, Valls A, García J, Domingo-Albós A.* Trasplante Autólogo de precursores hematopoyéticos circulantes en sangre periférica en pacientes con mieloma múltiple. **XXXV Reunión nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Pamplona. Octubre 1993.**

- *Tugues D, Miralles A, Pétriz J, Martínez E, Badell I, García J.* Flow cytometric analysis and biological aspects of human cord blood cells. **Third Meeting of the Iberian Society of Cytometry. Workshop session: Clinical Cytometry: Evolution of cytometry applications in Haematology. Porto, Portugal. Noviembre 1993.**

- *Amill B, Tugues D, Solá C, Dalmases C, Sánchez JA, Pétriz J, Martínez E, García J.* Valoración de los precursores hematopoyéticos (PH) obtenidos mediante leucoaféresis. **Third Meeting of the Iberian Society of Cytometry. Porto, Portugal. Noviembre 1993.**

- *Miralles A.* Bancos de semen: Objetivos generales. Mesa redonda: Contracepción irreversible y acogida de la demanda. **Sociedad Catalana de Contracepción y Fertilidad. Barcelona. Noviembre 1993.**

- *Martínez E.* Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de sangre periférica. **Reunión Nacional de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Barcelona. Junio 1993.**

- *Sureda A, Tugues D, Inglés-Esteve J, Sardá P, Domingo-Albós A, García J.* **European Bone Marrow Transplantation. Garmisch-Partenkirchen, Germany. 1993.**

- *Sureda A, Algara M, Kadar E, Bigas A, Inglés-Esteve J, Jaume M, Lacruz M, Valls A, García J.* Modification of radiation-induced death by a single dose of human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in D6B2F1 mice. **European Bone Marrow Transplantation. Garmisch-Partenkirchen, Germany. 1993.**

- *Sureda A, Valls A, Kadar E, Algara M, Inglés-Esteve J, Bigas A, Jaume M, Lacruz M, Rutllant M.L., Tobajas L.M., García J.* A single dose of granulocyte colony-stimulating factor protects B6D2F1 mice from radiation induced death. **Stem Cell Club. Viena, Austria. 1993.**

- *Sureda A, Valls A, Kadar E, Algara M, Inglés-Esteve J, Bigas A, Jaume M, Lacruz M, Tobajas LM, García J.* A single dose of granulocyte colony stimulation factor modifies radiation induced death in B6D2F1 mice. **22nd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. Rotterdam. The Netherlands 1993.**

- Sureda A, Valls A, Kadar A, Algara M, Inglés-Esteve J, Jaume M, Lacruz M, Tobajas LM, García J. La administración del factor estimulante de crecimiento de colonias granulomonocíticas en dosis única modifica la muerte inducida por irradiación en ratones B6D2F1. **V Congreso. Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**
- Tugues D, Zanuy S, Petriz J, Blazquez M, García J. Triploidy induction in *dicentrarchus labrax* L. **XVI Congress of the International Society for Analytical Cytology. Colorado Springs. 1993.**
- Tugues D, Lerma E, Petriz J, García J. Ploidy and sequence of malignity in smooth muscle tumours. **XVI Congress of the International Society for Analytical Cytology. Colorado Springs. 1993.**
- Petriz J, Tugues D, García J. FS and SS parameters use and its relevance in FCM related to aneuploidy detection. **XVI Congress of the International Society for Analytical Cytology. Colorado Springs. 1993.**
- Tugues D, Petriz J, Alonso MC, Píera JC, Pujol J, Lerma E, Elizondo J, García J. Aplicación de la citometría de flujo en el estudio del ADN en muestras oncológicas. **V Congreso Nacional de la ASEICA. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**
- Sureda A, Kadar E, Inglés-Esteve J, García J. Analysis of granulocyte colony stimulating factor receptor expression on human cell lines and murine cells by means of a purified mAb. **5th International Conference on human leukocyte differentiation antigens. Boston USA. 1993.**
- Inglés-Esteve J, Azqueta C, Félez J, Kadar E, Amill B, and García J. CD34 Domain mapping. **5th International Conference on human leukocyte differentiation antigens. Boston USA. 1993.**
- Cubells J, Martí F, Pardo N, Rueda F, Illa J, Peiró M. "Inmunoterapia adyuvante con Interleukina-2 post-ATMO en Neuroblastoma". **II Reunión Nacional de Pediatría Oncológica y Hematología. S'Agaró (Girona), 1993.**
- Martí F, Pétriz J, Peiró M, Amill B, Bertrán E, Tugues D, Sánchez T, Rueda F, García J. "Functional and phenotype comparative study between Natural Killer and Interleukin-2-Activated Killer cytotoxicities from elutriation samples". **22nd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. Rotterdam, The Netherlands, 1993.**
- Amill B, Tugues D, Solá C, Dalmases C, Sanchez J.A, Pétriz J, Martínez E, y García-López J. Valoración de los precursores hematopoyéticos obtenidos mediante leucoaféresis. **III Reunión Ibérica de Citometría. Oporto, 15-18 Nov. 1993.**
- Fornas O, Mato ME, Tugues D, Viader M, Pétriz J, Oliver B, Bartomeus F, Tresserras P, Pons C, Webb SM, "Estudis preliminars de marcadors de proliferació cel.lular en adenomas hipofisaris". **IV Congrés de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició i XI Jornades d'Endocrinologia Experimental. Sitges, 26-27 de març. 1993.**

- Fornas O, Mato ME, Tugues D, Viader M, Pétriz J, Oliver B, Bartomeus F, Tresserres P, Maties-Guiu X, y Webb S.M. "Estudios preliminares de marcadores de proliferación en adenomas hipofisarios". **XXXVI Reunión de la Sociedad Española de Endocrinología, Sevilla, 25-29 mayo, 1993.**

- Tugues D, Pétriz J, Alonso MC, Piera JM, Pujol J, Lerma E, Elizondo J, García-López J. "Aplicación de la Citometría de Flujo en el estudio del ADN en muestras oncológicas". **V Congreso de la Asociación Española de Investigación sobre el Cáncer. Las Palmas de Gran Canaria, Septiembre, 1993.**

- Tugues D, Lee SJ, Oliva E, Pétriz J, Peiró G, Lerma E, García-López J. "DNA content by flow and image cytometry from 36 digestive tract stromal tumors". **Third Meeting Iberian Society of Cytometry. Porto, 15-18 Nov. 1993.**

- Tugues D, Miralles A, Pétriz J, Martínez E, Badell I, García-López J. "Flow Cytometric analysis and biological aspects of human cord blood cells. **Third Meeting Iberian Society of Cytometry. Porto, 15-18 Nov. 1993.**

- Pétriz J, Tugues D, Bertrán J, Limón A, Portal I, Rueda F, García-López J. "Sensitivity drugs resistance assays". **Third Meeting Iberian Society of Cytometry. Porto, 15-18 Nov. 1993.**

- Tugues-Piqué D. "Significació de la determinació del DNA i Ploidia en els Tumors de Mama mitjançant Citometria de Flux". **III Seminario sobre cáncer de mama. Biología tumoral. Sociedad Española de Serología y Patología Mamaria. Hosp. Arnau de Vilanova, Lleida, 15 Diciembre, 1993.**

- Peinado MA. "Factors genètics de valor pronòstic en el carcinoma colorectal". **Societat Catalana de Biologia. Barcelona 1993.**

- García-Ramírez M. Factors pronòstic en el carcinoma de mama. **Societat Catalana de Biologia. Barcelona Març 1993.**

- Lloveras B, Sierra A. Factors pronòstics en el carcinoma de mama. **Societat Catalana de Biologia. Març. Barcelona. 1993.**

- Peinado MA, Lonov Y, Malkhosyan S, Velázquez A, Perucho M, Ubiquitous microdeletions in a subset of colorectal cancers. **ASBMB/DBC-Annual meeting. ASBMB/DBCACS. San Diego, California. USA. 1993.**

- Perucho M, Peinado MA, Lonov Y, Malkhosyan S, Velazquez A, Shibata D, Mutaciones somáticas ubicuas en secuencias genómicas repetidas simples revelan un nuevo mecanismo molecular de tumorigénesis. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**

- Vinyals A, Peinado MA, González-Garrigues M, Fabra A, Introducción de p53-wt humano en líneas celulares de adenocarcinoma de mama y colon humano. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. Septiembre. 1993.**

- Fabra A. Bases biológicas de la organoespecificidad de las metástasis. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. Septiembre. 1993.**

- Sierra A, Ferrer I, López Barcons LA, Fabra A. Bases celulares de la organoespecificidad de metástasis cerebrales de adenocarcinoma de mama humano. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. Septiembre. 1993.**

- Llorens A, Vinyals A, Fabra A, Regulación diferencial del crecimiento y de la invasión en variantes con distinto potencial metastásico del adenocarcinoma murino de mama MXT. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**

- García-Ramírez M, Sierra A, Lloveras B, Moreno A, Fabra A. Expresión de oncogenes en relación con la incidencia de metástasis axilares en el adenocarcinoma de mama. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**

- Sierra A, García Ramírez M, Lloveras B, Moreno D, Moreno A, Fabra A, Implicaciones de bcl-2 en la progresión metastásica del adenocarcinoma de mama. **V Congreso de la Aseica. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**

- Sierra S, Fabra A, Ferrer I, Contribución de los astrocitos en la organoespecificidad de las metástasis cerebrales. **XIX Congreso Español de Inmunología. Las Palmas de Gran Canaria. 1993.**

- Perucho M, Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A, Shibata D. Somatic mutations in cancer: Ubiquitous deletions in microsatellite sequences define a molecular pathway for colon cancer. **23rd Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. Barcelona. 1993.**

- Velazquez A, Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Perucho M, Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences in gastrointestinal tumors. **23rd Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society. Barcelona. 1993.**

- Peinado MA, Velazquez A, Wilson L, Perucho M, Determination of genomic instability in cancer cells by DNA fingerprinting. Workshop on Genomic Fingerprinting. **Fundación Juan March. Madrid. 1993.**

- Perucho M, Ionov Y, Malkhosyan S, Velazquez A, Peinado MA, Caseres S, Shibata D. A new mechanism for sporadic and hereditary colorectal cancer revealed by AP-PCR DNA fingerprinting. Workshop on Genomic Fingerprinting. **Fundación Juan March. Madrid. 1993.**

- Bonfil D, Fabra A, Vinyals A, Gonzalez-Garrigues M, Llorens A, Lloveras B, Stimulation of angiogenesis as an explanation of matrigel enhanced tumorigenicity. **Eighty-Fourth Annual Meeting AACR. Orlando. USA 1993.**

- Capella G, Perucho M, Schaeffer J, Peinado MA, Mork G, Berkowitz RS. Somatic Mutations in oncogenes and Tumor Suppressor Genes: The Molecular Basis of Gynaecological Oncology. **VIII International Meeting of Gynaecological Oncology. Institut Dexeus. Barcelona. 1993.**

- Marcoval J, Moreno A, Escribá JM, García-Ramírez M. & Peyrí J. Angiogénesis en el melanoma maligno. Comparación entre melanomas en estadios I y II. **XIX Reunión Nacional. Grupo Español de Dermatopatología. Madrid. 1993.**

- *Marcoval J, Moreno A, Escribá JM, García-Ramírez M. & Peyrí J.* Angiogenesis in cutaneous malignant melanoma. Comparison between estimation and vascular quantification. **Annual Meeting, American Society of Dermatopathology, USA 1993.**
- *Peinado MA.* Alteración genética i càncer colorectal. **Servei d'Endocrinologia i Nutrició, HSCSP, Barcelona. 1993.**
- *Peinado MA.* Detecció i caracterització d'alteracions genètiques en tumors mitjançant DNA fingerprinting. **Servei de Cirurgia Digestiva, HSCSP, Barcelona. 1993.**
- *Peinado MA.* Bases moleculars de la seqüència adenoma-carcinoma en el càncer colorectal. **Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques. Barcelona. 1993.**
- *Peinado MA.* Detecció de mutacions puntuals als oncògens per SSCP. Aspectes generals i d'investigació bàsica en càncer de mama. Grup multidisciplinari per a l'estudi del càncer de mama. **Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona. Desembre 1993.**
- *Fabra A.* Progressió tumoral i Metàstasis. **Fac. Veterinària, Fac. Ciències, Dep. Bioquímica i Biologia Molecular. UAB. Barcelona. 1993.**
- *Fabra A.* "Cascadas Proteolíticas en la invasión y metástasis". **Fundamentos Biológicos de la Salud. Fac. Medicina. Barcelona. Març 1993.**
- *Peinado MA, Fabra A.* Noves vies de tractament del Càncer. **3er curs, sobre Informació Sanitària. Les noves Fronteres de la Medicina. Col·legi Periodistes Barcelona. Novembre 1993.**
- *García-Ramírez M, Sierra A, Lloveras B, Moreno D, Moreno A, Fabra A.* Expresión de oncogenes (EGF-r, C-erbB-2) en relación con la incidencia de metástasis axilares en el adenocarcinoma de mama. **Reunión de la Comisión de Mama de la Ciudad Sanitaria de Bellvitge. Nov. 1993.**
- *García-Ramírez M, Sierra A, Llovera B, Moreno D, Fabra A.* Expresión de oncogenes (EGF-r, C-erbB-2) en relación con la incidencia de metástasis axilares en la adenocarcinoma de mama. **Departament d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar. Barcelona. Spain. 1993.**
- *Sierra, A., García, M., Lloveras, B., Moreno, D., Gabra, A.* Bcl-2 and c-Myc expression in breast cancer. **Comissió Mama CSUB. Barcelona. Spain. 1993.**
- *García, M., Lloveras, B., Moreno, D., Fabra, A.* Bcl-2 expression in breast carcinoma. **Departament d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar. Barcelona. Spain. 1993.**
- *Lloveras, B.* Virus i càncer de cèrvix uterí.; Citologia. **Soc. Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia. Barcelona. Spain. 1993.**
- *Lloveras, B.* Noves Tècniques d'Anatomia Patològica aplicades a la Citologia. **II Curs de Citopatologia de l'Universitat Rovira i Virgili. Barcelona. Spain. 1993.**
- *Lloveras, B.* Patologia del ronyó i de la glàndula adrenal. **II Curs de Citopatologia de l' Universitat Rovira i Virgili. Barcelona. Spain. 1993**

- *Soria JM, Tirado I, Fontcuberta J, Estivill X, Sala N.* Identificación de cuatro nuevas mutaciones en el gen de la proteína C asociadas a déficit tipo I de esta proteína. **XI Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. La Coruña. Abril. 1993.**
- *Bosch A, Guimerà J, Ravella A, Volpini V, Estivill X.* NF1. I: Development of a nex CA-repeat map of human chromosome 21. **4^é Reunion Internationale sur le chromosome 21. Paris. 1993.**
- *Lázaro C, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Estivill X.* NF1 I: Intragenic microsatellite hemizygosity and deletions in Neurofibromatosis type 1 families. **NNFF Internacional Consortium on Gene Cloning and Gen Function for NF1 and NF2, Ann Arbor. Abril 1993.**
- *Casals T, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Estivill X.* Prenatal diagnosis of cystic Fibrosis in the spanish population. **18th European Cystic Fibrosis Conference. Madrid. Spain. 1993.**
- *Nunes V, Casals T, Giménez J, Cobos N, Antiñolo G, Chillón M, Estivill X.* A new common spanish Cystic Fibrosis mutation: 3601-111G-C. Clinical features. **18th Cystic Fibrosis Conference. Madrid. Maig 1993.**
- *Chillón M, Giménez J, Casals T, Nunes V, Estivill X.* SSCP-Analysis in Spanish Cystic Fibrosis population. **18th European Cystic Fibrosis Conference. Madrid. Maig 1993.**
- *Palacio AM, Morral N, Casals T, Nunes V, Audrezet M.P., Ramos M.D, Fèrec C, Estivill X.* Identification of mutations in the CFTR gene by DGGE haplotype association. **18th European Cystic Fibrosis Conference. Madrid. Maig 1993.**
- *Palacio A.M, Morral N, Casals T, Nunes V, Audrezet M.P, Ramos M.D, Fèrec C, Estivill X.* Screening of Spanish CF mutations by DGGE. Association between mutations and microsatellites haplotype. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Bosch A, Nunes V, Guimerà J, Patterson D, Estivill X.* Development of a nex CA/GT repeat map of human chromosome 21. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Chillón M, Giménez J, Casals T, Nunes V, Estivill X.* Analysis of the spanish cystic fibrosis population by single strand conformation polymorphism (SSCP). **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Soria JM, Fontcuberta J, Estivill X, Sala N.* The use of SSCP's in the analysis of the protein C gene: identification of two new mutations and analysis of the Asp214 polymorphism. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Lázaro C, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Estivill X.* Hemizygosity and deletions at AAAT and CA-repeats within the NF1 gene. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- *Volpini V, Matilla T, Genís D, Rosell J, Estivill X.* Genetic counselling in autosomal dominant cerebral ataxia. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Kruyer H, Volpini V, Estivill X.* Microsatellites and carrier detection in Duchenne and Becker muscular dystrophy. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Matilla T, Corral J, Palacio A, Rosell J, Volpini V, Estivill X.* Molecular analysis of spanish spinal muscular atrophy (SMA) families. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Matilla T, Corral J, Gabau E, Volpini V, Estivill X.* Microsatellite markers in presymptomatic diagnosis of MEN2A in a spanish family. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Milà M, Glover G, Kruyer H, Carbonell P, Castellví S, Volpini V, Estivill X.* Tracing the FMR1 CGG expansion by southern and PCR analysis in fragile-x families. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Sánchez A, Milà M, Carbonell P, Kruyer H, Rosell J, Govea N, Ballesta F, Estivill X.* Clinical assessment in the fragile X syndrome. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Glover G, Milà M, Carbonell P, Kruyer H, López I, Gabarrón J, Sánchez A, Ballesta F, Volpini V, Estivill X.* Molecular genetic study of 43 spanish fragile-X families with probes StB12-3. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Fuentes J.J, Volpini V, Banchs I, Milà M, Estivill X.* Microsatellite markers in paternity analysis. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Rosell, J, Matilla A, Kruyer H, Silvestre E, Gevea N, Granada I, Margarita E, Buesa E, Estivill X.* Molecular and cytogenetic diagnosis in a case of ambiguous genitalia. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**
- *Morral N, Casals T, Giménez J, Nunes V, Estivill X.* A 50 KB Deletion Involving two separate stretches of DNA in the CFTR gene. **18th European Cystic Fibrosis Conference. Madrid. Maig 1993.**
- *Estivill X.* Spectrum of mutations in the cystic fibrosis gene. **18th European Cystic Fibrosis Conference. Madrid. Maig 1993.**
- *Matilla T, Bosch A, Estivill X.* Fluorescence in situ hybridization mapping of small DNA clones containing ca-repeats. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Macek Jr M, Macek M, Morral N, Vavrová V, Ferák V, Kadasi L, Kayserová H, Reis A, Varon R, Estivill X, Sperling R, Cutting GR. Differences in the prevalence of 42 cystic fibrosis mutations in Czech and Slovak patients ethnic and historical analysis. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Govea N, Pedrola D, Cázaro C, Rosell J, Sánchez A, Volpini V, Ballesta F, Estivill X. Clinical and molecular studies in neurofibromatosis type-1. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Rosell J, Mila M, Govea N, Sánchez A, Cruz O, Vela E, Ballesta F, Estivill X. Fanconi Anemia: report in 7 new cases. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Carrió C, Soler A, Margarit E, Costa D, Sánchez A, Estivill X, Farguell T, Puerto B, Fortuny A. De novo markers in prenatal diagnosis. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Costa D, Margarit E, Soler A, Carrió A, Salami C, Estivill X, Borrell A, Puerto B, Cararach J, Fortuny A. Karyotyping from fetal blood study of 100 pregnancies. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Margarit E, Costa D, Carrió A, Soler A, Balmes I, Sánchez A, Estivill X, Borrell A, Cararach J, Fortuny A. Unbalanced translocation 7q:4q in a fetus with holoprosencephaly. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Soler A, Carrió A, Costa D, Margarit E, Balmes I, Salami C, Estivill X, Cararach J, Farguell T, Serés A, Borrell A, Puerto B, Fortuny A. Thirteen years of cytogenetic prenatal diagnosis. **25th Annual Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona. Maig 1993.**

- Soria JM, Fontcuberta J, Brito D, Estivill X, Sala N. The use of SSCP's in the analysis of protein C gene: Identification of 6 different mutations in protein C deficient spanish families. **XIVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, New York, Juliol, 1993.**

- Soria JM, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N. Acceptor splice site mutation in the invariant AG of intron E of the protein C gene of a Type I protein C deficient family. **XVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. New York, Juliol, 1993.**

- Estivill X. Tracing the origin of cystic fibrosis mutations. **Cursos de Verano, Antropología y Genética, El Escorial, Agost 1993.**

- Sala N, Soria J.M, Borrell M, Navarro G, Fontcuberta J, Estivill X. Estudio de la mutación causante del déficit cualitativo de PC en tres familias. **XXXV Congreso Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Pamplona, Octubre, 1993.**

- *Soria J.M, Tirado I, Fontcuberta J, Estivill X, Sala N.* Heterogeneidad molecular del déficit de proteína C en España: Identificación de 22 mutaciones en 21 familias. **XXXV Congreso Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Pamplona, Octubre, 1993.**

- *Bosch A, Guimerà J, Wiemann S, Ansorge W, Patterson D, Estivill X.* Improvement of the CA-repeat map of Human Chromosome 21. **43rd Annual Meeting New Orleans, Louisiana (USA), Octubre, 1993.**

- *Lázaro C, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Estivill X.* Use of five microsatellite markers in neurofibromatosis type 1; deletions and indirect genetic analysis. **43rd Annual Meeting New Orleans, Louisiana (USA), Octubre, 1993.**

- *Mirando M, Kruyer H, Volpini V, Estivill X.* Molecular genetic analysis of Duchenne and Becker muscular dystrophy (B/BMD) in the Spanish population. **43rd Annual Meeting New Orleans, Louisiana, Octubre, 1993.**

- *Castellví-Bel S, Kruyer H, Banchs I, Milà M, Estivill X.* Non-radioactive PCR of the GGG repeat of the Fragile-x gene. **43rd Annual Meeting New Orleans, Louisiana, Octubre, 1993.**

- *Kruyer H, Milà M, Glover G, Castellví-Bel S, Carbonell P, Volpini V, Estivill X.* Monozygotic twins discordant for the Fragile X syndrome (FXS). **43rd Annual Meeting New Orleans, Louisiana, Octubre, 1993.**

- *Bosch A, Guimerà J, Estivill X.* Improving the genetic map of human chromosome 21. **II Eurogem Meeting Cork (Irlanda), Octubre, 1993.**

- *Banchs I, Puig A, Volpini V, Estivill X.* Study of markers located on chromosome 12. **II Eurogem meeting Cork (Irlanda), Octubre 1993.**

- *Bosch A, Pritchard M, Guimerà J, Fuentes JJ, Estivill X.* Genètica molecular de la Síndrome de Down. **Jornades Internacionals sobre la Síndrome de Down, Barcelona, Octubre, 1993.**

- *Ravella A, Lázaro C, Gaona A, Volpini V, Estivill X.* Mosaïcismo germinal en una familia de NF1. **Jornadas Internacionales de Dermatología, Barcelona, Octubre, 1993.**

- *Estivill X.* Localización de genes y diagnóstico de enfermedades hereditarias. **Perspectivas Actuales de la Genética Humana, Fundación Areces, Madrid, Octubre, 1993.**

- *Estivill X, Morral N, Banchs MI, Bosch A, Guimerà J, Puig A, Llevadot R.* Microsatellite markers: tracers of gene mutations and evolution. Workshop on Genomic Fingerprinting. **Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, Madrid, Octubre, 1993.**

- *Lázaro C, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Estivill X.* Análisis genético y molecular de las neurofibromatosis de tipo 1 y 2. **XLV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona, Diciembre, 1993.**

- *Matilla A, Corral J, Rosell J, Volpini V, Estivill X.* Análisis molecular de CMT1A en familias españolas, mediante las técnicas de PCR y FISH. **XLV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Diciembre, 1993.**

- *Matilla A, Volpini V, Genis D, Corral J, Estivill X.* Análisis presintomático de ataxia espinocerebelosa tipo I (ADACA1) en una gran familia española. **XLV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Diciembre, 1993.**

- *Volpini V, Matilla A, Genis D, Corral J, Estivill X.* Análisis genético-molecular de 18 familias españolas con atrofia muscular espinal proximal. **XLV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona, Diciembre, 1993.**

**VI- SEMINARIS ORGANITZATS PER L'IRO /
SEMINARIOS ORGANIZADOS POR EL IRO 1993**

- Adela Miralles. (Dept. CTC-IRO)
“Banco de esperma para pacientes neoplásicos”
- O. de la Calle (Dept. Immunologia Hosp. Sant Pau)
“El complejo mayor de histocompatibilidad”
- A. Valls (Dept. Radioterapia, Hosp. Esperanza)
“Radiologia de l'Irradiació corporal total”. I y II.
- J. Inglés (Dept. CTC-IRO)
“Transducció de senyal”
- J. Bueren (CIEMAT. Madrid)
“Transferencia genética a Progenitores Hemopoyéticos”
- A. Limon. (Dep. CTC-IRO)
“Estudio de la regulación del gen “Ald” en E. Coli”
- J. Bertran (Dept. CTC-IRO)
“Expressió i clonatge del rBAT”
- A. Aventin (Dept. Hematologia HSCSP)
“Citogenética en malalties hematològiques”
- S. Brunet (Dept. Hematologia HSCSP)
“Quimerisme en el Trasplantament de Moll d'os”
- Carles Ciutat (Dept. Bioquímica Fac.Farmacia Univ.Barcelona)
“DHF: Moduladors de la Resistencia al Metrotexate”
- Senen Vilaró (Dept. Bioquímica & Unitat de Biologia Cel.lular Univ.Barcelona)
“Aplicacions Biomédiques de l'espectroscopia de RMN”
- Jaume Raventos (Unitat Recerca Biomédica H. Materno-Infantil Vall d'Hebró)
“Base Moleculars de la regulació de la funció testicular”
- Salvador Aliño (Dept. Farmacologia.Fac. Medicina Univ.Barcelona)
“Estrategias en inmunofarmacología antitumoral mediante liposomas”
- Elisabeth Rosell (Dept. Bioinvestigació. Lab. Merck)
“Utilització de vectors tipus fag per l'obtenció d'anticossos monoclonals”
- Isidre Ferrer (Dept. Anatomia Patològica.H.Princeps d'Espanya)
“Mort natural induïda durant el desenvolupament”

- Atanasio Pandiella (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY, USA/Univ.Las Palmas de Gran Canaria)

“Factores de crecimiento transmembranales”

- Miryam Fabre (Institut Municipal d'Investigació Mèdica. IMIM)

“Efecto del TPA en células epiteliales humanas de cáncer de colon: Implicación de las isoformas de PKC”

- Hideyuki Saya (Neurooncology Dpt. MD Anderson Cancer Center, Houston, USA)

“The roles of neurofibromatosis genes in genesis of brain tumors”

- John Welsh (California Institute of Biological Research, La Jolla, California, USA)

“RNA fingerprinting using Arbitrarily Primed PCR”

- Morral, N (Dept. Genètica Molecular - IRO)

“Microsatel·lits al gen de la fibrosi quística: associació d'haplotips amb mutacions i evolució de la mutació AF508”

- Bertranpetit, J (Fac. Biologia. Barcelona)

“Variació genètica en l'espai: mapes de síntesi. L'ur interpretació”

- Lázaro, C (Dept. Genètica Molecular - IRO)

“Nous al·lels, hemizigosi i delecions en un “Alu Repeat” dins el gen de la NF1”

- Casademont, J (Servei Medicina Interna. Hospital Clínic)

“Genoma Mitocondrial i Malaltia”

- Puig, S (Servei Dermatologia. Hospital Clínic)

“Correlación clínica histopatológica y genética del melanoma maligno y del Síndrome del Nevus Displásico”

- Soria, J.M (Dept. Genètica Molecular - IRO)

“Splicing” mRNA: Proceso y mutaciones que lo afectan.

- Bosch, A. Banchs, I (Dept. Genètica Molecular - IRO)

“Eurogem. Cromosomes 21 i 12”

- Roig, M. (Ciutat Sanitària de la Vall d'Hebron)

Distrofina: Inmunohistoquímica y “Western-Blot”

- Matilla, T (Dept. Genètica Molecular - IRO)

“Hibridació “In situ” amb fluorescència aplicada al mapatge genètic i a l'anàlisi d'aberracions citogenètiques”

- Genis, D (Hospital de Girona “Dr. Josep Trueta”)

“Ataxies i paraplegies hereditaries. “Familia MO”.

- Gasparini, P (Lab. Genètica Molecular. San Giovanni Rotondo)
“Genètica de la Hemocromatosis”
- Parra, J (Hospital Santa Creu i Sant Pau)
“Técnicas invasivas en obstetricia”
- Estivill, X (Dept. Genètica Molecular - IRO)
“Fibrosis Quística: correlació genotip/fenotip”
- Oliva R, Adroer R (Fac. Medicina. Universitat Barcelona)
“Estat actual, recerca i perspectives de futur en la malaltia d’Alzheimer”
- Guardino, X (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo-INSHT)
“Seguretat en els laboratoris de recerca”
- Pujades, S (Dep. d’Hematologia Biològica. Hospital Clínic de Barcelona)
“Biologia Molecular de les α -Talassemies”
- Berg, LP (Charter Molecular Genetics Laboratory. Thrombosis Research Institut)
“Molecular genetic analysis of thrombophilia”
- Peinado, M.A (Dept. Càncer i Metàstasi - IRO)
“Bacteris, elefants i neoplasmes”
- Chillón, M (Dep. Genètica Molecular - IRO)
“Avances en Fibrosis Quística: Terapia génica y otras consideraciones
- Volpini, V (Dep. Genètica Molecular - IRO)
“Reaccions nuclears”
- Pritchard, M (Dept. Genètica Molecular - IRO)
“The cloning and identification of the fragile X mutation”
- Aguadé, M (Dept. Genètica.Fac. de Biologia. Universitat Barcelona)
“Variabilitat Genètica i Recombinació”

VII-PUBLICACIONES / PUBLICACIONES

1990

Ramsay M, Wainwright BJ, Farral M, Estivill X, Sutherland H, Ho F, Davies R, Halford S, Tata F, Wicking C, Lench N, Bauer I, Ferec C, Farndon P, Fruyer H, Stanier P, Williamson R, Scambler PJ. A new polymorphic locus, D7S411, isolated by cloning from preparative pulse field gels is close to the mutation causing cystic fibrosis. **Genomics** 1990, 6:39-47.

Gasparini P, Pignatti PF, Novelli G, Dallapiccola B, Nunes V, Casals T, Estivill X, Fernández E, Balassopoulou A, Loukopoulos D, Lavinha J, Simova L, Komel R. Mutation analysis in cystic fibrosis. **N Engl J Med** 1990, 27:17-20.

Gasparini P, Novelli G, Estivill X, Oliverie D, Ruzzo A, Nunes V, Borgo G, Mastella G, Antonelli M, Williamson R, Pignatti PF, Dallapiccola B. The genotype of a new linked DNA marker, MP6d-9 in related to the clinical course of cystic fibrosis. **J Med Genet** 1990, 27:17-20.

Nunes V, Ramsay M, Casals T, Chillón M, Lench N, Schwartz M, Estivill X. SclI restriction fragment length polymorphism at the D7S23 locus (probe KM.19), closely linked to cystic fibrosis. **Nucleic Acids Res** 1990, 18:1318.

Casals T, Nunes V, Estivill X. A polymorphic DNA probe from chromosome 7 (7q22). **Nucleic Acids Res** 1990, 18:1318.

Nunes V, Chillón M, Lench N, Ramsay M, Estivill X. PCR detection of the pKM.19/SclI RFLP (D7S23), a marker closely linked to the cystic fibrosis mutation. **Nucleic Acids Res** 1990, 18:4957.

Ferrari M, Antonelli M, Bellini F, Borgo G, Castiglione O, Curcio L, Dallapiccola B, Devoto M, Estivill X, Gasparini P, Giunta A, Marianelli L, Mastella G, Novelli G, Pignatti PF, Romano L, Romeo G, Seia M, Williamson R. Genetic difference in cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency -an Italian collaborative study. **Hum Genet** 1990, 84:435-438.

Novelli G, Sangiuolo F, Dallapiccola B, Gasparini P, Savoia A, Pignatti PF, Fernández E, Benítez J, Casals T, Nunes V, Maña P, Estivill X. F508 gene deletion and prenatal diagnosis of cystic fibrosis in Italian and Spanish families. **Prenat Diagn** 1990, 10:413-416.

Chillón M, Nunes V, Casals T, Giménez FJ, Fernández E, Benítez J, Estivill X. Distribution of the F508 mutation in 194 Spanish cystic fibrosis families. **Hum Genet** 1990, 85:396-397.

Kere J, Savilahti E, Norio R, Estivill X, Chappelle de la A. Cystic fibrosis mutation F508 in Finland: other mutations predominate. **Hum Genet** 1990, 85:413-397.

Varios autores. EWGCFG. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and its associated haplotype. **Hum Genet** 1990, 85:436-445.

Bosch A, Kruyer H, Morral N, Nunes V, Gaona A, Casals T, Estivill X. Isolation and characterization of cDNA clones for the CFTR gene. **Am J Hum Genet** 1990, 47:A108.

Casals T, Nunes V, Mañá P, Chillón M, Lázaro C, Vázquez C, Estivill X. Cystic fibrosis in the Basque Country: European origin of the F508 mutation. **Am J Hum Genet** 1990, 47:A129.

Morral N, Bosch A, Gaona A, Chillón M, Nunes V, Estivill X. Identification and analysis of three GT dinucleotide repeats flanking exon 9 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. **Am J Hum Genet** 1990, 47:A229.

Nunes V, Casals T, Chillón M, Mañá P, Lázaro C, Estivill X. Cystic fibrosis in Spain: allelic heterogeneity and genetic analysis. **Am J Hum Genet** 1990, 47:A231.

Casals T, Nunes V, Estivill X. Worldwide survey of the F508 mutation-Report from the Cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium. The cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium. **Am J Hum Genet** 1990, 47:354-359.

Caplen N, Wainwright B, Estivill X, Williamson R, Scambler P. Attempts to create a full length cDNA for CFTR. **Pediatric pulmonology** 1990, S5:187.

Casals T, Nunes V, Mañá P, Lázaro C, Estivill X. Prenatal diagnosis and genetic screening of cystic fibrosis in Spain. **Pediatric pulmonology** 1990, S5:200.

Nunes V, Casals T, Chillón M, Mañá P, Gaona A, Lázaro C, Estivill X. Haplotype distribution of the F508 mutation in Spain. **Pediatric pulmonology** 1990; S5:204-205.

Gasparini P, Cappello N, Dallapiccola B, Devoto M, Estivill X, Ferrari M, Leoni G, Novelli G, Piazza A, Pignatti PF, Romeo G, Rosatelli C, Savoia A, Seia M, Williamson R. Regional distribution of cystic fibrosis linked DNA haplotypes in Italy, A collaborative study. **Gene Geography** 1990, 4:53-64.

Estivill X. Molecular approaches to clone the cystic fibrosis gene. **El Proyecto Genoma Humano. Monografies del Consell Valencià de Cultura**. València, 1990, 71.

Estivill X. Genética reserva y enfermedades hereditarias. **El Proyecto Genoma Humano. Monografies del Consell Valencià de Cultura**. València, 1990, 190-191.

Casals T, Nunes V, Giménez J, Parra J, Estivill X. Diagnóstico prenatal de fibrosis quística en familias españolas utilizando marcadores de DNA: nuestra experiencia 1987-1989. **An Esp Ped** 1990, 32:287-292.

Chillón M, Casals T, Giménez FJ, Badía H, Morral N, Bosch A, Nunes V, Estivill X. Aplicación del método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) al análisis genético de la fibrosis quística. **Med Clin (Barc)** 1990, 94:444-447.

Estivill X, Nunes V, Gallano P. La genética molecular en la investigación y en el diagnóstico de la patología humana. **Med Clin (Barc)** 1990, 94:541-547.

Estivill X, Casals T, Morral N, Chillón M, Giménez FJ, Badía H, Nunes V. Utilización de la genética molecular en el estudio de enfermedades hereditarias: **Patología de la fibrosis quística. Fundación Areces** 1990: 109-127.

Casals T, Nunes V, Giménez FJ, Badía H, Bosch A, Chillón M, Morral N, Gallano P, Estivill X. Fibrosis quística: Detección de portadores en población española utilizando RFLPs. **Prog Diagn Prenat** 1990, 2:189-195.

García J. Eliminación "ex Vivo" de las células leucémicas de la médula ósea para su aplicación en autotrasplantes. **Autotrasplante de Médula Osea. Ed Doyma** 1990.

Rutllant MLI, García J. Aspectos criobiológicos y tratamiento "ex vivo" de la M.O. **Rev. Cancer** 1990.

García J, Miralles A. La criobiología: una nueva ciencia. **Med clín.** 1990, 94(2):65-68.

Majo J, Doncel A, López A, Pardo N, Vancells M, García J, Miralles A. Resección en bloque y/o injertos criopreservados de cadáver con quimioterapia pre y postoperatoria en tumores óseos malignos de extremidades. **Revista ortopédica y traumatológica** 1990, 34IB(5):532-537.

Berenson RJ, Bensinger WI, Hill R, Andrews RG, García J, Kalamasz DF, Still BJ, Buckner CD, Berstein ID, Thomas ED. Stem Cell Selection-Clinical experience. **Bone Marrow Purging and Processing** 1990, 403-413.

García J. Criopreservación de sangre periférica y médula ósea. **Enciclopedia Hematológica Iberoamericana** 1990, 52(V).

Rueda F, Remacha A, Martí F, Piñol G, Soler J, Guañabens C, Gimferrer E. Different lymphocyte activity in patients with Polycythemia Vera versus Secondary Polycythemia and healthy blood donors. **Acta Hematologica** 1990, 83:31-34.

Piñol G, Martí F, Rueda F, Puig LI. Efecto del minoxidil sobre la síntesis de ADN en cultivos de fibroblastos procedentes de piel sana o de queloides. **Med.Cut.I.L.A.** 1990, 12(2):47-51.

Rueda F, Piñol G, Martí F, Pujol-Moix N. Expresión genética de factores de crecimiento celular en células mononucleadas de síndromes mieloproliferativos. **Biol. Clín. Hematol.** 1990, 12(2):47-51.

Esquiues J, Fabretti G, Matias-Guiu X, Brisigotti M, Tugues D. Hyalinizing Trabercular Adenoma of the Tyroid. A Clinicopathologic and Flow Cytometric of Four Cases. **Applied Pathology** 1990.

Ayats R, Sardá P, Gilabert R, García J, Ramón I, Martínez E, Rutllant M.LI. Cultivo de progenitores hemopoyéticos en autotrasplante de médula ósea. **Oncología** 1990; 14:78, 54-64.

Bossart E, Spengler BA, Casals D, Biedler JL. Increase of proteins S-100 and calbindin in human neuroblastoma cells treated with differentiation agens. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 1990; 31:78.

Bucana CD, Fabra A, Sánchez R, Fidler IJ. Immunogold Identification of tumor-associated macrophages in situ. **J. Histochem Cytochem** 1990.

Canals C, Martí JM, Martínez E, Sierra J, Gilabert R, Punti C, Brunet S, Torras A, Ayats R, Valls A, Grañena A, Andrés I, García J. Hematological recovery after autologous Bone Marrow Transplantation in acute leukemia: **Prognostic factors in Autologous Bone Marrow Transplantation.** Ed. by KA Dicke, JO Armitage, MS Dicke-Evinger. **The University of Nebraska Press** 1990; 123-134.

Casals D, Spengler BA, Bossart E, Cordon-Cardo C, Ross RA and Biedler JL. Differential gene expression in retinoic acid (RA)-induced, multidrug-resistant human neuroblastoma cells. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 1990; 31:356.

Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Bocia J, Casals D, Bertino JR and Malamed MR. Expression of the Multidrug Resistance gene product (P-gp) in human normal and tumor tissues. **J Histochem Cytochem** 1990; vol.38 (9):1277-1287.

Elcano J, Martinez JM, Fontcuberta J, Grau E, Félez J, Rusalleda J. Hemorragia intracraneal en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante con acenocumarol. **Medicina Clínica** 1990; 94: 201.

Falkon L, Chanquía C, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Liberación de activadores tipo UK mediante la oclusión venosa. **Sangre** 1990; 35, supl.2: 135.

Falkon L, Sala N, Gari M, Fontcuberta J. Alteraciones del sistema fibrinolítico: transitorias o permanentes ?. **Sangre** 1990; 35, supl. 2:135.

Félez J. Biochemical aspects of the pathogenesis of venous thrombosis. **Acta Chirurg Scand** 1990; 556:9-17.

Félez J, Chanquia C, Miles LA, Plow EF. Binding of Tissue Plasminogen Activator to Human Monocytes and Monocytoid Cells. **Fibrinolysis** 1990; 4:222.

Félez J, Miles LA, Plescia J, Plow EF. Regulation of plasminogen receptors on human monocytes and monocytoid cell. **J.Cell Biology** 1990; 111: 1673.

García J, Punti C, Amill B, Gilabert R, Tugues D. Eliminación "ex vivo" de las células tumorales de la médula ósea autóloga para su utilización en autotrasplantes. **Sangre** 1990; supl.3; vol.35.

Martínez E, Vidal P, Gilabert R, Amill B, Ayats R, Sierra J, Brunet S, Pardo N, García J. Bone Marrow Cell Separation with the Fenwall CS3000 Machine. **Autologous Bone Marrow Transplantation.** Ed. by A Dicke, JO Armitage, MJ Dicke-Evinger. **The University of Nebraska Press** 1990; 297-304.

Miles LA, Félez J, Dahlberg C, Plow EF. A Candidate Plasminogen Cell-surface Binding Protein. **Fibrinolysis.** 1990; 4:418.

Nakajima M, Fabra A, Gilmore LB, Welch DR. TGF beta simulates the production of basement membrane degrading enzymes, invasion and lung colonization of rat mammary adenocarcinoma. **Clinical and Experimental Metastasis** 1990; 8:23.

Nakajima M, Morikawa K, Fabra A, Bucana CD, Fidler IJ. Influence of organ environment on the extracellular matrix degradative activity and metastasis of human colon carcinoma cells. **Proceedings of the American Association for Cancer Res** 1990; 31.

Nakajima M, Morikawa K, Fabra A, Bucana CD, Fidler IJ. Influence of organ environment of extracellular matrix degradative activity and metastasis of human colon carcinoma cells. **J Nati Cancer Institute** 1990; 82:24.

Plow EF, Félez J, Miles LA. Plasminogen and Cell Surfaces. **Fibrinolysis** 1990; 4:188.

Punti C, Amill B, Gilabert R, Tugues D, Postius P, Ayats R, Sierra J, Badell I, Grañena A, Brunet S, Ortega J, Valls A, García J. Bone Marrow Purging and transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia: biological and Clinical Features. **Autologous Bone Marrow Transplantation.** Ed. by a Dicke, JO Armitage, MJ Dicke-Evinger. **The University Press** 1990;177-188.

Sala N, Reitsma P, Bertina RM, Soria JM, Fontcuberta J. Identificación de dos deleciones y dos mutaciones puntuales en el gen para la proteína C de 4 pacientes afectos de déficit congénito. **Sangre** 1990; 35, supl.2: 117.

Soria JM, Sala N, Fontcuberta J. Aplicación de la Polymerase Chain Reaction (PCR) a la identificación de un transmisor asintomático de déficit de proteína C. **Sangre** 1990; 35, supl.2: 129.

Soria JM, Sala N, Fontcuberta J. Estudio de un FRLP asociado al gen de la proteína C en seis familias con déficit congénito: comparación entre Southern blotting y PCR. **Sangre** 1990; 35, supl.2: 130.

Verstraete M, Vermylen J, Carreras L, Félez J. Editores. **Trombosis.** Editorial Akadia, Buenos Aires 1990.

Welch DR, Fabra A, Nakajima M. Transforming growth factor beta stimulates mammary adenocarcinoma cell invasion and metastatic potential. **Proc Natl Acad Sci (USA)** 1990; 87:7678.

Felez J, Miles LA, Plescia J, Plow EF. Regulation of plasminogen receptor expression on human monocytes and monocytoid cell lines. **Eur J Hematol** 1990, 111:1673-1683.

1991

Estivill X, Lázaro C, Casals T, Ravella A. Recurrence of a nonsense mutation in the FNI gene causing classical neurofibromatosis 1. **Human Genetics** 1991, 88:185-188.

Estivill X, Casals T, Nunes V. Genetic analysis of cystic fibrosis. **Avd. Exp. Med. Biol.** 1991, 290:31-38.

Estivill X, Nunes V. Amplificación del DNA y aplicaciones en Medicina. **Med. Clin.** 1991, 96:341-349.

Morral N, Nunes V, Casals T, Estivill X. CA/GT microsatellite alleles within the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene are not generated by unequal crossingover. **Genomics** 1991, 10:692-698.

Gasparini P, Nunes V, Dognini M, Estivill X. High conservation of sequence involved in cystic fibrosis mutations in five mammalian species. **Genomics** 1991, 10:1070-1072.

Bosch A, Kruyer H, Nunes V, Estivill X. MspI restriction fragment length polymorphism near exon 10 of cystic fibrosis (CFTR) gene. **Nucleic Acids Research** 1991, 19:1719.

Nunes V, Casals T, Gaona A, Chillón M, Maña P, Cutting G, Estivill X. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis by simultaneous analysis of two different mutations. **Prenatal Diagnosis** 1991, 11:671-672.

Gasparini P, Nunes V, Savoia A, Dognini M, Morral N, Gaona A, Nonizzato A, Chillón M, Sanguolo F, Novelli G, Dallapiccola B, Pignatti PF, Estivill X. The search for cystic fibrosis mutations in Southern Europe by direct sequencing: identification of two variants, and intronic sequences. **Genomics** 1991, 10:193-200.

Nunes V, Gasparini P, Novelli G, Balassopoulou A, Gaona A, Bonizzato A, Pignatti PF, Dallapiccola B, Loikopoulos D, Casals T, Estivill X. Analysis of 14 cystic fibrosis mutations in five South European populations. **Human Genetics** 1991, 87:737-738.

Estivill X, Morral N, Casal T, Nunes V. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis by multiplex PCR of mutation and microsatellite alleles. **Lancet** 1991, 338:458.

Gasparini P, Dognini M, Bonizzato A, Pignatti PF, Morral N, Estivill X. A tetranucleotide repeat polymorphism in the CFTR gene. **Human Genetics** 1991, 86:625.

Casals T, Nunes V, Dognini M, Bonizzato A, Pignatti PF, Morral N, Estivill X. Mutation and linkage disequilibrium analysis in genetic counseling of Spanish cystic fibrosis families. **Journal of Medical Genetics** 1991, 28:771-776.

Chillón M, Nunes V, Estivill X. SSCP-polymorphism in intron 12 of CFTR gene recognized by Bell. **Nucleic Acids Research** 1991, 19:6343.

Estivill X, Lázaro C, Casals T, Ravell A. Recurrence of a nonsense mutation in the NF1 gene causing classical neurofibromatosis type 1. **Human Genetics** 1991, 88:185-188.

Tsui Lag-Chee, Estivill X. Identification of disease genes on the basis of chromosomal localization. **Genome analysis** 1991, 31:1-36.

Estivill X, Casals T, Morral N, Chillón M, Bosch A, Nunes V. La genética molecular en la investigación y el diagnóstico: patología molecular de la fibrosis quística. **Monografías Dr. Antonio Esteve** 1991, 90-99.

Estivill X. Molecular genetics of cystic fibrosis. **Annales Nestlé** 1991, 49:23-37.

Estivill X. Nueva genética en la práctica médica. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1153-1155.

Estivill X. Bases moleculares de la herencia. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 115-1163.

Estivill X. Herencia y enfermedad. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1171-1185.

Estivill X, Nunes V. Principios del análisis genético. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1185-1200.

Estivill X. Patología hereditaria y anomalías cromosómicas. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1200-1212.

Estivill X. DNA y enfermedades neoplásica. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1213-1228.

Estivill X. Mapa del genoma humano. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1213-1228.

Estivill X. Consejo genético y diagnóstico. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1242-1249.

Estivill X. Genética y tratamiento. **Medicina Interna. Farreras-Rozman (ed Doyma)** 1991, 1242-1249.

Sala M. Assays for proteins C and S. In: **Protein C Pathway. Springer-Verlag Ibérica Ed.** 1991, 93-110.

Rueda F, Piñol G, Martí F, Pujol-Moix N. Abnormal levels of platelet-specific proteins and mitogenic activity in myeloproliferative disease. **Acta Hematologica** 1991, 85:12-15.

García J, Martínez E, Canals C, Dalmases C, Sánchez JA, Miralles A, Sardà P, Ayats R, Ramón I. Bone Marrow Fractionation and Cryopreservation: II. Factors influencing Hematological Reconstitution after Autologous Transplantation. **Bone Marrow Transplantation** 1991, 7(2):559.

García J, Martínez E, Puntí C, Canals C. Fraccionamiento Criopreservación y tratamiento "ex vivo" de la médula ósea para autotrasplante. **Iberica Actualidad Tecnológica** 1991, 335:486-389.

Canals C, Martí FM, Martínez E, Sierra J, Gilabert R, Puntí C, Brunet S, Torras A, Ayats R, Valls A, Grañana A, Andrés L, García J. "Hematological recovery after autologous bone marrow transplantation in acute leukemia: prognostic factors". **Autologous Bone Marrow Transplantation. Dicke ed.** 1991, 123-134.

Miralles A, Martínez E, Pujol N, García A, García J. Shock térmico en oocitos murinos. **Clin. Invest. Gin. Obst.** 1991, 18(2):40-44.

García J, Martínez E, Dalmases C, Sánchez JA, Miralles A, Sardà P, Ayats R, Ramón I. Bone Marrow Fractionation and Cryopreservation: I. Analysis of 100 complete Processes. **Bone Marrow Transplantation** 1991 7(2):549-550.

Berenson RJ, Bensinger WI, García J, Thomas ED. Engraftment after infusion of CD34* marrow cells in patients with cancer and neuroblastoma. **Blood** 1991 77(8):1717-1722.

Martí F, Miralles A, Amill B, Peiró M, Piñol G, García J, Rueda F. Optimización de la metodología de criopreservación de células LAK. **Sangre** 1991, 36(2):91.

García J, Martínez E, Canals C, Dalmases C, Sánchez JA, Miralles A, Sardá P, Ayats R, Ramón I. Bone marrow fractionation and cryopreservation: I) Analysis of 100 complete processes. **Cryobiology** 1991 28(6):559-560.

García J, Martínez E, Canals C, Dalmases C, Sánchez JA, Miralles A, Sardá P, Ayats R, Ramón I. Bone Marrow fractionation and cryopreservation: II) Factors influencing hematological reconstitution after autologous transplantation. **Cryobiology** 1991. 28(6):560.

Martí F, Rueda F, Puig L. El receptor soluble de la interleucina-2 en dermatología. **Med.Cut.Ib.Lat.Amer.** 1991, 19(1):62-68.

Martí F, Peiró M, Rueda F. El tratamiento inmunoterápico con células TIL en dermatología. **PIEL** 1991, 8(2):105-109.

Lerma E, Tugues D. Utilidad de la Citometría de Flujo en el estudio de los Tumores Sincrónicos de Colon. **Patología** 1991, 24:313-316.

Viader M, Mato E, Puig-Domingo M, Tugues D, Webb SM. Flow Cytometry of the Rat Harderian Gland; Preliminary Studies. Porphyrin Metabolism. **Behavioral and Endocrine Effects**. Ed. S.M., Webb M, Puig-Domingo RA, Hofman RF. Reiter. Springer Verlag 1991.

García J. In vitro Cell Proliferation Studies on Asta-Z 7654 (AZ). Treated Bone Marrow (BM): Preliminary Results. **Proceedings of the fifth International Symposium. Autologous Bone Marrow Transplantation 1991**. 5:135-139.

Punti C, Amill B, Gilabert R, Tugues D. Bone Marrow Purging and Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia: Biological and Clinical Features. **Proceedings of the fifth International Symposium. Autologous Bone Marrow Transplantation 1991**. 5:177-187.

Viader M, Mato E, Puig-Domingo M, Tugues D, Webb SM. Flow Cytometry of the rat Harderian gland: Preliminary Studies. **Endocrinología** 1991, 38(10).

Viader M, Tugues D, Mato E, Puig-Domingo M, Webb SM. Characterization using flow cytometry of rat pineal cell populations in early postnatal life; comparison of "in vivo" and "in vitro" results. **Advances in pineal Research**: 6. Andrew Foldes & Ressel J. Ruter eds. John Libbey and Co Ltd. pp 23-26 1991.

Rutllant M.Ll, Artigas A. Ed., Transtornos de la Coagulación. **Serie Avances en Cuidados Intensivos**. Edit. MCR, Barcelona, 1991, 1-124.

Rutllant M.Ll., Fisiopatología de la lesión microvascular y trombosis. Trastornos de la coagulación. Ed. Rutllant Ll., Artigas A. **Serie Avances en Cuidados Intensivos**. Edit. MCR, Barcelona, 1991, 35-43.

Rutllant M.Ll. Ed. Memòria d'Investigació - Memoria de Investigación - **Scientific Report**, 1991. Institut de Recerca Oncològica (IRO), Barcelona, 1991, 1-115.

Rutllant M.Ll. Ed. Video. Institut de Recerca Oncològica - IRO, Barcelona, 1991, 28 min.

Félez J., Chanquía CJ., Levin E.G., Miles L.A., Plow E.F. Binding of tissue plasminogen activator to human monocytes and monocytoid cells. **Blood** 1991; 78: 2318-2327.

Miles LA., Dahlberg C., Plescia J., Félez J., Kato K., Plow EF. The role of cell-surface lysines in plasminogen binding cells: Isolation of a candidate plasminogen receptor. **Biochemistry** 1991; 30:1682-1692.

Plow EF., Félez J., Miles LA. Cellular regulation of fibrinolysis. **Thromb and Haemost** 1991; 66:32-36.

Félez J. Nuevas perspectivas terapéuticas. Serie: **Avances en cuidados intensivos**. Ed. Rutllant M.Ll., Artigas A. Edit. MCR, Barcelona, 1991, 113-124.

Félez J. Bioquímica y función de los activadores del plasminógeno. **Enciclopedia Hematológica Iberoamericana**. E. López-Borrascas A., Salamanca, Universidad de Salamanca, 1991.

Félez J., Miles LA., Chanquía CJ., Hickey DM., Dahlberg CM., Plow EF. Interaction of fibrinolytic components, plasminogen and tissue plasminogen activator (tPA), with monocytoid cells. **Thromb and Haemost** 1991; 65:878.

Plow EF, Félez J, Miles LA. Cellular regulation of fibrinolysis. **Thromb and Haemost** 1991; 65:820.

Félez J. Factor tisular: el receptor iniciador de la coagulación. **Sangre** 1991; 36 Suppl. 3:10-14.

Fornells J., Grau E., Montserrat S., Muñoz CR., López M., Fontcuberta J., Félez J. "Bleeding Diathesis Associated With β -Lactam Antibiotics". **Eur J. Haematol**, 1991 45:272.

Rubio N. Receptores celulares de los componentes de la fibrinolisis. **Sangre** 1991; 36 Suppl. 3:15-22.

Fábregas P, Blanco J., Rubio N., Francis LM., Félez J. Activación del plasminógeno por el tPA sobre la superficie celular. **Sangre** 1991; 36, Suppl. 2:34, 92.

Félez J., Miles LA., Chanquía CJ., Hickey DM., Dahlberg CM., Plow EF. Interacción del plasminógeno y del activador tisular del plasminógeno (tPA) con células monocitoides. **Sangre** 1991; 36 Suppl. 2:130.

Francis LM., Fábregas P., Casanovas X., Rayce JP., Warckzakowski LA., Félez J. Obtención de anticuerpos monoclonales contra el plasminógeno humano. **Sangre** 1991; 36-Suppl. 2:131.

Price JE., Dugherty T., Fabra A. Binding to extracellular proteins and endothelial cells by metastatic variants of a human a breast carcinoma cell line, MDA-MA-435. **Proceedings AACR**, 1991, vol 32, 362.

Fabra A., Nakajima M., Henmann JL., Bucona CD., Killion J., Fidler IJ. Interferon β inhibits gelatinase production by metastatic human colon carcinoma cells. **Proceedings AACR**, 1991, vol 32, 400.

Gohji K., Nakajima M., Fabra A., Killion J., Von Eschenbach A., Fidler IJ. Regulation of Metalloproteinase production in metastatic human renal cell carcinoma cells by factors secreted by organ-specific fibroblasts. **Proceedings AACR**, 1991, vol. 32, 401.

Borrell M., Sala N., Castellarnau C.de., López S., Garí M., Fontcuberta J. Antiphospholipid antibodies inhibit anticoagulant activity of activated protein C on human cultured endothelial cells. **Thromb. Haemostas.** 1991, 65 (6):1254.

Soria JM., Fontcuberta J., Estivill X., Sala N. Análisis genético y molecular del déficit congénito de proteína C en familias españolas utilizando SSCP's. **Sangre** 1991, 36 (supl.2):34.

Ibañez I., Fontcuberta J., Estivill X., Sala N. Análisis del FRLP MspI neutro asociado al gen de la proteína C en 21 familias con déficit de PC. **Sangre** 1991, 36 (supl.2):125.

Sala N., Poort SR., Bertina RM., Soria JM., Fontcuberta J., Reitsma PH. Identification of two deletions and four point mutations in the protein C gene of six unrelated Spanish patients with hereditary protein C deficiency. **Thromb. Haemostas.** 1991, 65 (6):1197.

Soria JM., Sala N., Navarro G., Muñoz GR., Fontcuberta J. Study of a neutral MspI DNA polymorphism asociated to the protein C gene i seven Spanish families with hereditary protein C deficiency. **Thromb. Haemostas** 1991, 65 (6):1197.

1992

Casals T, Vázquez C, Lázaro C, Girbau E, Giménez FJ, Estivill X. Cystic fibrosis in the Basque Country: High frequency of mutation F508 in patients of Basque origin. **American Journal Human Genetics** 1992, 339:119-120.

Lázaro C, Ravella A, Casals T, Volpini V, Estivill X. Prenatal diagnosis of sporadic neurofibromatosis 1. **Lancet** 1992, 339:119-120.

Morral N, Girbau E, Zielensli J, Nunes V, Casals T, Tsui TC, Estivill X. Dinucleotide (CA/GT) repeat polymorphism in intron 17B of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. **Human Genetics** 1992, 88:356.

Nunes V, Bonizzato A, Gaona A, Dognini M, Chillón M, Casals T, Pignatti PF, Novelli G, Estivill X, Gasparini P. A frameshift mutation (2869insG) in the second transmembrane domain of the CFTR gene identification, regional distribution, and clinical picture. **American Journal Human Genetics** 1992, 50:1140-1142.

Estivill X. Genética médica y análisis del genoma humano: patología molecular y diagnóstico de enfermedades. **JANO** 1992, 43:61-65.

Chillón M, Palacio A, Nunes V, Casals T, Giménez FJ, Estivill X. Identification of a frameshift mutation (1609delCA) in exon 10 of the CFTR gene in seven Spanish cystic fibrosis patients. **Human Mutation** 1992, 1:75-76.

Morral N, Estivill X. Multiplex PCR amplification of three microsatellites within the CFTR gene. **Genomics** 1992, 13:1362-1364.

Chumakov I, Rigault P, ..., Bosch A, Estivill X, et al. Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. **Nature** 1992, 359:380-386.

Estivill X. Genética Humana: Impacto diagnóstico y preventivo de la nueva genética en Medicina. **Medicina Clínica** 1992, 99:265-272.

Lázaro C, Estivill X. Mutation analysis of genetic diseases by asymmetric-PCR SSCP and ethidium bromide staining: application to NF1 and CF. **Molecular and Cellular Probes** 1992, 6:357-359.

Soria JM, Ibañez I, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N. Aplicación del polimorfismo MI, reconocido por el enzima MspI, al estudio del déficit congénito de proteína C. **Medicina Clínica** 1992, 99:649-652.

Osborne L, Santis G, ..., Estivill X, et al. Incidence and expression of the N1303K mutation of the cystic fibrosis (CFTR) gene. **Human Genetics** 1992, 98:653-658.

Soria JM, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N. Protein C deficiency: Identification of a novel two-base pair insertion and two point mutations in exon 7 of the protein C gene in Spanish families. **Human Mutation** 1992, 1:428-431.

Chillón M, Palacio A, Nunes V, Estivill X. A rare DNA variant in exon 15 of the Cystic Fibrosis (CFTR) gene. **Human Genetics** 1992, 90:474.

Nunes V, Casals T, Gaona A, Antiñolo G, Ferrer-Calvete J, Pérez Frías J, Tardío E, Molano J, Estivill X. Cystic Fibrosis patients with mutation 1949del84 in exon 13 of CFTR gene have a similar clinical severity as F508 homozygotes. **Human Mutation** 1992, 5:375-379.

Tripoli A, Bertina RM, Conard J, Pabinger I, Sala N, Mannucci PM. Multicenter evaluation of three commercial methods for measuring protein S antigen. **Thrombosis and Haemostasis** 1992, 68:149-154.

Borrell M, Sala N, Castellarnau de C, López S, Garí M, Fontcuberta J. Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor V a by activated protein C on human endothelial cells. **Thrombosis and Haemostasis** 1992, 68:268-27.

Viader M, Malo E, Tugues D, Capella G, Puig Domingo M, Webb SM. Síntesis de somatostatina por la glándula pineal de rata. **Endocrinología** 1992, 39(1).

Marco V, Carrasco MA, García Hernandez F, Bendteen B, Suralles Ll, Tugues D. Immunohistochemistry of KI-67 and PCNA/CYCLIN in breast carcinoma. Histopathological correlation. **Modern Pathology** 1992, 5(1).

Bensingler WI, Berenson RJ, Andrews RG, Buckner CD, Spitzer G, García J, Berstein ID, Hansen JA. Engraftment after Infusion of CD34 Enriched Marrow Cells. **Internacional Journal of Cell Cloning** 1992, 10:176-178.

Martínez E, Sureda A, Dalmases C, Sánchez JA, Tugues D, Ramón I, Gilabert R, Domingo A, García J. Preliminary results in peripheral blood stem cell (PSBC) collection. **International Journal of Cell Cloning** 1992, 10(1):202.

Canals C, Puntí C, Picón M, Amill B, Tugues D, Sanchez T, Badell I, Pardo N, Ortega J, Vivancos P, García J. Immunomagnetic purging in autologous bone marrow transplantation: experience in fourteen patients. **Advances in Bone Marrow Purging and Processing**, Wilwy-Liss, Inc. 1992, 289-296.

Bigas A, Amill B, Canals C, Tugues D, García J. CD34 positive cell selection by immunomagnetic techniques. **Advances in Bone Marrow Purging and Processing**, Wilwy-Liss, Inc. 1992, 545-551.

García J, Madoz P, Martínez E. Criopreservación de Médula Osea, hematias y plaquetas. **Enciclopedia Ibero Americana de Hematología**. Ed. López Borrasca 1992.

Canals C, Puntí C, Picón M, Amill B, Tugues D, Sánchez T, Badell I, Pardo N, Ortega J, Vivancos P, García J. Immunomagnetic purging in autologous bone marrow transplantation: Experience in fourteen patients. **Prog. Clin Biol. Res.** 1992, 377:289-296.

Sureda A, Canals C, Badell I, Nomdedeu J, Llàcer M, Brunet S, Sierra J, Grañena A, Cubells J, Domingo-Albós A, García J. GM-CSF administration enhances granulocytic recovery in purged autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. **Prog Clin. Biol. Res** 1992, 377:315-320.

García J, Puntí C, Canals C, et al. Bone marrow purging in autologous bone marrow transplantation for ALL. Biological and clinical features. **Journal of Hematotherapy** 1992.

Bigas A, Amill B, Canals C, Tugues D, García J. CD34 positive cell selection by immunomagnetic techniques. **Prog. Clin. Biol. Res** 1992, 337:545-551.

Miralles A, García J. Bancos de semen: utilización en el paciente oncológico. **Enfermería y cáncer**. Ediciones DOYMA S.A. 1992, 24:164-167.

Martínez E, Sureda A, Dalmases C, Sánchez JA, Amill B, Tugues D, Ramón I, Gilabert R, Domingo A, García J. Preliminary results in peripheral blood stem cell collection. **International journal of cell cloning** 1992, 10(1):202.

Bigas A, Berenson RJ, Kalamasz D, Bensinger WI, Ramon I, Tugues D, Amill B, Pardo N, Grañena A, García J. Positive Stem cell selection: preliminary "in vitro" and clinical studies. **Transplantology** 1992, 3(2):44-50.

Bigas A, Amill B, Inglés-Esteve J, Tugues D, García J. Bone marrow CD34+ cell selection by immunomagnetic beads: flow cytometry and clonogenic culture results. **Experimental Hematology** 1992, 20, 6.

Bigas A, Amill B, Caansl C, Tugues D, García J. CD34+ positive cell selection by immunomagnetic techniques. **Prog. Clin. Biol. Res.** 1992, 545-551.

Sureda A, Brunet S, López J, Pardo N, Soler J, García J, et al. High-Dose Chemotherapy with bone marrow rescue for treatment of Hodgkin disease. **Leukemia and Lymphoma** 1992, 7:29-31.

Sierra J, Badell I, Grañena A, García J, et al. Autologous hemopoietic reconstitution after fetal liver infusion in patients with bone marrow failures: consequence or coincidence?. **Bone Marrow Transplantation** 1992, 9:235-239.

Bensinger WI, Berenson RJ, Andrews RG, Buckner CD, Spitzer G, García J, et al. Engraftment after infusion of CD34 enriched marrow cells. **International Journal of Cell Cloning** 1992, 10(1):176-178.

Martí F, Miralles A, Peiró M, Amill B, Dalmases C, Sánchez JA, Piñol G, Rueda F, García J. Efecto de la criopreservación en las actividades Natural killer and Lymphokine Activated Killer. **Sangre** 1992,37(4):68.

Sala N., Félez J., Martín S., Grau E., Fontcuberta J., Falkon L., Borrell M. "Fibrinolytic abnormalities: a Spanish multicenter study (EBT.I) on 443 patients with venous thromboembolic disease". **Thromb Res**, 1992, 66:455-458.

Félez J. "Physiological regulation of blood coagulation and fibrinolysis" In:**Proceedings 6th. European Congress of Intensive Care Medicine**, Edt. by A.Artigas, Barcelona, 1992, 377-78.

Besalduch Vidal J., Félez J., Rutllant M.LL., de Salas JM. Receptores celulares de la coagulación y la fibrinólisis. Monografía. **Editorial Sangre**, Zaragoza, 1992.

Félez J. "Editorial: Fibrinólisis celular". **Biol. Clin. Hematol.**, 1992, 14:53-56.

Félez J., Almenar A., Jardí M., Fàbregas P. "Fibrinólisis celular". **Sangre**, 1992, 37, 3, 84-7.

Félez J. "Plasminogen activation on cell surface". **Proceedings XXII International of the Siset, Parma, Italy, 1992, 109-128.**

Félez J. "Plasminogen activation on cell surfaces". **Thromb Res**, 1992.

Félez J., Miles LA., Fàbregas P., Chanquía CJ., Plow EF. "Plasminogen and tissue-type human plasminogen activator share a common binding site on cell surfaces". **Thromb Res**, 1992.

Jardí M., Fàbregas P., Rubio N., Blanco J., Félez J. "Characterization of monoclonal antibodies against tissue type human plasminogen activator". **Thromb Res**, 1992.

Fàbregas P., Félez J., Miles LA., Plow EF., Lijnen HR. "Plasminogen bound to its cell receptor is rapidly activated by tissue type plasminogen activator". **Thromb Res**, 1992.

Félez J., Miles LA., Plow EF., Fàbregas P., Lijnen HR. "Receptor occupancy by plasminogen enhances its activation by tPA". **J.Cell Biol.**, 1992, 119, Suppl. 1, 76:A-44.

Félez J., Fàbregas P., Almenar A., Bigas A., Inglès-Esteve J. "Distinta expresión de receptores de la fibrinolisis en células leucémicas". **Sangre**, 1992, 37, Supl. 4, 51:A-154.

Félez J., Fàbregas P., Jardí M., Miles LA., Plow EF., Lijnen HR. "La unión del plasminógeno a su receptor aumenta su activación por el tPA". **Sangre**, 1992, 37, Supl. 4, 52:A-159.

Jardí M., Fàbregas P., Rubio N., Blanco J., Marrugat R., Félez J. "Caracterización funcional de anticuerpos monoclonales (AMo) contra el activador tisular del plasminógeno (tPA)". **Sangre**, 1992, 37, Supl.4, 143:A-494.

Rubio N., Fàbregas P., Félez J., Blanco J. "PAI-1: Expresión y marcaje in vitro". **Sangre**, 1992, 37, Supl.4, 143: A-495.

1993

Felez J. Pericellular Proteolysis and Tumor Invasion. **Rev Iberam Tromb Hemost** 1993, 6:9-10.

Lopez Ch, Almenar A, Velasco F, Torres A, Felez J. The Human Endothelial Cell Line ECV304 Expresses Tissue Factor. **Thromb Haemost** 1993, 69:1172-A2256.

Jardi M, Ingles-Esteve J, Fabregas P, Felez J. Different Expression of Urokinase Receptors (uPAR) among Leukemic Cells. **Thromb Haemost** 1993, 69:608-A231.

Felez J, Miles LA, Plow EF, Fabregas P, Lijnen HR. Receptor Occupancy by Plasminogen Enhances Its Activation by tPA. **Thromb Haemost** 1993, 69:1232-A2459.

Felez J. Localization of Fibrinolytic Components on Vascular Cells. **Fibrinolysis** 1993, 7, Supl. 1:13-14.

Felez J, Fabregas P, Jardi M. Pericellular Proteolysis and Tumor Invasion. In: **Fibrinolytic Inhibitors Cellular, Biological and Clinical Aspects**, edited by Aznar J, Estelles A, Gilabert J. Valencia, Garsi, 1993, p. 100-122.

Felez J, Chanquia CJ, Fabregas P, Plow EF, Miles LA. Competition between Plasminogen and tPA for Cellular Binding Sites. **Blood** 1993, 82:2433-2441.

Felez J. Plasminogen Activation on Cell Surfaces. **Thromb Res** 1993, 70,Suplt.1:S3-AL06.

Felez J, Miles LA, Fabregas P, Chanquia CJ, Plow EF. Plasminogen and Tissue-Type Human Plasminogen Activator Share a Common Binding Site on Cell Surfaces. **Thromb Res** 1993, 70,Suplt.1:S75-AC145.

Jardi M, Fabregas P, Rubio N, Blanco J, Felez J. Functional Characterization of Monoclonal Antibodies against Tissue Type Human Plasminogen Activator. **Thromb Res** 1993, 70,Suplt.1:S146-P077.

Fabregas P, Felez J, Miles LA, Plow EF, Lijnen HR. Plasminogen Bound to its Cell Receptor is Rapidly Activated by Tissue Type Plasminogen Activator. **Thromb Res** 1993, 70,Suplt.1:S75-C144.

Jardi M, Ingles-Esteve J, Fabregas P, Azqueta C, Felez J. Urokinase Receptor (uPAR) Expression Among Peripheral Blood Cells and Leukemic Cell Lines. **Tissue Antigens** 1993, 42:363-AM024.

Jardi M, Ingles-Esteve J, Fabregas P, Felez J. Expresión del Receptor de la Urokinasa (uPAR) sobre las Células de Sangre Periférica y sobre Líneas Celulares Leucémicas. **Sangre** 1993, 38, Suppl.4:27-A-71.

Muñoz-Canoves P, Blasi F, Felez J. Expresión de Urokinasa (uPA) en Células Musculares con Capacidad Regenerativa. **Sangre** 1993, 38: Suppl.4:28-A-72.

Lopez-Pedreria Ch, Velasco F, Felez J, Torres A. Estudio de la Expresión de Factor Tisular (TF) en Diferentes Líneas Celulares. **Sangre** 1993, 38:Suppl.4:28-A76.

Fabregas P, Jardi M, Balerdi B, Almenar A, Felez J. Obtención y Caracterización Funcional de Anticuerpos Monoclonales (AMo) contra el Factor Tisular (TF). **Sangre** 1993, 38, Suppl.4:29-A77.

Lopez-Pedreria Ch, Almenar A, Azqueta C, Velasco F, Torres A, Felez J. La Línea Endotelial Humana ECV304 Expresa Factor Tisular (TF). **Sangre** 1993, 38, Suppl.4:29-A78.

Almenar A, Altieri DC, Miles LA, Felez J. Polarización de la Expresión de ICAM-1 hacia la Superficie Apical en el Endotelio Activado por Citoquinas. **Sangre** 1993, 38, Suppl.4:29-A79.

Ingles-Esteve J, Azqueta C, Felez J, Bertran J, Monte E, Garcia J. Expresión del Antígeno CD34 en la Línea Endotelial Humana ECV304. **Sangre** 1993, 38, Suppl.4:40-A116.

Martin-Satue M, Rubio N, Felez J, Blanco J. Expresión del Receptor de la Urokinasa In Vitro. **Sangre** 1993, 38:Suppl.4:90-A297.

Ingles-Esteve J, Azqueta C, Felez J, Garcia J. The Human Endothelial Cell Line ECV304 Expresses CD34. **Exper Hematol** 1993, 21:1143-A491.

Rutllant MLL, Felez J. Special issue on fibrinolysis, Barcelona, **Biología Clínica Hematológica**, 1993.

Muñoz-Canoves P, Felez J. Role of Plasminogen Activators in Muscle Regeneration. In: *Biología Clínica Hematológica*, edited by Rutllant M.Ll, Felez J. , **Biol. Clin. Hematol.**, 1993, p. 163-171.

Rutllant M.Ll, Felez J. Editorial. **Biol Clin Hematol** 1993, 15:97-98.

Almenar A, Altieri DC, Miles LA, Felez J. Apical Polarization of ICAM-1 on Cytokine Activated Endothelial. **Blood** 1993, 82: 278-A1097.

Muñoz-Canoves P, Talarico D, Teesalu T, Blasi F. Role of uPA on Muscle Differentiation and Development. **Muscle and Nerve** 1993, (en prensa).

de Castellarnau C, Rich E, Chanquia C, Vila Ll, Lagunas C, Fontcuberta J, Rutllant M.Ll. Effects of linoleic and oleic acid anilides on prostacyclin synthesis and fibrinolytic profile of human endothelial cells in culture: relevance to the toxic oil syndrome. **Toxicology** 1993, 81, 181-194.

Sala N, Fontcuberta J, Rutllant M.Ll. New biological concepts on coagulation inhibitor. **Intensive Care Med.** 1993, 19, 3-7.

Rutllant M.Ll. Avaluació bioquímica de les Trombosis i l'Hemostasia En. **Bioquímica Clínica** 1993. Editado por F. Gonzalez-Sastre, Edit. Barcelona p. 631-651.

Rutllant M.Ll. Arrieta R, Farjas A, Madoz P, Barbolla L, Hernandez JM, Martin-Vega C, Garcia-Rotllan J. Indicaciones Clínicas y riesgos del plasma fresco congelado. Conferencia de Consenso.

- **Biol.Clin. Hematol.** 1993, 15, 207-211.

- **Med. Clin.** (Barc). 1993, 102, 225-227.

- **Angiologia** 1993, 5, 184-187.

- **An. Esp. Pediatr.** 1993, 39, 4, 335-338.

- **Todo Hospital** 1993, 108, 15-19.

- **Pediatrika** 1993, 13, 9, 321-325.

Altes A, Martinez C, Martino R, Sureda A, Brunet S, Badell I, Cubells J, Domingo A, Rutllant M.Ll, Soler J. Value of Routine Bone Marrow aspirates for surveillance of remission in Acute Leukemia. **Leukemia** 1993, 8, 4, 713-713.

Soler J, Bordes R, Ortuño F, Montagut M, Martorell J, Paul C, Nomdedeu J, Lopez J, Prat J, Rutllant M.Ll. Aggressive natural killer cell leukemia/Lymphoma in two patients with lethal midline granuloma. **British J of Haemat** 1993, 86,659-662.

Canals C, Martí JM, Martínez E, Sierra J, Puntí C, Grañena A, Domingo-Albós A, Cubells J, Brunet S, Badell I, Ayats R, Valls A, García J. Hematological recovery after autologous bone marrow transplantation in acute leukemia: predictive factors. **Journal of Hematotherapy** 1993, Vol.2 (1): 75-85.

Sierra J, Grañena A, Garcia J, Valls A, Carreras E, Rovira M, Martinez E, Canals C, Merino A, Algara M, Urbano A, Marín P, Rozman C. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia: results in 90 consecutive patients. **Bone Marrow Transplantation** 1993, 12:517-523.

Canals C, Picón M, Sanchez T, Torrico C, Amill B, Tugues D, Sierra J, Grañena A, Badell I, Brunet S, Sureda A, Domingo A, Olivé T, Ortega J, García J. Autologous Bone Marrow Transplantation (ABMT) for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Role of Marrow Purging. **Progress in Clinical and Biological Research** 1993, (in press).

Bertran J, Testar X, Zorzano A, Palacín M. A new age for mammalian plasma membrane amino acid transporters. **Cellular Physiology and Biochemistry** 1993, (in press).

Martí F, Miralles A, Peiró A, Amill B, Dalmases C, Piñol G, Rueda F, García J. Differential effect of cryopreservation on natural killer and lymphokine activated killer activities. **Transfusion** 1993, 33:8, 651.

Miralles A, Sacristán JC, Martínez E, García J. Straw Thermal Stabilizer for embryo cryopreservation. **Cryobiology** 1993, (in press).

Puig Ll, García J, Martínez E. Clinical indications and problems of therapeutic haemapheresis. Transfusion Medicine in clinical practice in the year 2000. **Proceedings of the educational course of 4th ISBT Regional (3rd European) Congress**. Edited by U.Rossi WG, Van Aker C, Martin-Vega C, 1993, 61-79.

Miralles A, Martínez E, Sacristán JC, García J. Embryo cryopreservation in a Straw Thermal Stabilizer. **Cryobiology** 1993, 663-664.

Sureda A, Valls A, Kadar E, Algara M, Inglés-Esteve J, Bigas A, Jaume M, Lacruz M, Tobajas LM, Rutllant M, García J. A single dose of granulocyte colony-stimulating factor modifies radiation-induced death in B6D2F1. **Experimental Hematology** 1993, 21: 1605-1607.

Sureda A, Kadar E, Inglés-Esteve J, García J. Analysis of granulocyte colony stimulating factor receptor expression on human cells by means of the purified hG-CSFR M1 monoclonal antibody. **Leucocyte Typing V**. Oxford University Press 1993, (in press).

Greaves MF, Titley I, Colman SM, Bühring H-J, Campos L, Castoldi GL, Garrido F, Gaudernack G, Girand J-P, Inglés-Esteve J, Invernizzi R, Knapp W, Lansdorp PM, Lanza F, Merle-Béral H, Parravicini C, Razak K, Ruiz-Cabello F, Springer TA, van der Schoot CEE, Sutherland DR. Report on the CD34 cluster Workshop. **Leucocyte Typing V**. Oxford University Press 1993, (in press).

Lerma E, Tugues D, Oliva E, García J, Prat J. Smooth muscle tumors (SMT) of the gastrointestinal tract. A clinicopathologic and quantitative of 33 cases. **Virchows Archiv and Histopathology** 1993, (in press).

Tugues D, Piera JM, Germà JR, Alonso C, Ojeda B, Petri J, García J. Significado pronóstico del contenido en ADN en tumores de mama con ganglios negativos determinado mediante citometría de flujo. **Oncología** 1993, (in press).

García J, Tugues D, Miralles A, Pétriz J, Martínez E, Amat L, Badell I. Valoración de progenitores hematopoyéticos en sangre de cordón umbilical. **Sangre** 1993, 38:4, 11.

Sureda A, Brunet S, Martínez E, Amill B, Dalmases C, López R, Sanchez JA, Tugues D, Valls A, García J, Domingo-Albós A. Trasplante Autólogo de precursores hematopoyéticos circulantes en sangre periférica en pacientes con mieloma múltiple. **Sangre** 1993, 38:4, 179.

Martí F, Peiró M, Rueda F. El tratamiento inmunoterápico con células TIL en Dermatología. **Piel** 1993, 8 (2):105-109.

García J, Inglés-Esteve J, Bigas A. Los progenitores hemopoyéticos pluripotenciales. **Bio-reguladores** 1993, 1:27-38.

Peinado MA, Fernández-Renart M, Capellà G, Wilson L, Perucho M. Mutations in the p53 suppressor gene do not correlate with c-K-ras oncogene mutations in colorectal cancer. **International Journal of Oncology** 1993, 2: 123-134.

Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences revela a new mechanism for colonic carcinogenesis. **Nature** 1993, 363: 558-561.

Schaeffer J, Capella G, Peinado MA, Fernandez-Renart M, Perucho M. Comparative analysis of the spectrum of genetic alterations in pancreatic and other carcinomas. **International Journal of Pancreatology** 1993, 14: 75-77.

Velazquez A, Peinado MA, Fernandez-Renart M, Perucho M. Detección, aislamiento y caracterización de secuencias correspondientes a pérdidas y ganancias alélicas en cáncer de colon y recto mediante PCR con "primers" arbitrarios. En: **Avances de la investigación oncológica española**. Ed.: J.C. Lacal; M. Barbacid. Farmaindustria, Madrid 1993, 387-403.

Welsh J, Perucho M, Peinado MA, Ralph D, McClelland M. Fingerprinting of DNA and RNA using arbitrarily primer PCR. En: **PCR II - A Practical Approach**. Eds.: Taylor, G.; McPherson M; Hames D. IRL Press, Oxford, New York 1993.

García-Ramírez M, Subirana JA. Electron Microscopy of compacted DNA-histones complexes. **Biopolymers** 1993, (in press).

García-Ramírez M, Sierra A, Lloveras B, Fabra A. Expresión de oncogenes en relación con la incidencia de metástasis axilares en el adenocarcinoma de mama **Oncología** 1993, nº 7-8.

Sierra A, Rubio N. Theiler's murine encephalomyelitis virus induces necrosis factor in murine astrocyte cell cultures. **Immunology** 1993, 78: 399-404.

Rubio N, Sierra A. Interleukin-6 production by brain tissue and cultured astrocytes infected with Theiler's murine encephalomyelitis. **Glia** 1993, 9: 41-47.

Sierra A, García-Ramírez M, Lloveras B, Fabra A. Implicaciones de Bcl-2 en la progresión metastática del adenocarcinoma de mama. **Oncología** 1993, 16:49.

Price JE, Fabra A, Zhang RD, Radinsky R, Pathak S. Characterization of Variants of a Human Breast Cancer Cell line isolated from metastases in different organs of nude mice. **Int. Journal of Cancer** 1993, (in press).

Gohi K, Nakajima M, Fabra A, Bucana CD, von Eschernbach AC, Tsuruo T, Fidler IJ. Regulation of metalloproteinase production in metastatic renal cell carcinoma by organ specific fibroblasts. **Int. Journal of Cancer** 1993, (in press).

Bonfil RD, Vinyals A, Bustuoabad OD, Lloveras A, Benavide FJ, Gonzalez-Garrigues M, Fabra A. Stimulation of angiogenesis as an explanation of matrigel enhanced tumorigenicity. **Int. Journal of Cancer** 1993, (in press).

Estivill X. Molecular Genetics of Cystics Fibrosis. **Baillière's Clinical Paediatrics** 1993, 1(2):395-413.

Matilla T, Volpini V, Rosell J, Estivill X. Molecular genetics of spinal atrophies (SMA). **Coria F, Cruz-Sánchez F (Eds)** 1993, Madrid, 105-112.

Bosch A, Nunes V, Patterson D, Estivill X. Isolation and characterization of fourteen CA-repeat microsatellites from human chromosome 21. **Genomics** 1993, 18:151-155.

Lázaro C, Gaona A, Xu G, Weiss R, Estivill X. A highly informative CA/GT repeat polymorphism in intron 38 of the human neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. **Human Genetics** 1993, 92:429-430.

Soria JM, Fontcuberta J, Chillón M, Borrell M, Estivill X, Sala N. Acceptor splice site mutation in the invariant AG of intron 5 of the Protein C gene, causing type I protein C deficiency. **Human Genetics** 1993, 92:506-508.

Casals T, Nunes V, Palacio A, Giménez J, Gaona A, Ibáñez N, Morral M, Estivill X. Cystic Fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. **Human Genetics** 1993, 91:66-70.

Nunes V, Chillón M, Dörk T, Tümmler B, Casals T, Estivill X. A new missense mutation (E92K) in the first transmembrane domain of the CFTR gene causes a benign cystic fibrosis phenotype. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:79-80.

Morral N, Nunes V, Casals T, Chillón M, Gimenez J, Bertranpetit J, Estivill X. Microsatellite haplotypes for cystic fibrosis: mutation frameworks and evolutionary tracers. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:1015-1022.

Morral N, Nunes V, Casals T, Cobos N, Asensio O, Dapena J, Estivill X. Uniparental inheritance of microsatellite alleles of the cystic fibrosis gene (CFTR): identification of a 50 kilobase deletion. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:677-681.

Lázaro C, Gaona A, Ravella A, Volpini V, Casals R, Fuentes JJ, Estivill X. Novel alleles, hemizygoty and deletions at an Alu-repeat within the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:725-730.

Chillón M, Casals T, Nunes V, Giménez J, Estivill X. Identification of a 31-bp insertion (386ins31) in exon 20 of the cystic fibrosis (CFTR) gene. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:1317-1318.

Fuentes JJ, Volpini V, Fernández-Toral F, Coto E, Estivill X. Identification of two new missense mutations (K58N and R121Q) in the Norrie disease (ND) gene in two Spanish families. **Human Molecular Genetics** 1993, 10:1953-1955.

- Chillón M, Casals T, Nunes V, Giménez J, Pérez E, Estivill X.* Identification of a new missense mutation (P205S) in the first transmembrane domain of the CFTR gene, associated with a new mild cystic fibrosis phenotype. **Human Molecular Genetics** 1993, 10:1741-1742.
- Ramsay M, Williamson R, Estivill X, ..., Casals T, Nunes V, et al.* Haplotype analysis to determine the position of a mutation among closely linked DNA markers. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:1007-1014.
- Bosch A, Wiemann S, Guimerà J, Ansoorge W, Patterson D, Estivill X.* Two dinucleotide repeat polymorphisms at the 12q22.3 (D21S416 and D21S1235). **Human Molecular Genetics** 1993, 10:1744.
- Matilla T, Volpini V, Genís D, Rosell J, Corral J, Dávalos A, Molins A, Estivill X.* Presymptomatic analysis of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) via the expansion of a CAG repeat in a large pedigree displaying anticipation and parental male bias. **Human Molecular Genetics** 1993, 2:2123-2128.
- Sala N, Fontcuberta J, Rutllant MLI.* New biological concepts on coagulation inhibitors. **Intensive Care Medicine** 1993, 19:S3-7.
- Fuentes JJ, Banchs I, Volpini V, Estivill X.* Genetic variation of microsatellite markers D1S117, D6S89, D11S35, APOC2 and D21S168 in the Spanish population. **International Journal of Legal Medicine** 1993, 105:271-277.
- Estivill X, Bosch A.* Análisis del genoma humano: un mapa continuo del cromosoma 21. **Investigación y Ciencia** 1993, 199:40-41.
- Margall N, Matias-Guiu X, Chillón M, Coll P, Alejo M, Nunes V, Quilez M, Rabella N, Prats G, Prat J.* Detection on Human papillomavirus 16 and 18 DNA in epithelial lesions of the lower genital tract by in situ hybridization and polymerase chain reaction: cervical scrapes are not substituted for biopsies. **Journal of Clinical Microbiology** 1993, 4:924-930.
- Estivill X.* Proyecto Genoma Humano: realidades y esperanzas. **Medicina Clínica** 1993, 100:52-53.
- Bertran J, Werner A, Chillarón J, Nunes V, Biber J, Testar X, Zorzano A, Estivill X, Murer H, Palacín M.* Expression cloning of a human renal cDNA that induces high affinity transport of L-cystine shared with dibasic amino acids in *Xenopus* oocytes. **The Journal of Biological Chemistry** 1993, 268:14842-14849.
- Reitsma PH, Poort SR, Bernardi F, Grandile S, Long GL, Sala N, Cooper DN.* Protein C deficiency: a Database of Mutations. **Thrombosis and Haemostasis** 1993, 69:77-84.
- Kruyer H, Milà M, Glover G, Carbonell P, Ballesta F, Estivill X.* Fragile X Syndrome and the (CGG)_n Mutation: Two Families with Discordant Monozygotic Twins. **American Journal of Human Genetics** 1993, (in press).

Pendás AM, Matilla T, Uría JA, Frejie JP, Fueyo A, Estivill X, López-Otín. Mapping of the human An-a-glycoprotein (AZGP1) to chromosome 7q22 by in situ hybridization. **Cytogenetics and Cell Genetics** 1993, (in press).

Lázaro C, Gaona A, Estivill X. Two CA/GT repeat polymorphisms in intron 27 of the human neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. **Human Genetics** 1993, (in press).

Kere J, Estivill X, Chillón M, Morral N, Nunes V, Norio R, Savilahti E, Chapelle de la A. Cystic Fibrosis in a low-incidence population: two major mutations in Finland. **Human Genetics** 1993, (in press).

Bosch A, Wiemann S, Ansorge W, Patterson D, Estivill X. Three CA(GT repeat polymorphisms from loci D21S414 and D21S1234 on Human Chromosome 21. **Human Genetics** 1993, (in press).

Chillón M, Casals T, Giménez J, Ramos MD, Palacio A, Morral N, Estivill X, Nunes V. Analysis of the CFTR Gene Confirms the High Genetic heterogeneity of the Spanish Population: 43 Mutations Account for only 78% of CF Chromosomes. **Human Genetics** 1993, (in press).

Chillón M, Casals T, Giménez J, Nunes V, Estivill X. Analysis of the CFTR gene in the Spanish population: SSCP-Screening for the 60 known mutation and identification of four new mutations (Q30X, A120T, 1812-1 G A and 36667de14). **Human Mutation** 1993, (in press).

Banchs I, Bosch A, Guimerà J, Lázaro C, Puig A, Estivill X. New Alleles at Microsatellite Loci in CEPH Families Mainly Arise from Somatic Mutations in the Lymphoblastoid Cell Lines. **Human Mutation** 1993, (in press).

Chillón M, Casals T, Giménez J, Nunes V, Estivill X. A cystic fibrosis patient homozygous for the novel frameshift mutations 93delTA: description and clinical data. **Journal of Medical Genetics** 1993, (in press).

Pérez-Pérez A, Girbau E, Lalueza C, Estivill X, Turbón D. Ancient DNA analysis: Detection of disease and mt-DNA variability. **Journal of Paleopathology** 1993, (in press).

Kruyer H, Miranda M, Volpini V, Estivill X. Carrier detection and microsatellite analysis of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Spanish families. **Prenatal Diagnosis** 1993, (in press).

Matilla T, Corral J, Miranda M, Troyano J, Morrisons K, Volpini V, Estivill X. Prenatal diagnosis of Werdnig-Hoffmann disease: DNA analysis of a mummified umbilical cord using closely linked microsatellite markers. **Prenatal Diagnosis** 1993, (in press).

B - ACTIVITATS CIENTÍFIQUES DESENVOLUPADES A L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU / ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DESARROLLADAS EN EL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

INTRODUCCIÓ / INTRODUCCIÓN

LÍNIES DE RECERCA / LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN (1990-1993)

- B-I Línia d'Investigació en Epidemiologia Cardiovascular / Línea de Investigación en Epidemiología Cardiovascular
- B-II Línia d'Investigació en Imatge Mèdica Cardiològica / Línea de Investigación en Imagen Médica Cardiológica
- B-III Línia d'Investigació en Farmacologia / Línea de Investigación en Farmacología
- B-IV Línia d'Investigació en Neuropsicofarmacologia / Línea de Investigación en Neuropsicofarmacología
- B-V Línia d'Investigació en Aterotrombosi i Prostaglandines / Línea de Investigación en Aterotrombosis y Prostaglandinas
- B-VI Línia d'Investigació en Mediadors de l'Inflamació / Línea de Investigación en Mediadores de la Inflamación
- B-VII Línies d'Investigació Desenvolupades al Departament d'Hematologia / Línias de Investigación Desarrolladas en el Departamento de Hematología
 - VII-1 Trombofilia hereditària. Marcadors d'estats pretrombòtics i inflamació / Trombofilia hereditaria. Marcadores de estados pretrombóticos e inflamación
 - VII-2 Patologia Molecular de les Malalties Genètiques / Patología Molecular de las Enfermedades Genéticas
 - VII-3 Fisiopatologia Tumoral de Leucèmies i Limfomes / Fisiopatología Tumoral de Leucemias y Linfomas
 - VII-4 Utilitat dels Cultius Cel.lulars "in vitro" com a factor pronòstic i evolutiu en diferents entitats / Utilidad de los Cultivos Celulares "in vitro" como factor pronóstico y evolutivo en diferentes entidades
 - VII-5 Eritropoesi i factors de Maduració / Eritropoyesis y factores de Maduración
 - VII-6 Citogenètica en les Hemopaties Malignes / Citogenética en las Hemopatías Malignas
 - VII-7 Patologia Plaquetaria / Patología Plaquetaria

INTRODUCCIÓ

En l'àmbit de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, es van generar i iniciar la majoria de les activitats exposades en aquesta Memòria. Algunes però, van ésser totalment traslladades a d'altres indrets; tal és el cas de les exposades en l'apartat que fa referència a l'IRO, d'altres es van traslladar a Infomèdic S.L., com es la línia d'investigació d'Anàlisi d'Imatge Cardiològica i de las que permaneixen a l'Hospital, algunes estan fonamentalment vinculades a Serveis assistencials, com son les dedicades a l'Hematologia i la Neuropsicofarmacologia, d'altres al nou Institut de Recerca de l'Hospital, com son l'Investigació Farmacològica, la Aterotrombosi i Prostaglandines, i els Mediadors de l'Inflamació, i finalment algunes ho estan al propi Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, tal és el cas de la Línia d'Epidemiologia Cardiovascular.

Totes elles però tenen en comú que han estat recolçades per la FISP en els seus inicis amb diferent grau d'implicació i de continuïtat.

INTRODUCCIÓN

En el ámbito del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, se generaron e iniciaron la mayoría de las actividades expuestas en esta Memoria. Algunas, sin embargo, fueron totalmente trasladadas a otros centros; tal es el caso de las expuestas en el apartado del IRO. Otras se trasladaron a Infomèdic S.L., como la línea de Investigación de Análisis de Imagen Cardiológica, y las que permanecen en el Hospital, algunas están vinculadas a servicios asistenciales como son las dedicadas a la Hematología y a la Neuropsicofarmacología, y otras al nuevo Instituto de Recerca del Hospital como son la Investigación Farmacológica, la Aterotrombosis y Prostaglandinas, y los Mediadores de la Inflamación, y otras finalmente al propio Departamento de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, tal es el caso de la Línea de Epidemiología Cardiovascular.

Todas ellas, pero, tienen en común que han estado apoyadas por la FISP en sus inicios con distinto grado de implicación y de continuidad.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN EPIDEMIOLOGIA CARDIOVASCULAR / LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CARDIOVASCULAR

I - PERSONAL

Responsable de la línia / Responsable de la línea

Ignasi Balaguer Vintó, DM, FESC.

Doctor en Medicina UAB (1973).

Professor de l'Escola de Càrdio-angiologia de la Universitat de Barcelona (1953-1969).

Director del Programa CRONICAT (1980-90) i President del Comitè Directiu (1990-94).

Principal Investigator del Projecte MONICA de l'OMS (1982-1994).

President Executiu (1977-79) i d'Honor de la Sociedad Española de Cardiología (1981). President de la Comissió Nacional de Cardiologia dels Ministeris d'Educació i Sanitat (1978-1984).

Fellow de la Societat Europea de Cardiologia (1991)

Soci de Mèrit de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears (1992).

Fellow de la Royal Society of Medicine (1992).

Investigadors seniors associats / Investigadores seniors asociados

Lluís Tomas Abadal, DM.

Doctor en Medicina UAB (1981),

Fellow del Consell d'Epidemiologia i Prevenció de la SFIC (1972).

Cap d'Hospitalització del Departament de Cardiologia HSP.

Professor Associat del Departament de Medicina de la UAB (des del 1990).

President de la Secció de Cardiologia Preventiva de la Sociedad Española de Cardiologia (1985-1989)

President de la Societat Catalana de Cardiologia (1991-93).

Fellow de la Societat Europea de Cardiologia (1994).

Susana Sans Menendez, DM, MSP.

Doctor en Medicina UAB (1993).

Master Salut Pública, Universitat de Londres (1980)

Director Tècnic Programa CRONICAT (1980-1990)

Director del Programa CRONICAT (desde 1990).

Investigador Principal del Centre MONICA-Catalunya

President del Comitè Directiu del Projecte MONICA de l'OMS (1992-94)

Professor Associat de Medicina Preventiva de la UAB (1981-1991)

Senior Lecturer de la London School of Hygiene and Tropical Medicine (1992-1994)

Chairperson of the Working Group on Epidemiology and Prevention of the European Society of Cardiology (1992-1994).

Membre del Board del Consell d'Epidemiologia y Prevenció de la SFIC (desde 1986).

Investigadors / Investigadores

Teresa Puig Reixach, DM, MSP.

Doctor en Medicina, Universitat de Zurich.

Master en Salut Pública UB.

Estada al Institut für Sozial and Präventivmedezin, Zurich (1988-90).

Tècnic Superior Interí del programa CRONICAT (1990-92).

Investigador de la Fundació d'Investigació Sant Pau en la Línia d'Epidemiologia Càrdio-vascular (des del 1993).

Cristina Varas Lorenzo, DM.

Doctor en Medicina UB,

Master of Science, Universitat de Texas

Becari de la Secció d'Epidemiologia Càrdio-vascular de l'Hospital de Sant Pau (1984-1988).

Fellow del Epidemiology Research Center i de la Escola de Salut Pública de la Universitat de Texas (1989-1992).

Investigador de la Fundació d'Investigació Sant Pau en la Línia d'Epidemiologia Càrdio-vascular (des del 1993).

II - INTRODUCCIÓ

Al llarg dels darrers quatre anys, han continuat les activitats de la línia d'investigació en epidemiologia càrdio-vascular de la FISP que comprèn les següents àrees: 1. Continuació dels estudis d'observació i prevenció de la cardiopatia isquèmica en la població general i en grups d'alt risc; 2. Suport a alguna de les activitats dels Programes CRONICAT i MONICA de l'Institut d'Estudis de la Salut de la Generalitat de Catalunya i 3. Participació en treballs multicèntrics en col.laboració amb altres centres.

II - INTRODUCCIÓN

La línea de investigación en Epidemiología Cardiovascular de la FISP ha continuado durante los últimos cuatro años (1990-93) las actividades iniciadas anteriormente que comprenden las siguientes áreas: 1. Continuación de los estudios de observación y prevención de la cardiopatía isquémica en población general y en grupos de alto riesgo; 2. Soporte a alguna de las actividades de los programas CRONICAT y MONICA del Institut d'Estudis de la Salut de la Generalitat de Catalunya y 3. Participación en trabajos multicéntricos en colaboración con otros centros.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

III.1 - ESTUDIS D'OBSERVACIÓ EN POBLACIÓ LABORAL.

Les activitats d'investigació en epidemiologia càrdio-vascular començaren l'abril de 1968 amb l'estudi d'una població laboral de la ciutat de Manresa. Els seus objectius eren l'avaluació de la prevalença dels principals factors de risc coronari en una població industrial d'homes de 30 a 59 anys de l'àrea del Mediterrani i el seguiment d'aquesta cohort per conèixer la freqüència d'aparició de nous casos de cardiopatia coronària i la seva relació amb els factors de risc de l'examen inicial.

La cohort inicial la formaren 1.059 participants, lliures de signes clínics de cardiopatia en l'examen inicial. Cada cinc anys s'han convocat els supervivents per a un reexamen (1973, 1978, 1983, 1988).

III.1.1 - ESTUDI PROSPECTIU DE LA CARDIOPATIA ISQUÈMICA EN UNA POBLACIÓ LABORAL (MANRESA 1).

En els darrers quatre anys ha continuat el control de la mortalitat i morbiditat dels supervivents de l'estudi, ensems que l'anàlisi de les dades dels primers 20 anys, havent-se realitzat diverses presentacions i una publicació.

En el disseny del protocol per al reexamen del vint-i-cinquè aniversari, s'ha posat l'accent en els canvis relacionats amb l'envelliment càrdio-vascular d'aquesta població.

El retard en la realització del reexamen del vint-i-cinquè aniversari té com a motiu, les dificultats trobades en el suport. Per avaluar aquest fet, cal recordar que aquesta és l'única cohort seguida a Espanya i una de les poques del sud d'Europa.

III - PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

III.1 - ESTUDIOS DE OBSERVACIÓN EN POBLACIÓN LABORAL.

Las actividades de investigación en epidemiología cardiovascular se iniciaron en abril de 1968 con el estudio de una población laboral de la ciudad de Manresa. Tenía como objetivos conocer la prevalencia de los principales factores de riesgo coronario en una cohorte de hombres de 30 a 59 años en una población industrial del área del Mediterráneo y el seguimiento de esta cohorte a lo largo de los años para conocer la frecuencia de aparición de la cardiopatía coronaria y su relación con los factores de riesgo del examen inicial.

La cohorte inicial quedó formada por 1,059 participantes, libres de signos clínicos de cardiopatía en el examen inicial. Los supervivientes han sido reexaminados cada cinco años (1973, 1978, 1983 y 1988).

III.1.1 - ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN UNA POBLACIÓN LABORAL (MANRESA 1):

Durante los últimos cuatro años se ha mantenido el control de la mortalidad y morbilidad de los supervivientes del estudio, se ha continuado el análisis de los datos de los primeros 20 años que han sido objeto de varias presentaciones y una publicación.

Se ha diseñado el estudio del 25 aniversario con especial dedicación a la evaluación de los cambios relacionados con el envejecimiento de esta población.

El retraso en la realización del reexamen del veinticinco aniversario de los supervivientes de esta cohorte se debe a las dificultades encontradas. Esta es la única cohorte seguida en España con esta finalidad y un periodo tan largo de tiempo y una de las pocas del sur de Europa.

III.1.2 - ESTUDI PROSPECTIU D'UNA SEGONA COHORT LABORAL (MANRESA 2).

Els canvis en la prevalença dels factors de risc que poden haver tingut lloc en els darrers 20 anys, conduïren a partir de 1984, a l'estudi d'una segona cohort amb les mateixes condicions socio-econòmiques i socio-culturals de la primera. Formaren la cohort 493 homes de 30 a 39 anys. Està en projecte el reexamen d'aquesta cohort als 10 anys del primer examen.

Aquest segon estudi ens permetrà comparar les modificacions en la prevalença dels factors de risc i en la incidència de la malaltia coronària en dos poblacions similars, amb una diferència de 20 anys.

III.2 - ESTUDIS DE PREVENCIÓ PRIMÀRIA DE LA CARDIOPATIA ISQUÈMICA.

A causa de l'experiència adquirida en la realització de l'estudi de Manresa, s'obrí a l'equip, l'oportunitat de participar des del 1974 en l'estudi de prevenció primària de la cardiopatia coronària en factories, junt a altres grups de Londres, Brussel·les, Roma, Varsòvia i Cracòvia, amb la denominació d'Estudi Col·laboratiu Europeu de l'OMS. En aquest estudi, el grup de Barcelona participà amb quatre parelles de factories. Les activitats de prevenció primària en les factories escollides per a la intervenció es realitzaren al llarg de 5 anys i el període d'observació tingué una duració total de 10 anys. La participació en l'estudi s'allargà fins a 1989, any en el que tingué lloc la darrera reunió del grup internacional presidida pel professor Geoffrey Rose, en l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

III.1.2 - ESTUDIO PROSPECTIVO DE UNA SEGUNDA COHORTE LABORAL (MANRESA 2).

Los cambios ocurridos en los últimos 20 años en la prevalencia de los factores de riesgo llevaron al estudio a partir de 1984 de una segunda cohorte que estuviera en las mismas condiciones socioeconómicas y socioculturales que la primera. La cohorte quedó formada por 493 varones de 30 a 40 años en 1984. Se está preparando el reexamen de esta cohorte a los 10 años del inicio.

Con este estudio se podrán comparar las modificaciones en la prevalencia de los factores de riesgo y en la incidencia de la enfermedad en dos poblaciones similares con una diferencia de 20 años.

III.2 - ESTUDIOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Debido a la experiencia adquirida en la realización del estudio de Manresa, el equipo tuvo desde 1974 la oportunidad de participar en el estudio de prevención primaria de la cardiopatía coronaria en factorías junto con otros grupos de Londres, Bruselas, Roma, Varsovia y Cracovia, constituyendo el denominado Estudio Colaborativo Europeo de la OMS. En este estudio, el grupo de Barcelona participó con cuatro pares de factorías. Las actividades de prevención primaria en las factorías escogidas para intervención se prolongaron a lo largo de cinco años y el período de observación tuvo una duración de diez años, de forma que la participación en el estudio se prolongó hasta 1989, año en el que tuvo lugar la última reunión del grupo internacional presidido por el profesor Geoffrey Rose, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

III.2.1 - ASSAIG COL.LABORATIU EUROPEU DE L'OMS, DE PREVENCIÓ PRIMÀRIA MULTIFACTORIAL DE LA CARDIOPATIA ISQUÈMICA.

Acabat el període d'observació l'any 1989, en els darrers anys s'ha completat l'examen de les dades. Aquest assaig de prevenció primària de la cardiopatia isquèmica, realitzat en una població sana al llarg de 15 anys, ha constituït la tesi doctoral de la doctora Susana Sans Menéndez, presentada l'any 1993.

III.3 - ESTUDIS DE PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DE LA CARDIOPATIA ISQUÈMICA DEL DEPARTAMENT DE CARDIOLOGIA DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.

La línia d'epidemiologia càrdio-vascular ha dissenyat i realitzat les tasques del període pilot del programa de prevenció secundària del Departament de Cardiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La identificació i el control dels factors de risc coronari, contribueixen a reduir la incidència de nous atacs, a l'augment de la supervivència i a la millora de la qualitat de vida dels malalts ingressats o atesos en la consulta externa del Departament de Cardiologia.

III.2.1 - ENSAYO COLABORATIVO EUROPEO DE LA OMS DE PREVENCIÓN PRIMARIA MULTIFACTORIAL DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Aunque el período de observación terminó en 1989, durante los últimos años se ha completado el análisis de los datos. Este ensayo de prevención primaria en una población sana realizado a lo largo de 15 años (1974-1989) ha constituido la tesis doctoral de la doctora Susana Sans Menéndez presentada en 1993.

III.3 - ESTUDIOS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DEL DEPARTAMENT DE CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU.

La línea de epidemiología cardiovascular ha diseñado y realizado el período piloto del programa de prevención secundaria del Departament de Cardiologia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. La prevención de los nuevos ataques, la mejora de la calidad de vida de los pacientes que han sufrido un infarto y el aumento de la supervivencia, colocan a la identificación y el control de los factores de riesgo de los pacientes ingresados o atendidos en consulta externa, como uno de los objetivos centrales de la actividad de los departamentos de cardiología de los hospitales universitarios.

III.3.1 - REALITZACIÓ D'UN PROGRAMA DE PREVENCIÓ MULTIFACTORIAL EN LA PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DE LA CARDIOPATIA ISQUÈMICA

El mes de març de 1993 s'ha iniciat un programa de prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica en els malalts atesos en el Departament de Cardiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

En aquest programa s'han inclòs tots els malalts de cardiopatia coronària de menys de 65 anys sense signes o símptomes d'insuficiència cardíaca esquerra o arrítmies greus que ingressen en el Departament.

Aquest programa inclou:

- Intervenció dels principals factors de risc.
- Educació per promoure l'adopció de mesures preventives.
- Reinserció dels malalts coronaris.
- Identificació de les famílies d'alt risc per la cardiopatia isquèmica i intervenció precoç sobre els seus membres.

III.3.2 -ESTUDI DELS TIPUS D'HIPERLIPIDEMIA EN ELS MALALTS ALS QUALS S'HA PRACTICAT UNA CORONARIOGRAFIA.

L'estudi bioquímic dels lípids s'efectua en el Laboratori de Lípids del Servei de Bioquímica de l'Hospital, amb la mostra obtinguda durant l'internament per efectuar la coronariografia. Les dades d'aquesta darrera, obtingudes en el Laboratori d'Hemodinàmica, es comparen amb el perfil lipídic.

III.3.1 - REALIZACIÓ DE UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN MULTIFACTORIAL EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

En marzo de 1993 se ha iniciado un programa de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en los pacientes atendidos en el Departamento de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Se incluyen en el programa todos los pacientes de cardiopatía isquémica menores de 65 años sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda o arritmias graves que ingresan en el servicio.

El programa comprende:

- Intervención sobre los factores de riesgo.
- Educación para la adopción de medidas preventivas.
- Reinserción del paciente coronario.
- Identificación de las familias de alto riesgo para cardiopatía isquémica e intervención precoz sobre sus miembros.

III.3.2 - ESTUDIO DEL TIPO DE HIPERLIPIDEMIA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A CORONARIOGRAFÍA.

Mediante el estudio bioquímico en el Laboratorio de Lípidos del Servei de Bioquímica de muestras obtenidas durante el internamiento para coronariografía y su comparación con los datos de la Unitat de Hemodinàmica.

III.4 - CONTRIBUCIÓ AL PROGRAMA CRONICAT-MONICA DE L'INSTITUT D'ESTUDIS DE LA SALUT DE LA GENERALITAT DE CATALUNYA.

L'any 1980 el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya encarregà a l'equip d'epidemiologia càrdio-vascular de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, amb la cooperació de Thomas Strasser de l'Oficina de Càrdio-vasculars de l'OMS de Ginebra, la redacció d'un programa pilot adaptat a les necessitats del país i a les recomanacions de l'OMS. Aquest pla conduí a la creació el febrer de 1981 del Programa de Control i Prevenció de les Malalties Cròniques, que rebé més endavant el nom de Programa CRONICAT. L'Oficina Tècnica del Programa s'instal·là a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, arribant-se a un acord de col·laboració entre el Departament de Sanitat i l'Hospital, que ha donat lloc a diversos convenis de cooperació. El programa forma part des de 1983 del Projecte MONICA de l'OMS en el que participen 34 centres de 26 països de 4 continents.

La línia d'Epidemiologia Càrdio-vascular de la FISP ha contribuït durant els darrers 4 anys a les tasques del Programa CRONICAT-MONICA amb les següents aportacions:

III.4.1 - REEXAMEN DELS PARTICIPANTS EN EL PRIMER EXAMEN DE SALUT DEL PROGRAMA CRONICAT-MONICA.

En el darrer trimestre de 1992, la línia d'investigació en epidemiologia càrdio-vascular ha pres part en la planificació i redacció d'aquest Projecte, en la planificació i preparació de la prova pilot, i en el disseny i preparació del material a utilitzar.

III.4 - CONTRIBUCION AL PROGRAMA CRONICAT-MONICA DEL INSTITUT D'ESTUDIS DE LA SALUT DE LA GENERALITAT DE CATALUNYA.

En 1980 el Departamento de Sanidad de la Generalitat de Catalunya encargó al equipo de epidemiología cardiovascular del Hospital con la cooperación de Thomas Strasser de la Oficina de Cardiovasculares de la OMS de Ginebra, la redacción de un programa piloto adaptado a las necesidades del país y a las recomendaciones de la OMS, lo que llevó a la creación en febrero de 1981 del Programa de Control y Prevención de las Enfermedades Crónicas, denominado Programa CRONICAT. La Oficina Técnica del Programa se instaló en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau estableciéndose un acuerdo de colaboración entre el Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que ha dado lugar a diversos convenios de cooperació. El Programa forma parte del Proyecto MONICA de la OMS en el que participan 34 centros de 26 países de cuatro continentes.

La línea de Epidemiología Cardiovascular del FISP ha contribuido en las tareas del Programa CRONICAT-MONICA con las siguientes aportaciones.

III.4.1 - REEXAMEN DE LOS PARTICIPANTES EN EL PRIMER EXAMEN DE SALUD DEL PROGRAMA CRONICAT-MONICA.

Durante el último trimestre de 1992, la línea de investigación en epidemiología cardiovascular ha participado en la planificación y redacción de este proyecto, en la planificación y preparación de la prueba piloto y en el diseño y preparación del material a utilizar.

III.4.2 - ESTUDI DELS PARTICIPANTS QUE NO HAN ACUDIT AL SEGON EXAMEN DE SALUT DEL PROGRAMA CRONICAT-MONICA.

En la primera meitat de l'any 1993 s'ha realitzat l'anàlisi de les dades obtingudes de la recerca dels convocats que no han acudit al segon examen de salut del Programa CRONICAT amb l'objecte d'avaluar els possibles esbiaixos que es poden introduir en els resultats de l'examen.

III.4.3 - ESTUDI DE LES TENDENCIES OBSERVADES EN ELS FACTORS DE RISC CÀRDIO-VASCULAR ENTRE EL PRIMER I EL SEGON EXAMEN DEL PROGRAMA (CRONICAT-MONICA).

Ha començat a realitzar-se l'estudi de les tendències dels factors de risc cardíovascular entre els dos primers exàmens de salut del Programa CRONICAT en coordinació amb l'equip tècnic del Programa i amb el Centre de Dades del Projecte MONICA de l'OMS, instal·lat a l'Institut Nacional de Salut Pública de Finlàndia.

III.4.4 - ANÀLISI DE LES DADES DE L'ESTUDI DE L'ÚS DELS MEDICAMENTS EN ELS DOS PRIMERS EXAMENS DE SALUT DEL PROGRAMA CRONICAT

En la segona meitat de l'any 1993 s'ha realitzat l'anàlisi de les dades de l'estudi opcional de l'ús de medicaments, en especial de la medicació cardíovascular, en els dos exàmens de salut del Programa CRONICAT.

III.4.2 - ESTUDIO DE LOS NO PARTICIPANTES EN EL SEGUNDO EXAMEN DE SALUT DEL PROGRAMA CRONICAT-MONICA.

Durante la primera mitad de 1993 se ha efectuado el análisis de los datos correspondientes a los que no participaron en el Segundo Examen de Salud del Programa CRONICAT-MONICA, para estimar los posibles sesgos introducidos en los resultados del Examen.

III.4.3 - ESTUDIO DE LAS TENDENCIAS OBSERVADAS EN LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ENTRE EL PRIMER Y EL SEGUNDO EXAMEN DEL PROGRAMA (CRONICAT-MONICA).

Actualmente se ha iniciado el estudio de las tendencias en los factores de riesgo cardiovascular entre los dos primeros exámenes de salud del Programa CRONICAT-MONICA en coordinación con el equipo técnico del Programa y con el Centro de Datos del Proyecto MONICA de la OMS.

III.4.4 - ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL ESTUDIO DEL USO DE MEDICAMENTOS EN LOS DOS PRIMEROS EXAMENES DE SALUT DEL PROGRAMA CRONICAT.

En el segundo semestre de 1993 se ha realizado el análisis de los datos del estudio opcional sobre el uso de medicamentos, con especial énfasis en los cardiovasculares correspondientes a los dos primeros exámenes del Programa CRONICAT.

III.5 - PARTICIPACIÓ EN ESTUDIS MULTICENTRICS EN COL·LABORACIÓ AMB ALTRES CENTRES.

Durant aquest període s'han continuat les publicacions de l'estudi INTERSALT realitzat anteriorment amb la participació de la nostra línia d'investigació i s'ha contribuït a l'estudi EARS.

III.5.1 - ESTUDI INTERSALT.

Ha continuat la participació en l'anàlisi de les dades obtingudes i en les publicacions.

III.5.2 - ESTUDI EARS.

Durant els anys 1990-91 em participat en el disseny, entrenament de l'equip i realització del treball de camp de l'European Atherosclerosis Research Study que té per objecte estudiar la prevalença dels factors de risc cardío-vascular en els descendents dels malalts amb cardiopatia isquèmica prematura, usant la metodologia de casos i controls.

III.5 - PARTICIPACIÓN EN ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS EN COL·LABORACIÓN CON OTROS CENTROS.

Durante este período han continuado las publicaciones del estudios INTERSALT realizado anteriormente con la participación de nuestra línea de investigación y se ha contribuido al estudio EARS.

III.5.1 - ESTUDIO INTERSALT

Ha continuado la participación en el análisis de los datos obtenidos y en las publicaciones del grupo.

III.5.2 - ESTUDIO EARS.

Durante los años 1990 y 91 se ha participado en el diseño, el entrenamiento y la realización del trabajo de campo del European Atherosclerosis Research Study que tiene como objetivo el estudio de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los descendientes de los enfermos de cardiopatía coronaria relativamente precoz, mediante la metodología del estudio de casos y controles.

IV - TESIS DOCTORALS /TESIS DOCTORALES (1990-1993)

Ensayo randomizado de prevención multifactorial de la cardiopatía isquémica.

Susana Sans Menéndez.

Universitat Autònoma de Barcelona 1993.

V - TESINES DE MASTER /TESINAS DE MASTER

Estudi dels no reponents en el segon examen de salut del projecte MONICA Catalunya.

M Teresa Puig Reixach.

Master en Salut Pública.

Universitat de Barcelona 1993.

VI - COMUNICACIONES A CONGRESSOS/COMUNICACIONES A CONGRESOS
(1990-1993)

Tomás Abadal L, Varas C, Sans S, Balaguer Vintró I. Coronary heart disease mortality in Barcelona (Spain). 20 years follow-up results in a prospective study in an industrial population. **Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología Barcelona 1992.** Eur Heart J 1992; 13 suppl: 234.

Varas C, Tomás L, Balaguer Vintró I. Coronary risk in two industrial cohorts of men aged 30 through 40 years studied 15 years apart. **International Conference in Preventive Cardiology. Abstract Book Oslo 1993:** 100, 069.

VII - PARTICIPACIÓ ACTIVA EN CONGRESSOS EN ELS DARRERS ANYS /
PARTICIPACIÓN ACTIVA EN CONGRESOS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.

Conferència Internacional de Cardiologia Preventiva
Oslo 1993

Congressos de la Societat Europea de Cardiologia
Estocolmo 1990
Amsterdam 1991
Barcelona 1992
Niza 1993

Reunions del grup de treball d'Epidemiologia i prevenció de la Societat Europea de
Cardiologia
Gent 1992

Reunions de la Secció de Cardiologia preventiva de la Societat Espanyola de
Cardiologia
Madrid 1990
Jaca 1991
Alicante 1992
Toledo 1993

Conferencia de consenso sobre el control de la hipertensión en España:
Madrid 1990

Congressos de la Societat Catalana de Cardiologia.
Barcelona 1992, 1993

Jornades Catalanes sobre Hipertensió Arterial.
Barcelona 1990,91 y 93.

VIII-PUBLICACIONES/PUBLICACIONES (1990-1993)

ORIGINALS/ORIGINALES

Dyer AR, Elliott P, Shipley R. For the INTERSALT Cooperative Research Group. Body mass index versus height and weight in relation to blood pressure: findings for the 10,079 persons in the INTERSALT Study. **Am J Epidemiol** 1990; 131: 589-596

Fred Gey k, Puska P, Jordan P, Moser UK. Behalf of Principal Investigators of the MONICA optional study on antioxidants. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross-cultural epidemiology. **Am J Clin Nutr** 1991; 53: 326S-334S.

Balaguer Vintrol I, Tomás Abadal L. Epidemiology of ischaemic heart disease in the elderly. **Eur J Gerontol** 1991; 1: 9-15.

Stamler R, Shipley M, Elliott P, Dyer A, Sans S, Stamler J. on behalf of the INTERSALT Cooperative Research Study. Higher blood pressure in adults with less education. Some explanations from INTERSALT. **Hypertension** 1992; 19:2376-241.

EDITORIALS I REVISIONS /EDITORIALES Y REVISIONES

Balaguer Vintrol I. Editorial. Anticoagulantes para la prevención del reinfarto. Nuevas aportaciones para un viejo tema. **JANO** 1990; 39, 930: 11-12.

Balaguer Vintrol I. Editorial. Consensos para el control de la colesterolemia y de la hipertensión y prevención de las enfermedades cardiovasculares en España. **Rev San Hig Pub** 1990; 64: 343-346.

Tomás Abadal L. El tabaco como factor de riesgo coronario. Interacción con otros factores. **Hipertensión y Arteriosclerosis** 1990; 2: 17-19.

Tomás Abadal L. Editorial. Prevención de la cardiopatía isquémica: ¿para qué? **JANO** 1990; 38: 9.

Tomás Abadal L. Perspectivas en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica en España 1990. **Cardiología & Hipertensión** 1990; 1: 9-12.

Tomás Abadal L. Estrategias para el abandono del tabaco. **Rev Clin Esp** 1990; supp 39-45.

Sans S. Coronary heart disease in women. **Hospimédica** 1992; 10,2: 28-33.

Balaguer Vintrol I. Disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica y prevención primaria: ¿existe alguna relación?. **Rev Esp Cardiol** 1992; 45: 19-25.

Balaguer Vintrol I, Tomás Abadal L. Trabajo sobre la epidemiología de la muerte súbita. **Rev Lat Cardiol** 1992; 13: 161-165.

Balaguer Vintró I. Comentario editorial. Cardiopatía coronaria en la mujer. Pronóstico del infarto agudo. **Rev Esp Cardiol** 1992; 45: 566-567.

Balaguer Vintró I. Editorial. Colesterol: mas allá de los consensos. **JANO** 1993; 44, 1023: 7.

Balaguer Vintró I. Comentario editorial. Colesterol y otros factores de riesgo en la edad escolar. **Rev Esp Cardiol** 1993; 46: 623-625.

Balaguer Vintró I. Editorial. En el veinte aniversario del inicio del Programa Nacional Americano para la Educación en el Control de la Hipertensión. **JANO** 1993; 45. 1063: 11.

Tomás Abadal L. La asociación entre nivel de colesterol y mortalidad. **Rev Lat Cardiol** 1993; 14: 13-14

Tomás Abadal L. Indicadores del riesgo coronario. Hipertensión arterial. **Rev Lat cardiol** 1993; 14: 70-73.

Tomás Abadal L. Marcadores del riesgo coronario. Colesterol, lípidos y lipoproteínas como indicadores del riesgo cardiovascular. Estudios de intervención sobre lípidos en la población. **Rev Lat Cardiol** 1993; 14: 112-120.

Tomás Abadal L. Marcadores del riesgo coronario: consumo de tabaco. **Rev Lat Cardiol** 1993; 14: 143-148.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN IMATGE MÈDICA CARDIOLÒGICA / LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN IMAGEN MÉDICA CARDIOLÓGICA (1990-1993)

I - PERSONAL

A. Oriol (*Dr. en Medicina*).

A. Ventura Traveset (*Enginyer de Telecomunicacions*).

R. Julve (*Enginyer Tècnic*).

*C.D. Von Land (*Enginyer de Software*).

(*) s'incorporarà durant 1994.

Col·laboradors Ocasionals o Estrangers / Colaboradores Ocasionales o Extranjeros

Prof. H. Reiber, Leiden (*Director del Laboratori "for Clinical and Experimental Image Processing, Hospital Univ. de Leiden"*).

Prof. J. Villanueva, CTI-UAB (*Físic, Càtedra Informàtica*).

R. Toledo, CTI-UAB (*Enginyer de Telecomunicacions/Ingeniero de Telecomunicaciones*).

M. Masotti, Hemodinàmica, HCP Barcelona (*Cardiòloga*).

II - INTRODUCCIÓ

La línia d'investigació en imatge mèdica cardiològica es va establir l'any 1990 en el locals de la empresa Infomèdic S.L., amb la que comparteix diversos projectes de R+D orientats al desenvolupament de productes informàtics d'aplicació en el camp de la cardiologia hospitalaria, especialment en relació a la imatge digital diagnòstica.

Al llarg dels darrers anys, aquesta col·laboració ha portat a establir o millorar les relacions amb diversos grups europeus (H. Reiber, Leiden) incloent-t'hi de nous, tant de fora (Brennecke, Mainz), com a casa. En especial volem fer menció del CTI (Centre de Tractament de l'Imatge) de la Universitat Autònoma de Barcelona, dirigit pel professor J. Villanueva, amb qui hem establert un pacte de col·laboració mútua i que ben aviat començarà a donar fruits.

A finals de 1993, al Sr. C.D. Von Land, enginyer de software de nacionalitat canadenca, i col·laborador els darrers 6 anys en el Laboratori de Tractament de Imatges de H. Reiber a Holanda, se l'hi ha ofert un ajut per part del FISP, que de fer-se efectiu permetria la seva incorporació durant 1994, el que seria un considerable reforç per el desenvolupament de tots els projectes de R+D endagats.

En el moment actual la FISP vol promoure en aquesta línia una col·laboració múltiple de tots els grups mencionats amb el CHPT (Consorci Hospitalari del Parc Taulí, Sabadell) que, a través de la seva secció de Cardiologia / Dr. J. Gumá - i del seu projecte de història clínica informatitzada / Dr. X. Companys - podria representar el primer usuari real dels resultats obtinguts fins ara i dels que es planifiquen per un futur immediat.

II - INTRODUCCIÓN

La línea de investigación en imagen médica cardiológica se estableció el año 1990 en los locales de la empresa Infomèdic S.L., con la que comparte diversos proyectos de I+D orientados al desarrollo de productos informáticos de aplicación en el campo de la cardiología hospitalaria, especialmente en relación con la imagen digital diagnóstica.

A lo largo de los últimos años, esta colaboración ha llevado a establecer o mejorar las relaciones con diversos grupos europeos (H. Reiber, Leiden) incluyendo algunos nuevos tanto extranjeros (Brennecke, Mainz) como nacionales. En especial queremos hacer mención del CTI (Centro de Tractament de l'Imatge) de la Universitat Autònoma de Barcelona, dirigido por el Profesor J. Villanueva, con el que hemos establecido un pacto de colaboración mutua que pronto empezará a dar frutos.

A finales de 1993, la FISP le ha ofrecido al Sr. C.D. Von Land, ingeniero de software de nacionalidad canadiense, y colaborador durante los últimos 6 años en el Laboratorio de Tratamiento de Imágenes de H. Reiber en Holanda, una ayuda, que si se hace efectiva permitiría su incorporación durante 1994, lo que supondría un considerable refuerzo para el desarrollo de todos los proyectos de I+D que están en marcha.

Actualmente, la FISP quiere promover en esta línea una colaboración múltiple de todos los grupos mencionados con el CHPT (Consorci Hospitalari del Parc Taulí, Sabadell) que, a través de la sección de Cardiología / Dr. Gumá - y de su proyecto de historia clínica informatizada / Dr. X. Companys - podría representar el primer usuario real de los resultados obtenidos hasta ahora y de los que se planifican para un futuro inmediato.

La línia seguida pel grup del Laboratori de Tractament de l'Imatge de la FISP en els darrers anys, com es dedueix d'aquest informe, representa un canvi notable i una reorientació que lògicament ha frenat una producció que tan sols recomença ara.

Ha sigut una etapa de reorganització i de contactes amb pocs resultats aparents però que esperem comencin a donar fruits a partir de 1994.

La línea seguida por el grupo del Laboratorio de Tractament de l'Imatge de la FISP en los últimos años, como se deduce de este informe, representa un cambio notable y una reorientación que lógicamente ha frenado una producción que apenas se reinicia ahora.

Ha sido una etapa de reorganización y de contactos con pocos resultados aparentes pero que esperamos empiecen a dar frutos a partir de 1994.

III - TESIS DOCTORALS / TESIS DOCTORALES

Valoració quantitativa de la funció valvular mitjançant ecocardiografia y "doppler" polsat, després d'un transplantament cardíac.

Mercé Cladellas

Universitat Autònoma de Barcelona, Novembre 1991.
Apte "cum laude"

Estudi comparatiu dels efectes de dos antiagregants en l'empelt venos aorto-coronari: Mètode doble cec randomitzat "versus" placebo.

Joaquim Ramió Vila

Universitat Autònoma de Barcelona, Juny 1992.
Apte "cum laude"

IV - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

DGICYT (PM 89-0111). Puesta a punto y validación de un sistema de angiografía digital para cuantificar parámetros relacionados con la isquemia miocárdica.

4.100.000 Ptes 1ª anualitat 1990, 3.000.000 Ptes 2ª anualitat 1991.

CIRIT. Projecte de R+D en cooperació amb Infomèdic S.L. Sistema d'anàlisi i processat d'imatges d'angiografia digital cardíaca.

2.950.000 Ptes. 1992.

V - COL.LABORACIONS AMB LA INDUSTRIA / COLABORACIONES CON LA INDUSTRIA

Infomèdic, S.L. La FISP ha dut a terme algun projecte de R+D finançat per la CIRIT de la Generalitat de Catalunya.

Laboratori Uriach, S.A. Estudi multicèntric, doble cec, comparatiu amb placebo sobre TRIFLUSAL EN PACIENTS SOTMESOS A ANGIOPLASTIA CORONARIA. Estudi dels seus efectes en la reestenosi.

Centres participants:

Hospital Clínico San Carlos - Madrid

Hospital Clínic i Provincial - Barcelona

Hospital Virgen de las Nieves - Granada

Hospital de la Sta. Creu i St. Pau - Barcelona

VI - PARTICIPACIONES DEL GRUP EN PROPOSTES EUROPEES / PARTICIPACIONES DEL GRUPO EN PROPUESTAS EUROPEAS (1990-1993)

1991 - Proposal for the AIM programme of the EC: "Towards standards for information systems in international cardiology".

Participen/Participan:

J.L. Willems, Investigador principal (Lider del projecte)
Div. of Medical Informatics
Catholieke Universiteit Leuven, Belgium.

A. Oriol, Fundació d'Investigació Sant Pau

J.H.C. Reiber, Laboratorium voor Klinische en Experimentale Beeldverwerking
University of Leiden, The Netherlands.

R. Brennecke, II Medizinische Klinik und Poliklinik
Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Germany.

H. van der Wal, Philips Medical Systems
Best, The Netherlands

J. Remy, OSII France, S.A.
Paris, France

B. Angelsen, Dep. Biomedical Engineering
University of Trondheim, Trondheim-RiT, Norway.

1992 - Proposal for concerted action. Biomed. PL-92-0638 "Integrating Cardiology Image Information Systems-INCIIS".

Proposta liderada pel Prof. R. Brennecke de la Universitat J. Gutenberg, Mainz, Alemanya, amb la participació de 15 altres grups europeus de recerca de 10 països diferents i 8 indústries relacionades de 6 d'aquests països europeus.

VII - ALTRES FETS RELLEVANTS PER AL GRUP / OTROS HECHOS DE INTERÉS PARA EL GRUPO

- A. Oriol:* Anomenat membre de la Task Force "Digital Imaging in Cardiology" de la Societat Europea de Cardiologia al 1991. Nombrado en 1991 miembro de la Task Force "Digital Imaging in Cardiology" de la Sociedad Europea de Cardiología.
- A. Ventura Traveset:* Anomenat membre de AENOR i de CEN. TC 251 (Comité Europeu de Normalització). Nombrado miembro de AENOR y de CEN. TC 251 (Comité Europeo de Normalización).

VIII - PUBLICACIONS / PUBLICACIONES

Roca J, Manito N, Oriol A. Fisiopatología del corazón trasplantado. Revisión e implicaciones clínicas. **Medicina Clínica.**, 1989, 92: 150-157.

Guiteras P, Altimiras J, Arís A, Augé JM, Bassons T, Bonal J, Caralps JM, Castellarnau C, Crexells C, Masotti M, Oriol A, Padró JM, Rutllant M. Prevention of aortocoronary vein-graft attrition with low-dose aspirin and triflusal, both associated with dipyridamole: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **European Heart Journal.**, 1989, 10: 159-167.

Guiteras P, Tomas L, Varas C, Augé JM, Masotti M, Crexells C, Oriol A. Five years of angiographic and clinical follow-up after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. **European Heart Journal.**, 1989, 10 (Suppl. G): 42-48, 1989.

Ballester M, Obrador D, Carrió I, Bordes R, Augé JM, Crexells C, Oriol A, Padró JM, Arís A, Caralps JM. Reversal of rejection-induced coronary vasculitis detected early after heart transplantation with increased immunosuppression. **Journal of Heart Transplantation.**, 1989, 8: 413-417.

Riambau V, Masotti M, Latorre J, Viver E, Crexells C, Oriol A. Recanalización de arterias periféricas mediante láser térmico asociado a balón de angioplastia. Dos años de experiencia clínica. **Angiología.**, 1991, 3: 103-110.

Roca J, Caturla MC, Hjemdahl P, Masotti M, Augé MJ, Oriol A, Crexells C. Left ventricular dynamics and plasma catecholamines during isometric exercise in patients following cardiac transplantation. **European Heart Journal.**, 1991 12: 928-936.

Masotti M, Turá A, Crexells C, Oriol A. Antiplatelet agents and their effect on complications during or soon after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **The Journal of International Medical Research.**, 1991, 19: 414-418.

Oriol A, Masotti M, Crexells C. Angioplastia coronaria. Seis a nueve años de seguimiento tras el éxito inicial. En: **Actualización Cardiovascular.** R. Rivera (ed). Libro del año S.L. ELA, 1991. pp. 97-104.

Masotti M, Riambau V, Crexells C, Oriol A. Two-year follow-up after laser thermal balloon angioplasty (LTBA) in lower extremities: initial experience. **Clinical Cardiology**, 1992, 15: 336-342.

Oriol A, Masotti M, Ventura-Traveset A. Coronariografía digital. State of the art. Hacia una red segura y estandarizada de atención al paciente con enfermedad coronaria". **Revista Latina de Cardiología.**, 1992, 13: 93-95.

Oriol A, Masotti M, Ventura-Traveset A. L'assistència de la cardiopatia isquèmica de cara a l'any 2000. **Salut Catalunya.**, 1992, 6: 175-178.

Roca J, Caturla MC, Hjemdahl P, Masotti M, Ventura A, Oriol A, Crexells C. Effects of adrenaline on ventricular function and coronary haemodynamics in relation to catecholamine handling in transplanted human hearts. **European Heart Journal.**, 1993, 14: 474-483.

Cladellas M, Oriol A, Caralps J. Quantitative assessment of valvular function after cardiac transplantation by pulsed doppler echocardiography. **American Journal of Cardiology.** (en prensa).

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ FARMACOLÒGICA / LÍNEA DE INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA (1990-1993)

I-PERSONAL

Responsables de Línia / Responsables de Línea

Barbanoj MJ (Dr. en Medicina, UAB 1991)

Torrent J (Dr. en Medicina, UAB 1989)

Investigadors/Investigadores

Antoni Joan RM (Llda. en Medicina)

Azcona O (Llda. en Medicina)

Bayés MC (Llda. en Medicina)

García-Gea C (Llda. en Psicologia)

Gich I (Llt. en Medicina)

Becaris d' Investigació / Becarios de Investigación

Dominguez N (Llda. en Químicas)

Martín S (Llda. en Medicina)

Masana E (Llt. en Medicina)

Parra P (Llda. en Biologia)

Saenz D (Llda. en Medicina, AECl)

Col.laboradors Tècnics d' Investigació / Colaboradores Técnicos de Investigación

Almirall D (Dipl. Enf.)

Cotxet S (Tèc. EEG)

García F (Tèc. ofimático)

Martínez D (Aux. Clínic)

Padrol I (Aux. Clínica)

Administratius / Administrativos

Funes MA

Oriol X

Assesors Científics i/o Col.laboradors Externs/Asesores Científicos y/o Colaboradores Externos

Anderer P (Ing. Telecomunicaciones, Universidad de Viena)

Hinmarch I (Dr. en Psicologia, Universidad de Surrey)

Jané F (Càt. Farmacologia, Universitat Autònoma, Barcelona)

Saletu B (Dr. en Medicina, Universidad de Viena)

II - INTRODUCCIÓ

La investigació farmacològica orientada a l'obtenció de nous compostos dotats d'una determinada activitat que pugui ser d'interès en terapèutica, és una tasca laboriosa que exigeix molts anys d'investigació coordinada i multidisciplinària i requereix una important despesa econòmica. El primer pas d'aquesta cadena el constitueix la síntesi de nous compostos químics (New Chemical Entity: NCE). A partir d'aquest moment s'inicia l'etapa d'investigació preclínica, en la que es porten a terme amplis estudis farmacològics, tant en models "in vitro" com "in vivo", i toxicològics en diferents espècies animals. Simultàniament s'investiga el mecanisme d'acció pel qual actua el NCE i s'obtenen les primeres dades del seu comportament farmacocinètic, en com a mínim dues espècies animals. L'avaluació per un comitè multidisciplinari de tota la informació fins el moment disponible sobre el quocient benefici/risc i el potencial interès terapèutic del NCE condicionarà el seu posterior desenvolupament clínic.

La investigació clínica consta aixímateix de diferents fases seqüencials, tot i que puguin existir solapaments en el seu desenvolupament temporal, depenent sobretot del grup terapèutic al que pertanyi el fàrmac. La primera fase, fase I, té com a principal objectiu establir la seguretat del NCE en l'ésser humà, generalment postadministració única i subcrònica en un grup reduït (de 25 a 50) de subjectes sans. La següent etapa consisteix en l'administració del fàrmac a un grup seleccionat i homogeni de pacients (de 100 a 250), éssent el seu principal objectiu establir la seva eficàcia terapèutica. Per últim i abans que el NCE sigui enregistrat i comercialitzat es realitza la denominada fase III en la que s'inclou un

II - INTRODUCCIÓN

La investigación farmacológica orientada a la obtención de nuevos compuestos dotados de una determinada actividad que pueda ser de interés en terapéutica, es una labor ardua que exige, a la par que muchos años de investigación coordinada y multidisciplinaria, un importante y elevado coste económico. El primer paso de esta larga cadena lo constituye la síntesis de nuevos compuestos químicos (New Chemical Entity: NCE). A partir de ese momento se inicia la etapa de investigación preclínica, en la que se realizan extensos estudios farmacológicos, tanto en modelos in vitro como in vivo, y toxicológicos en varias especies animales. Simultáneamente se investiga el mecanismo de acción por el cual actúa el NCE y se obtienen los primeros datos de su comportamiento farmacocinético, en al menos dos especies animales. La evaluación por un comité multidisciplinario de toda la información hasta ese momento disponible sobre el cociente beneficio/riesgo y el potencial interés terapéutico del NCE condicionarà su posterior desarrollo clínico.

La investigación clínica consta a su vez de varias fases secuenciales, aunque pueden existir solapamientos en su desarrollo temporal, dependiendo en gran medida del grupo terapéutico al que pertenezca el fármaco. La primera etapa, Fase I, tiene como principal objetivo establecer la seguridad del NCE en el ser humano, generalmente tras administración única y subcrónica en un grupo reducido (de 25 a 50) de sujetos sanos. La siguiente etapa consiste en la administración del fármaco a un grupo seleccionado y homogéneo de pacientes (de 100 a 250), siendo su principal objetivo el establecer su eficacia terapéutica. Por último y antes de que el NCE sea registrado y comercializado, se realiza la denominada Fase III en la que se incluye un amplio número de

ampli número de pacients (de 250 a 1000), amb característiques clíniques més heterogènies que en la fase anterior amb la finalitat de determinar la potencial utilitat del fàrmac dins de l'arsenal terapèutic disponible.

La Fase I, que alguns autors han suggerit que es denomini "Farmacologia Humana" en contraposició a la resta de Fases pròpiament clínicoterapèutiques, és una prolongació natural de la investigació preclínica i constitueix un pont de connexió entre la investigació bàsica en animals i la investigació terapèutica que s'inicia amb la fase II. Si bé l'objectiu principal d'aquesta fase consisteix en establir l'eventual dosi màxima tolerada i el perfil de seguretat clínic-biològic del NCE, té igual transcendència investigar el seu comportament farmacocinètic i evaluar els seus efectes farmacològics en l'home.

Des de l'any 1983, l'Àrea d'Investigació Farmacològica de l'Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau conjuntament amb el Servei de Farmacologia Clínica del mateix hospital i el Departament de Farmacologia i Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona ha portat a terme un gran nombre d'activitats relacionades amb l'estudi de nous fàrmacs en l'home. Dins d'aquestes, cal destacar les realitzades sobre l'estudi dels efectes inicials dels fàrmacs en l'home (és a dir, els anomenats Assaigs Clínics en Fase I), en el nostre cas en voluntaris sans. Des de llavors fins ara s'han realitzat més de 80 assaigs clínics d'aquestes característiques, englobant un gran nombre d'agents farmacològics, com per exemple analgèsics, broncodilatadors, antihipertensius, fàrmacs gastroactius, antihistamínics, entre d'altres. Donades les creixents exigències requerides en la investigació clínica i la necessitat

pacientes (de 250 a 1000), con características clínicas más heterogéneas que en la fase anterior con la finalidad de determinar la potencial utilidad del fármaco dentro del arsenal terapéutico disponible.

La Fase I, que algunos autores han sugerido que se denomine "Farmacología Humana" en contraposición al resto de Fases propiamente clínicoterapéuticas, es una prolongación natural de la investigación preclínica y constituye un puente de conexión entre la investigación básica en animales y la investigación terapéutica que se inicia con la Fase II. Si bien el objetivo principal de esta fase consiste en establecer la eventual dosis máxima tolerada y el perfil de seguridad clínicobiológico del NCE, tiene igual trascendencia investigar su comportamiento farmacocinético y evaluar sus efectos farmacológicos en el hombre.

Desde el año 1983, el Área de Investigación Farmacológica del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, conjuntamente con la Servei de Farmacologia Clínica de este mismo Hospital, y el Departamento de Farmacología y Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona, han llevado a cabo un gran número de actividades relacionadas con el estudio de nuevos fármacos en el hombre. Entre ellas han merecido una atención preferente las que se han realizado sobre el estudio de los efectos iniciales de los fármacos en el hombre (es decir, los llamados Ensayos Clínicos en Fase I) que como es bien sabido se llevan a cabo en voluntarios sanos. Desde aquel año hasta la actualidad se han realizado más de 80 ensayos clínicos de estas características que abarcan un gran número de agentes farmacológicos, tales como analgésicos, broncodilatadores, antihipertensivos, fármacos gastroactivos, antihistamínicos, entre otros muchos. Dadas las crecientes exigencias requeridas en la investigación clínica y la necesi-

d'adoptar les normatives de qualitat ceyint-se a les anomenades "Bones Pràctiques Clíniques", es disposa de: a) una infraestructura adequada per a realitzar investigació amb voluntaris sans retribuïts, b) un equip tècnic que permet mesurar en forma objectiva, quantitativa i no invasiva la resposta farmacològica objecte d'estudi, c) un suport informàtic, estadístic ofimàtic adequat imprescindible per l'anàlisi del gran número de variables que s'originen en aquests estudis, i d) experiència provada dels investigadors, personal d'infermeria i auxiliars tècnics que intervenen en l'estudi, en el maneig dels voluntaris, procediments i actuació enfront eventuais reaccions secundàries que podrien produir-se. El grup d'investigadors ha estat pioner en aquests estudis i probablement és el que més estudis ha portat a terme en aquest sentit a l' Estat Espanyol. Si bé un número important de les investigacions que es porten a terme es realitzen per iniciativa pròpia subvencionades per organismes públics, també s'han posat tots els recursos a disposició de la indústria farmacèutica, tant nacional com internacional, per a la realització de projectes de cooperació conjunta en el desenvolupament de fàrmacs.

Des de fa aproximadament 8 anys, una part molt important de l'activitat investigadora d'aquesta Àrea està dirigida a l'estudi dels psicofàrmacs i d'altres fàrmacs actius sobre el sistema nerviós central en el subjecte sa, evaluant diferents aspectes relacionats amb el processament sensor-cognitiu-motor. El coneixement d'aquestes accions resulta del màxim interès, no solament per predir els possibles efectes terapèutics que aquests agents podran desenvolupar ulteriorment en l'home malalt, sinó també per a prevenir la seva toxicitat i fins i tot establir el seu possible mecanisme d'acció. Els contactes establerts amb grups

de adoptar las normativas de calidad contenidas en las denominadas "Buenas Prácticas Clínicas", se dispone de: a) una infraestructura adecuada para realizar investigación con voluntarios sanos retribuidos, b) un equipo técnico que permita medir de forma objetiva, cuantitativa y no invasiva la respuesta farmacológica objeto de estudio, c) un soporte informático, estadístico y ofimático adecuado, imprescindible para el análisis del gran número de variables que se originan en estos ensayos, y d) experiencia probada de los investigadores y del personal de enfermería y auxiliares técnicos que intervienen en el estudio, tanto con respecto al manejo de los voluntarios y de los procedimientos que se apliquen en el estudio, como en la actuación frente a las eventuales reacciones secundarias que podrían producirse. Nuestro grupo ha sido pionero en este tipo de investigación y probablemente el que más estudios ha llevado a cabo en este sentido en España. Si bien un número importante de las investigaciones que se llevan a cabo se realizan por iniciativa propia subvencionadas por organismos públicos, también se han puesto todos los recursos a disposición de la industria farmacéutica, tanto nacional como internacional, para la realización de proyectos de cooperación conjunta en el desarrollo de fármacos.

Desde hace aproximadamente 8 años, una parte muy importante de la actividad investigadora de esta Área está dirigida al estudio de los psicofármacos y de otros fármacos activos sobre el sistema nervioso central en el hombre sano, evaluando diferentes aspectos relacionados con el procesamiento sensorio-cognitivo-motor. El conocimiento de estas acciones resulta del máximo interés, no sólo para predecir los posibles efectos terapéuticos que estos agentes podrán desarrollar ulteriormente en el hombre enfermo, sino también para prevenir su toxicidad e incluso establecer su posible mecanismo de acción. Los con-

europaus han facilitat que gràcies a ajudes institucionals, investigadors de l'equip hagin fruit d'estades en Universitats estrangeres, gràcies a les quals s'han incorporat al nostre medi diverses tècniques d'evaluació de la interacció fàrmac/cervell en l'home: A) diferents escales autoadministrades (analògiques, numèriques, descriptives) que intenten estandaritzar la recollida d'informació subjectiva, B) nombroses proves conductuals, que integrades sota la denominació comú de "rendiment psicomotor" evaluen aspectes parcials dels processos perceptiu-cognitiu-motors emprats en el processament d'informació, com per exemple: freqüència crítica de fusió-centelleig, temps de reacció, proves d'atenció dividida i sostinguda, evaluació de la funció mnèsica o proves de coordinació oculomaneu, C) registres computaritzats de signes convencionals com el grau d'oscil·lació corporal o el tremolor distal d'extremitats superiors, D) els diferents components (exògens, mesògens, endògens) dels potencials evocats cerebrals, com representació de l'activitat elèctrica generada en les diferents etapes de processament d'estímul sensorials, E) la quantificació topogràfica de l'activitat elèctrica cerebral en condicions basals, cartografia de la fàrmaco-EEG-quantitativa, que permet determinar si un fàrmac és actiu sobre el SNC comparat amb placebo, quina serà la seva eventual eficàcia clínica, a quin dosi i a quin temps actuarà i les dosis equipotents de diferents formulacions galèniques. Totes elles comparteixen la característica d'ésser mètodes que permeten explorar la interacció cervell/fàrmacs en l'estat de vigília desde diferents nivells d'integració, complementaris entre si.

L'Àrea d'Investigació Farmacològica ha desenvolupat nombrosos estudis experimentals durant el darrers 10 anys, els

tactos establecidos con grupos europeos, gracias a ayudas institucionales, han facilitado que investigadores del equipo pudieran disfrutar de estancias en Universidades extranjeras, las cuales han permitido incorporar en nuestro medio diversas técnicas de evaluación de la interacción fármaco/cerebro en el hombre: A) diferentes escalas de autoadministración (analógicas, numéricas, descriptivas) que intentan estandarizar la recogida de información subjetiva, B) numerosas pruebas conductuales, que integradas dentro de la denominación común de "rendimiento psicomotor" evalúan aspectos parciales de los procesos perceptivo-cognitivo-motors empleados en procesamiento de información, como por ejemplo: frecuencia crítica de fusión-centelleo, tiempo de reacción, pruebas de atención dividida y sostenida, evaluación de la función mnésica o pruebas de coordinación oculomaneu, C) registros computarizados de señales convencionales, como el grado de oscilación corporal o el temblor distal de las extremidades superiores, D) los diferentes componentes (exógenos, mesógenos, endógenos) de los potenciales evocados cerebrales, como representación de la actividad eléctrica generada en las distintas etapas del procesamiento de estímulos sensoriales, E) la cuantificación topográfica de la actividad eléctrica cerebral en condiciones basales, cartografía de la fármaco-EEG-cuantitativa, que permite determinar si un fármaco es activo en el SNC comparado con placebo, cual será su eventual eficacia clínica, a qué dosis y en que tiempo actuará, y las dosis equipotentes de diferentes formulaciones galénicas. Todos ellos comparten la característica de ser métodos que permiten explorar la interacción cerebro/fármacos en estado de vigilia desde diferentes niveles de integración, complementarios entre si.

El Área de Investigación Farmacològica ha desarrollado, durante los últi-

quals engloben una àmplia gama d'objectius i procediments de recerca.

Actualment disposa d'una infraestructura composta per vàries seccions que permet, gràcies al treball coordinat del personal especialitzat i a les tècniques avançades d'avaluació biològica, conductual i neurofisiològica, oferir els següents serveis:

- * Disseny, elaboració i execució d'assaigs clínics en fase I: tolerabilitat, farmacocinètica, bioequivalència, interaccions, farmacodinamia, rendiment psicomotor, son.
- * Farmacoepidemiologia: estudis d'utilització de medicaments, farmacovigilància i estudis farmacoeconòmics.
- * Coordinació d'assaigs clínics-terapèutics (fases II-IV).
- * Monitorització i auditories.
- * Planificació i desenvolupament de projectes de recerca.
- * Elaboració de projectes de recerca.
- * Disseny de quaderns de recollida de dades (CRDs).
- * Processament de dades i anàlisi estadística.
- * Elaboració d'informes d'investigació
- * Elaboració d'informes d'expert.
- * Assessorament metodològic i estadístic.
- * Activitat docent.

Tantmateix existeix una Secció de Garantia i Control de Qualitat encarregada d'assegurar que tots els serveis citats es realitzin segons els procediments normalitzats de treball (PNT) propis de l'Àrea i obeeixin les normes de bona pràctica clínica (BPCs).

mos 10 años, numerosos estudios experimentales que abarcan una amplia gama de objetivos y procedimientos de investigación.

En la actualidad dispone de una infraestructura compuesta por varias secciones que permite, gracias al trabajo coordinado de personal especializado y a la disponibilidad de técnicas avanzadas de evaluación biológica, conductual y neurofisiológica, ofrecer los siguientes servicios:

- * Diseño, elaboración y ejecución de ensayos clínicos en fase I: tolerabilidad, farmacocinética, bioequivalencia, interacciones, farmacodinamia, rendimiento psicomotor, sueño.
- * Farmacoepidemiología: estudios de utilización de medicamentos, farmacovigilancia y estudios farmacoeconómicos.
- * Coordinación de ensayos clínico-terapéuticos (fases II-IV).
- * Monitorización y auditorías.
- * Planificación y desarrollo de proyectos de investigación.
- * Elaboración de proyectos de investigación.
- * Diseño de cuadernos de recogida de datos (CRDs)
- * Procesamiento de datos y análisis estadístico.
- * Elaboración de informes de investigación.
- * Elaboración de informes de experto.
- * Asesoramiento metodológico y estadístico
- * Actividad docente.

Así mismo existe una Sección de Garantía y Control de Calidad encargada de asegurar que dichos servicios se realizan de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) propios del Área y se adhieren a las normas de buena práctica clínica (BPCs).

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ/ PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

1990

Estudio de tolerancia de un antiinflamatorio tras la administración de dosis únicas y múltiples por vía tópica en voluntarios sanos.

Faes S.A. Laboratorios

Assessing memory function after single oral doses of anxiolytics in young healthy subjects.

Bristol-Myers S.A.E.

Study on the interaction between an antihypertensive and tolbutamide: an open pharmacodynamic study in healthy volunteers.

Lasa Laboratorios

1991

Ensayo clínico en fase I para evaluar la tolerancia y farmacocinética de una nueva sustancia antimicótica administrada por vía tópica a dosis progresivas.

Wassermann, Sociedad Española de Especialidades Fármaco-terapéuticas S.A.

Valoración de la tolerancia de un beta-bloqueante (inserto ocular). Estudio en voluntarios sanos.

Zambon S.A. Laboratorios Farmacéuticos

Efectos centrales de un antihistamínico: evaluaciones psicométricas y fármaco EEG.

Prodes S.A. Laboratorios. Grupo Prodesfarma.

Estudio doble ciego, cruzado, randomizado, controlado con placebo, de actividad antihistamínica de dosis múltiples orales de un nuevo antihistamínico una vez al día comparado con terfenadina 120 mg una vez al día en voluntario sano.

Almirall S.A. Laboratorios

Ensayo clínico, randomizado, paralelo de variabilidad inter e intra individual de un antihistamínico en dosis únicas orales en voluntario sano.

Almirall S.A. Laboratorios

Estudio de bioequivalencia: Microenemas de diazepam 10 mg para administración rectal.

Lasa Laboratorios

1992

Estudio neuropsicofarmacológico en la desintoxicación alcohólica.
Zambon S.A. Laboratorios Farmacéuticos

Estudio de biodisponibilidad y tolerancia de un antiinflamatorio en voluntarios sanos. Comparación entre una administración aguda por vía oral y otra por vía rectal.
Prodes S.A. Laboratorios. Grupo Prodesfarma

Ensayo de bioequivalencia de un antagonista del calcio entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos, en el voluntario sano.
Wassermann, Sociedad Española de Especialidades Farmaco-Terapéuticas S.A.

Ensayo de bioequivalencia de un antiemético entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos, en el voluntario sano.
Vita S.A.Laboratorios

Ensayo de bioequivalencia de un antagonista del ECA entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos, en el voluntario sano.
Vita S.A.Laboratorios

Ensayo de bioequivalencia de un antagonista del ECA entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos, en el voluntario sano.
Inkeysa S.A.

Ensayo de bioequivalencia de una asociación de antihipertensivos entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos, en el voluntario sano.
Vita S.A. Laboratorios

Estudio comparativo de la farmacocinética de dosis única de comprimidos orales de un analgésico retardado.
Industrias Palex S.A.

Ensayo Clínico, doble ciego, de asignación aleatoria, cruzado, controlado, de efectos centrales y farmacocinética de un antihistamínico y placebo en dosis múltiples orales en voluntario sano.
Almirall S.A. Laboratorios

Tolerancia local y sistémica de una preparación tópica tras aplicación única, múltiple y reexposición.
Inkeysa S.A.

Ensayo clínico doble ciego, cruzado, aleatorio, de tolerabilidad y seguridad cardiovascular de una asociación retard comparada con placebo en dosis únicas en voluntarios sanos.
Almirall S.A. Laboratorios

Objetivación de efectos centrales de dosis crecientes de un nuevo ansiolítico en el hombre.
Dr Esteve S.A. Laboratorios

Estudio de farmacocinética y biodisponibilidad de una heparina de bajo peso molecular, en voluntarios sanos.
Bioibérica, S.A.

1993

Tolerancia local y sistémica de un gel tras aplicación única, múltiple y reexposición.
Laboratorios SALVAT, S.A.

Ensayo de bioequivalencia de un antibiótico entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos en el voluntario sano.
Laboratorios Vita, S.A.

Estudio piloto: Perfil farmacocinético de un antagonista del PAF en voluntario sano tras dosis única oral.
Laboratorios Lasa, S.A.

Estudio de farmacocinética de un antiinflamatorio. Comparación de la biodisponibilidad relativa del antiinflamatorio en dos formulaciones distintas y del ketoprofeno tras la administración oral a dosis única en voluntarios sanos.
Laboratorios Menarini, S.A.

Efectos centrales de dosis crecientes de un nuevo ansiolítico comparados con buspirona y diazepam en sujetos sanos: Evaluaciones mediante cartografía topográfica de la fármaco-EEG, pruebas de rendimiento psicomotor y reportes autosubjetivos.
Laboratorios Dr. Esteve, S.A.

Ensayo clínico, randomizado, cruzado, de biodisponibilidad relativa de tres formulaciones de comprimidos orales de liberación sostenida de un broncodilatador en dosis únicas comparadas con la solución oral en voluntarios sanos.
Laboratorios Almirall, S.A.

Ensayo clínico de farmacocinética de un antiulceroso en el voluntario sano.
Centro de Investigación Grupo Ferrer.

Estudio sobre seguridad, tolerancia y farmacocinética con dosis múltiples crecientes de un retroviral en voluntarios VIH+.
Laboratorios Upjohn, S.A.

Estudio de linealidad cinética tras la administración de cuatro dosis orales de un antagonista del PAF en el voluntario sano.
Laboratorios LASA, S.A.

Ensayo de bioequivalencia de un antagonista de los canales del calcio entre dos formulaciones orales en forma de solución en el voluntario sano.
Laboratorios Andromaco, S.A.

Estudio farmacocinético y de tolerabilidad de un antiinflamatorio tras su administración oral a dosis única y múltiple en el voluntario sano.
Laboratorios Menarini, S.A.

Estudio de biodisponibilidad de una heparina de bajo peso molecular, en voluntarios sanos.

Laboratorios ROVI, S.A.

Ensayo de bioequivalencia de un antiulceroso entre dos formulaciones orales en forma de comprimidos en el el voluntario sano.

Laboratorios Vita, S.A.

Estudio piloto de una dosis de 20 mg de un antidepresivo en forma de cápsulas: farmacocinética

Laboratorios Lilly, S.A.

IV - BEQUES I AJUTS/ BECAS Y AYUDAS

AJUTS I PROJECTES D'INVESTIGACIÓ EN COOPERACIÓ AMB LA INDÚSTRIA FARMACÈUTICA/AYUDAS Y PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN COOPERACIÓN CON LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Beca anual de Laboratorios Almirall para la Formación de Personal Investigador en el Area de Investigación Farmacológica.

Beca Anual de Laboratorios Astra-Ifesa para la Formación de Personal Investigador en el Area de Investigación Farmacológica.

Beca Anual de Laboratorios Prodes para la Formación de Personal Investigador en el Area de Investigación Farmacológica.

Beca Anual de Laboratorios Vita para la Formación de Personal Investigador en el Area de Investigación Farmacológica.

Beca Anual de la Fundación Uriach para la Formación de Personal Investigador en el Area de Investigación Farmacológica.

AJUDES A LA INVESTIGACIÓ, BEQUES, PREMIS I ESTADES A L'ESTRANGER / AYUDAS A LA INVESTIGACIÓN, BECAS, PREMIOS Y ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO

CIRIT (estancias de corta duración en el extranjero): "Study of theoretical models to evaluate psychoactive drugs on the CNS by means of new technologies". *Prof. I. Hindmarch. Azcona O. 1990*

FIS: "Estudio farmacocinético y farmacodinámico de fármacos utilizados en el tratamiento aversivo del alcoholismo crónico. (Contribución al estudio de la cianamida, con énfasis en la biodisponibilidad y la correlación entre niveles plasmáticos de cianamida y la inhibición de ALDH plasmática en sujetos sanos)". *Azcona O. 1990*

FIS: "Evaluación de los efectos centrales inducidos por benzamidas tras administración única y repetida y su interacción con alcohol". *J. Torrent. 1990*

FIS: "Caracterización del efecto sobre el S.N.C. de los nuevos ansiolíticos GABA-Bz-Cl independientes mediante cartografía de la fármaco-EEG- cuantitativa en el hombre". *MJ Barbanoj*. 1990

Beca de Investigación Biomédica "Severo Ochoa" (convocatoria de 1989), de la **Fundación de Investigación Ferrer:** "Perfil bioeléctrico cerebral de los fármacos ansiolíticos en el hombre: implicaciones fisiopatológicas". *MJ Barbanoj*. 1990-1992

(Beca de intercambio con el gobierno Austríaco) **Dirección General de Relaciones Culturales y Científicas del Ministerio de Asuntos Exteriores:** "Bewertung der encefalotropischen Wirkung der neuen unabhängigen Anxiolytica GABA-Bz-Cl mittels des Qualitativen-Pharmako-EEG beim Menschen". *MJ Barbanoj*. 1991

FIS: "Un modelo de ansiedad en el hombre: su modificación por fármacos con diferentes mecanismos de acción". *Barbanoj MJ, García-Gea C, Antonijoan RM*. 1992

FIS: "Diferencias adaptativas durante la habituación ante estímulos estresantes: Estudio de la implicación del sistema gaba/benzodiazepínico en modelos animales y humanos". *García-Gea C, Gich I*. 1992

V - COMUNICACIONES A CONGRESSOS/COMUNICACIONES A CONGRESOS

1990

IVth European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Geneva. 1990.

Peraire C, Torrent J, Pruñonosa J, Azcona O, Nomen M, Obach R: Multiple dose pharmacokinetic study of cilcletanine in healthy volunteers.
European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. Special issue, pp. 29, 1990.

Ramis J, Mis R, Conte L, Forn J, Torrent J, Gich I, Barbanoj MJ, Jané F: Pharmacokinetic study of triflusal multiple doses in healthy subjects.
European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. Special issue, pp. 37, 1990.

6th IPEG Symposium. Goteborg. 1990.

MJ Barbanoj, P Anderer, RM Antonijoan, J Torrent, F Jané, B Saletu: Central effects of buspirone and its interaction with diazepam: a pharmaco-EEG brain mapping study.

XVII Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría. Salamanca. 1990.

Azcona O, Barbanoj MJ, Bayés MC, García Gea C, Torrent J, Jané F: Cambios sobre funciones cognitivas y memoria inducidos por ansiolíticos.

IX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Tenerife. 1990.

Bayés MC, Barbanoj MJ, Gea CG, Gich I, Torrent J, Jané F.: Cambios en la función mnésica y en el nivel de vigilancia tras dosis únicas orales de buspirona y alprazolam en sujetos sanos jóvenes.

Revista de Farmacología Clínica y Experimental. 7(supl 2): 89, 1990.

(Premio a la mejor comunicación científica).

International Conference. Medical Informatics and Medical Education: The impact of Informatics on Physician's Profession. International Symposium. Mathematical Approaches to Brain Functioning Diagnosis. Prague. 1990.

Anderer P, Semlitsch H, Saletu B, Barbanoj MJ.: Topographic EEG mapping: Two steps analysis for automatic minimization and rejection of artifacts.

1991

The Fourth Swiss EEG-EP Mapping Meeting. Zurich. 1991.

Anderer P, Semlitsch MV, Saletu B, Barbanoj MJ.: Minimization and rejection of artifacts in topographic EEG and ERP mapping.

II Congrés d'Associacions de Teràpia i Modificació del Comportament de Països de Llengües Llatines "Latini Dies". Sitges. 1991.

Sánchez R, Tobeña A, Fernández Teruel A, Escorihuela RM, Barbanoj MJ.:

Alprazolam i habituació emocional durant l'exposició a estímuls fòbics.

Meeting of the British Association for Psychopharmacology. York. 1991.

Azcona O, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F.: Evaluation of the effects of alcohol caffeine interaction on the central nervous system.

Journal of Psychopharmacology. 6(1): 136, 1992.

IVth European College of Neuropsychopharmacology Congress. Monte-Carlo. 1991.

Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F.: On the central effects of increasing doses of buspirona: a pharmaco-EEG study utilizing imaging methods.

European Neuropsychopharmacology. 1(3): 420, 1991.

Bayés MC, Barbanoj MJ, Gea CG, Torrent J, Gich I, Jané F.: Assessing memory function after single oral doses of buspirona and alprazolam in young healthy subjects.

European Neuropsychopharmacology. 1(3): 421, 1991.

Antonijoan RM, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F.: Effect of caffeine and yohimbine in the induction of anxiety in healthy subjects: a preliminary report.

European Neuropsychopharmacology. 1(3): 423, 1991.

Azcona O, Barbanoj MJ, Gich I, Torrent J, Jané F.: Assessment of the central effects of orthopramides in healthy subjects.

European Neuropsychopharmacology. 1(3): 434, 1991.

XVI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Vitoria. 1991.

Azcona O, Barbanoj MJ, Gea CG, Torrent J, Jané F.: Efectos centrales de compuestos depresores y estimulantes evaluados mediante pruebas de rendimiento psicomotor.

Anales de Psiquiatría. 7(I): 36-37, 1991.

Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F.: Análisis estadístico descriptivo como estrategia alternativa en la evaluación de resultados de psicofarmacología: un ejemplo utilizando la cartografía topográfica de la F-EEG-C.

Anales de Psiquiatría. 7(I): 37-38, 1991.

IV Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas. XII Jornadas Nacionales de AEFI. Barcelona. 1991.

Artiga O, Menargues J, Vallés R, Obach M, Barbanoj MJ, Antonijoan RM.: Efecto de la ingesta aguda y crónica de ajo sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP, colágeno, trombina y ácido araquidónico en voluntarios sanos.

Circular Farmacéutica. 91(Septiembre): 57, 1991.

1992

The Fifth Swiss EEG-EP Mapping Meeting. Zurich. March 5th-6th. 1992.

Anderer P, Barbanoj MJ, Saletu B, Semlitsch H.: On the necessity of using various target variables for interpreting pharmaco-EEG findings.

Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F.: Missinterpretation of pharmaco-EEG-brain mapping results when sample-EEG-characteristics are not considered.

International Meeting on Strategies for Studying CNS Active Compounds: Models, Screens and Clinical Syndromes. Madrid. 1992.

Bayés MC, Barbanoj MJ, Gich I, Gea CG, Torrent J, Jané F.: Assessing the relationship between memory and sedation in human performance.

Behavioural Pharmacology. 3(1): 82, 1992.

7th IPEG Symposium. Boca Ratón, Florida. 1992.

Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F, Teixido P.: Assessing acute adverse vigilance-related CNS effects of "non-sedative" antihistamines: relevance of the "integrated approach" in phase I studies.

Neuropsychobiology. 25: 65, 1992.

Saletu B, Grunberger P, Anderer P, Sieghart W, Barbanoj MJ, Laudignon N.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with 2 isomers of fenfluramine utilizing EEG brain mapping, psychometric and psychophysiological methods. *Neuropsychobiology*. 25: 81, 1992.

Anderer P, Saletu B, Semlitsch H, Barbanoj MJ.: Target variables of different types are necessary to assess the nootropic effect of xantinolnicotinate in a pharmaco-EEG study with demented patients.

XVIIIth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (C.I.N.P.) Congress. Nice. 1992.

Sánchez R, Tobeña A, Fernández Teruel A, Escorihuela RM, Barbanoj MJ.: Alprazolam and emotional habituation during exposure to a phobic stimulus. 1992.

BAP/EBPS Joint Meeting. Cambridge. 1992.

Azcona O, Barbanoj MJ, Gich I, Torrent J, Jané F, Lloria X.: Evaluation of CNS effects of repeated doses of ebastine and their interaction with ethanol in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology. Abstract Book BAP/EBPS Meeting*: A25: 100, 1992.

Bayés MC, Barbanoj MJ, Gea CG, Gich I, Torrent J, Jané F.: Mnestic function and behavioural assessments after increasing doses of diazepam and its interaction with buspirone. *Journal of Psychopharmacology. Abstract Book BAP/EBPS Meeting*: A36: 143, 1992.

XI Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. San Sebastián. 1992.

Bayés MC, Vallés J, Antoni Joan RM, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F.: Estudio farmacodinámico de interacción entre cicletanina y tolbutamida en voluntario sano.

Gich I, Bayés MC, López C, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F.: Bioequivalencia entre dos comprimidos de cisapride en el hombre.

1993

Ier Congreso Nacional de Medicina Farmacéutica. Madrid. 1993.

Barbanoj MJ, Martín S, Gich I, Antoni Joan RM, Bayés MC.: Potenciales evocados somatosensoriales dolorosos como método algésimétrico experimental en sujetos sanos. (Premio a la mejor comunicación científica).

XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacología. Valladolid. 1993.

Sáenz-Campos D, Antoni Joan RM, Barbanoj MJ, Falkon L, Fontcuberta J, Jané F.: Estudio farmacocinético de la administración de dosis crecientes de una heparina de bajo peso molecular.

Revista de Farmacología Clínica y Experimental. Número especial: 170, 1993

VI - PUBLICACIONES / PUBLICACIONES (1990-1993)

1990

Arnera V, Ventouras K, Llull JB, Torrent J, Jané F, Fels P: Biopharmaceutical aspects of doxycycline controlled-release formulation. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**. Special issue, pp. 19, 1990.

Antonijoan RM, Barbanoj MJ, Torrent J, Jané F: Evaluation of psychological distress related to psychotropic drug consumption in the elderly: Hospitalised vs non-hospitalised. **Neuropsychobiology**. 23: 25-30, 1990.

Ramis J, Torrent J, Mis R, Conte L, Barbanoj MJ, Jané F, Forn J: Pharmacokinetics of triflusal after single and repeated doses in man. **International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology**. 28: 344-349, 1990.

Torrent J, Gich I, Barbanoj MJ, Conte A, Aguilar J, Jané F: Measuring eye-irritation induced by antiinflammatory agents using objective and subjective assessments in non-patient subjects. **Current Therapeutic Research**. 47: 1021-1036, 1990.

Borja J, Perez N, Olivella P, Ros O, Guindo J, Martinez D, Bayés MC: Sistemática general de los ensayos clínicos con fármacos antiarrítmicos. **Revista Latina de Cardiología**. 11: 71-74, 1990.

1991

Peraire C, Torrent J, Pruñonosa J, Azcona O, Nomen M, Obach R: Multiple dose pharmacokinetic study of cicletanine in healthy volunteers. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**. Special issue III: 173-177, 1991.

Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, Torrent J, Benito S, Net A, Jané F: Changes in gentamicin pharmacokinetic profiles induced by mechanical ventilation. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 40: 297-302, 1991.

Azcona O, Torrent J, Verges J, Marquez M, Albet C, Ortiz J, Jané F: Tolerance and kinetic behaviour after single and repeated vaginal administration of sertaconazole cream and tablets in healthy volunteers. **Current Therapeutic Research**. 49: 1046-1060, 1991.

Parra P, Limón A, Ferré S, Guix T, Jané F: HPLC separation of caffeine, theophylline, theobromine and paraxantine in rat brain and serum. **Journal of Chromatography. Biomedical Applications**. 570: 185-190, 1991.

Ramis J, Mis R, Forn J, Torrent J, Gorina E, Jané F: Pharmacokinetics of triflusal and its main metabolite HTB in healthy subjects following a single oral dose. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**. 16: 269-273, 1991.

1992

Izquierdo I, Bayés MC, Jané F, Alomar A, Forn J: Local and systemic tolerance of flutrimazole skin creams following single and repeated topical application in healthy volunteers. **Arzneimittel Forschung/Drug Research**. 42: 859-860, 1992.

Cisteró A, Abadias M, Lleonart R, De la Fuente V, Pinto E, Torrent J, Jané F: Astemizole in asthma. **Annals of Allergy**. 69: 123-127, 1992.

Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F: Análisis estadístico descriptivo como estrategia alternativa en la evaluación de resultados de psicofarmacología: un ejemplo utilizando la cartografía topográfica de la F-EEG-C. En: **XVI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. ELA Editorial, Grupo ARAN, Madrid, 1992, pp. 625-635.

Anderer P, Semlitsch H, Saletu B, Barbanoj MJ: Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology. **Psychiatry Research: Neuroimaging**. 45: 79-93, 1992.

Bayés MC, García Gea C, Antonijoan RM: Doping y deporte. **El farmacéutico**. 29-34, julio 1992.

1993

García Cases C, Duque A, Borja J, Izquierdo I, De la Fuente V, Torrent J, Jané F: Evaluation of the methodological quality of clinical trial protocols: A preliminary experience in Spain. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 44: 401-402, 1993.

Saletu B, Barbanoj MJ, Anderer P, Sieghart W, Laudignon N, Grünberger J: Clinical-pharmacological study with the 2 isomers (d-, l-) of fenfluramine and its comparison with chlorpromazine and d-amphetamine: blood levels, EEG brain mapping and safety evaluation. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**. 15: 291-312, 1993.

Grünberger J, Saletu B, Linzmayer L, Barbanoj MJ: Clinical-pharmacological study with the with the 2 isomers (d-, l-) of fenfluramine and its comparison with chlorpromazine and d-amphetamine: Psychometric and psychophysiological evaluation. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**. 15: 313-328, 1993.

Anderer P, Barbanoj MJ, Saletu B, Semlitsch HV: Restriction to a limited set of EEG-target variables may lead to missinterpretation of pharmaco-EEG results. **Neuropsychobiology**. 27: 112-116, 1993.

Jané F, Barbanoj MJ: Farmacología de las benzodiazepinas. En: **Adicción a psicofármacos**. M Casas, M Gutiérrez, L San Molina (eds.). Ediciones en Neurociencias, Sitges, 1993, pp. 41-61.

EN PRENSA

Barbanoj MJ, Gich I, Antonijoan RM, Bayés MC: Ensayos de farmacodinamia. Efectos farmacológicos. En: **Las primeras fases del desarrollo clínico de nuevos fármacos**. Dir. OM Bakke. IMIM, Barcelona, (en prensa)

Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F: Topographic pharmaco-EEG mapping of increasing doses of buspirone and its comparison with diazepam. **Human Psychopharmacology**.(en prensa).

Barbanoj MJ, Azcona O, Torrent J, Jané F: Measures and methods in combining PK-PD Data: Application to CNS Active Compounds. En: **Human Psychopharmacology: Measures and Methods, Vol. 5/6**. I Hindmarch & P Stonier (eds.). John Wiley & Sons, Ltd. London, (en prensa).

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN NEUROPSICOFARMACOLOGIA/LINEA DE INVESTIGACIÓN EN NEUROPSICOFARMACOLOGÍA (1990-1993)

I-PERSONAL

Responsable de Línia / Responsable de Línea

M. Casas Brugué:

Cap de la Unitat de Conductas Adictivas.

Responsable del Laboratori de Neuropsicofarmacologia.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Professor Titular de Psiquiatria.

Facultat de Medicina.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Investigadors / Investigadores

J. Pérez de los Cobos (Psiquiatra)

J. Guardia (Psiquiatra)

C. Pinet (Psiquiatra)

G. Prat (Psicòleg)

A. Tejero (Psicòleg)

J. Trujols (Psicòleg)

X. Roca (Psicòleg)

D. Fortes (Psicòleg)

P. Duro (Psicòleg)

Tècnics de Laboratori / Técnicos de Laboratorio

S. López

A. Rubio

II - INTRODUCCIÓ

INTERÉS MÈDIC I SOCIAL DE LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

Dins dels espectaculars avanços que les ciències mèdiques han anat experimentant en els darrers anys, no hi ha el menor dubte que s'han de descartar per la seva importància els que han realitzat els complexos camps de la Neurologia, la Psicologia i la Psiquiatria, dins el marc comú de les, actualment, denominades Neurociències. Aquests avanços han suposat el que aquestes especialitats mèdiques hagin passat de ser una curiositat acadèmica, en el cas de la Neurologia, o un instrument de prevenció social, en el de la psiquiatria, a constituir-se en un dels focus de major progrés científic actual, amb el desenvolupament constant de nous mètodes profilàctics i terapèutics cada vegada més selectius i eficaços.

Els trastorns d'origen neurològic i psíquic són, amb una gran diferència quantitativa sobre la resta de quadres patològics coneguts en medicina, les malalties que més afecten actualment a l'ésser humà.

Els trastorns neurològics i psíquics que es cataloguen com de molt greus i altament destructius per a l'individu presenten uns percentatges d'incidència que oscil·la entre un 2 i un 3 per cent de la població general. L'extraordinària magnitud d'aquests percentatges es posa de manifest quan s'expressen en números reals i es pot afirmar per exemple que, a Espanya, entorn de 800.000 individus patiran en un determinat moment de la seva vida un trastorn neurològic o mental greu. Aquesta xifra és molt superior a la totalitat de la població de moltes províncies espanyoles. Si s'estudien la resta de patologies neurològiques o mentals, com

II - INTRODUCCIÓN

INTERÉS MÉDICO-SOCIAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Dentro de los espectaculares avances que las ciencias médicas vienen experimentando en los últimos años, no cabe duda que deben descartarse por su importancia los que han realizado los complejos campos de la Neurología, la Psicología y la Psiquiatría, dentro del marco común de las, actualmente, denominadas Neurociencias. Estos avances han supuesto el que estas especialidades médicas hayan pasado de ser una curiosidad académica, en el caso de la Neurología, o un instrumento de prevención social, en el de la psiquiatría, a constituirse en uno de los focos de mayor progreso científico actual, con el desarrollo constante de nuevos métodos profilácticos y terapéuticos cada vez más selectivos y eficaces.

Los trastornos de origen neurológico y psíquico son, con una gran diferencia cuantitativa sobre todo el resto de cuadros patológicos conocidos en medicina, las enfermedades que más afectan actualmente al ser humano.

Los trastornos neurológicos y psíquicos que se catalogan como de muy graves y altamente destructivos para el individuo presentan unos porcentajes de incidencia que oscila entre un 2 y un 3 por cien de la población general. La extraordinaria magnitud de estos porcentajes se pone de manifiesto cuando se expresan en números reales y se puede afirmar por ejemplo que, en España, alrededor de 800.000 individuos padecerán en algún momento de su vida un trastorno neurológico o mental grave. Esta cifra es muy superior a la totalidad de la población de muchas provincias españolas. Si se estudian las restantes patologías neurológicas o mentales, co-

poden ser la neurosi, els trastorns de conducta, els quadres dolorosos d'origen desconegut, etc, els percentatges mostren les sorprenents xifres d'un 20 a un 30 % de la població general afectada, la qual cosa significa que és pràcticament impossible trobar una família sense que algun dels seus membres pateixin una d'aquestes malalties.

No hi ha, doncs, el menor dubte que l'estudi de malalties, que tenen el seu origen en un trastorn del sistema nerviós central sigui neurològic o psíquic, té una gran importància social tant des del punt de vista sanitari com econòmic.

Es important ressaltar, principalment en el cas de la Psicologia i Psiquiatria, que el treball d'investigació ha d'efectuar-se dins del rigor metodològic que propugnen les Neurociències. Es consideren englobades sota aquest nom totes aquelles disciplines que, seguint el mètode científic-natural, tenen com a objectiu l'estudi del Sistema Nerviós Central i Perifèric amb la triple finalitat de:

- a. Conèixer progressivament la seva morfologia i fisiologia (tant en el seu vessant orgànic com psíquic).
- b. Conèixer els processos patològics que els afecten i buscar-los-hi un tractament apropiat.
- c. Buscar la manera de modificar el curs i l'evolució de qualsevol tipus de malaltia orgànica (sistèmica, metabòlica, infecciosa, etc.) mitjançant l'establiment de processos interactius amb les diferents estructures i vies neuronals que componen el SNC, amb la finalitat d'estimular processos autocuratius mitjançant el control que el cervell té sobre tots i cada un dels òrgans i funcions del cos humà.

mo pueden ser la neurosis, los trastornos de conducta, los cuadros dolorosos de origen desconocido, etc., los porcentajes muestran las sorprendentes cifras de un 20 a un 30 % de la población general afectada, lo cual significa que es prácticamente imposible encontrar una familia sin que alguno de sus miembros padezca una de estas enfermedades.

No cabe, pues, la menor duda de que el estudio de enfermedades que tienen su origen en un trastorno del sistema nervioso central sea neurológico o psíquico, tiene una gran importancia social tanto desde un punto de vista sanitario como económico.

Es importante resaltar, principalmente en el caso de la Psicología y la Psiquiatría, que el trabajo de investigación debe efectuarse dentro del rigor metodológico que propugnan las Neurociencias. Se consideran englobadas bajo este nombre todas aquellas disciplinas que, siguiendo el método científico-natural, tienen como objetivo el estudio del Sistema Nervioso Central y Periférico con el triple fin de:

- a. Conocer progresivamente su morfología y fisiología (tanto en su vertiente orgánica como psíquica).
- b. Conocer los procesos patológicos que los afectan y buscarles tratamiento apropiado.
- c. Buscar la manera de modificar el curso y la evolución de cualquier tipo de enfermedad orgánica (sistémica, metabólica, infecciosa, etc.) a través del establecimiento de procesos interactivos con las diferentes estructuras y vías neuronales que componen el SNC, con el fin de estimular procesos autocurativos a través del control que el cerebro tiene sobre todos y cada uno de los órganos y funciones del cuerpo humano.

CONSTITUCIÓ DEL CONSELL ASSESSOR

Recentment es va considerar molt interessant científicament i de gran utilitat pràctica la constitució d'un Consell Assessor d'aquesta Línia d'Investigació, que tindria com a principal objectiu proposar, encarrilar i jutjar els diferents projectes d'investigació que anessin éssent desenvolupats. Aquest Consell Assessor presidit pel Patró de la Fundació, Sr. José Sisquellas Montero, està constituït pel Prof. Miquel Rutllant Bañeres, Director Mèdic de la Fundació, el Prof. Jesús García Sevilla, Catedràtic de Farmacologia de la Universitat de les Illes Balears, el Prof. Juan Gibert-Rahola, Catedràtic de Farmacologia de la Universitat de Cadis i el Prof. Miguel Casas Brugué, Responsable de la Línia d'Investigació en Neuropsicofarmacologia.

CONSTITUCIÓN DEL CONSEJO ASESOR

Recientemente se ha considerado muy interesante científicamente y de gran utilidad práctica la constitución de un Consejo Asesor de esta Línea de Investigación, que tendría como principal objetivo proponer, encauzar y juzgar los diferentes proyectos de investigación que fueran siendo desarrollados. Este Consejo Asesor presidido por el Patrón de la Fundación, Sr. José Sisquellas Montero, está constituido por el Prof. Miquel Rutllant Bañeres, Director Médico de la Fundación, el Prof. Jesús García Sevilla, Catedrático de Farmacología de la Universitat de les Illes Balears, el Prof. Juan Gibert-Rahola, Catedrático de Farmacología de la Universitat de Cádiz y el Prof. Miguel Casas Brugué, Responsable de la Línea de Investigación en Neuropsicofarmacología.

III - PROJECTES QUE INTEGREN ACTUALMENT LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ.

- I. Estudi del funcionalisme bàsic del model animal "Turning Behaviour".
- II. Estudi de l'activitat dopaminèrgica de les metilxantines.
- III. Desenvolupament de models animals de conductes autoagressives.
- IV. Estudi de l'activitat clínica dels fàrmacs neurolèptics.
- V. Estudi dels factors que intervenen en el procés de recaiguda dels pacients toxicòmans correctament desintoxicats.
- VI. Desenvolupament d'un marcador biològic predictiu de la resposta terapèutica en pacients toxicòmans.
- VII. Estudi de nous fàrmacs agonistes i antagonistes opiacis per a ser introduïts en clínica.

III - PROYECTOS QUE INTEGRAN ACTUALMENTE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.

- I. Estudio del funcionalismo básico del modelo animal "Turning Behaviour".
- II. Estudio de la actividad dopaminérgica de las metilxantinas.
- III. Desarrollo de modelos animales de conductas autoagresivas.
- IV. Estudio de la actividad clínica de los fármacos neurolépticos.
- V. Estudio de los factores que intervienen en el proceso de recaída de los pacientes toxicómanos correctamente desintoxicados.
- VI. Desarrollo de un marcador biológico predictivo de la respuesta terapéutica en pacientes toxicómanos.
- VII. Estudio de nuevos fármacos agonistas y antagonistas opiáceos para ser introducidos en clínica.

IV - TESIS DOCTORALS/TESIS DOCTORALES 1990-1993

"El test de apomorfina. Un marcador biológico de la dependencia de los opiáceos. Guardia Serecigni, José. Tesis Doctoral, 1993.

V - BEQUES I AJUDES/BECAS Y AYUDAS 1990-1993.

FIS 90/872."Estudio de la participación del sistema de neurotransmisión dopaminérgico en los procesos de recaída de los pacientes toxicómanos correctamente desintoxicados". Investigador principal: *Miquel Casas Brugué*.

CICYT PB 90-0507."Estudio bioquímico y conductual de la actividad dopaminérgica de las xantinas". Investigador principal: *Miquel Casas Brugué*.

CIRIT AR91-219."Inhibició de la conducta d'automutilació per antagonistes opiacis". Investigador: *Gemma Prat Vigue*.

CIRIT AR91-220."Situacions de risc, estratègies d'afrontament i autoeficàcia en heroinòmans". Investigador: *Joan Trujol Albet*.

SAF93-0826."Correlatos bioquímicos de las conductas autodestructivas subyacentes en los procesos de recaída en los hábitos tóxicos de los pacientes adictos correctamente desintoxicados". Investigador principal: *Miquel Casas Brugué*.

FIS 93/832."Respuesta del sistema serotoninérgico de la D-Fenfluramina en dependientes de opiáceos abstinentes como marcador biológico de impulsividad y como valoración de los diferentes abordajes terapéuticos de deshabitación". Investigador principal: *José C. Perez De los Cobos Peris*.

FIS 93/735."Estudio de los rendimientos neuropsicológicos en pacientes adictos a opiáceos portadores del virus de la inmunodeficiencia humana". Investigador principal: *Cristina Pinet Ogue*.

VI -CONFERENCIES, PONENCIES I COMUNICACIONS EN CONGRESSOS/
CONFERENCIAS, PONENCIAS Y COMUNICACIONES EN CONGRESOS (1990-
1993).

Casas, M. Alternativas terapéuticas a los trastornos obsesivos. Mesa Redonda: Trastornos Obsesivos. **1er. Encuentro Psiquiátrico de Invierno. Societat Catalana de Psiquiatria.** Lérida, 8-10 de Marzo de 1990.

Casas, M. Estado actual de la teoría dopaminérgica en la esquizofrenia. Mesa Redonda: Avances en la Neurotransmisión. **1er. Encuentro Psiquiátrico de Invierno. Societat Catalana de Psiquiatria.** Lérida, 8-10 de Marzo de 1990.

Casas, M.; Prat, G.; Duro, P. Las conductas autoagresivas condicionados al medio ambiente como factor de recaída de los pacientes toxicómanos. Simposio: Tratamientos en Alcoholismo y Drogodependencias (Presidente Prof. A. Rodríguez López). **XVIII Congreso de la Sociedad Española de Psiquiatría.** Salamanca, 27, 28, 29 y 30 de Junio de 1990.

Casas, M. Uso, abuso y dependencia alcohólica. Problemática actual relacionada con el uso, abuso y dependencia del alcohol en adolescentes y jóvenes. **Universidad Internacional Menendez Pelayo.** Universitat de Barcelona. Barcelona, 2-6 de Julio de 1990.

Casas, M. Modelos asistenciales: Hospitalario. **Cursos de Verano de la Universidad de Oviedo.** Gijón, 2-6 de Julio de 1990.

Casas, M. El Programa SANT PAU-CITRAN de toxicomanías. Mesa Redonda: Unidades Hospitalarias de Desintoxicación. ¿Hacia dónde vamos?. **XVIII Jornadas de Socidrogalcohol.** Barcelona, 26-28 de Septiembre de 1990.

Conill, J.; Pinet, C.; Ribalta, E.; Terradas, A.; Duro, P.; Casas, M. Les effets à long terme de la consommation d'opiacés sur les potentiels évoqués cérébraux. **5^e Congrès Européen de Neurophysiologie clinique.** Paris, 9-12 de Septiembre de 1990.

Casas, M. Dificultades asistenciales en la instauración de un programa conductual en una unidad hospitalaria de desintoxicación. **XVIII Jornadas de Socidrogalcohol.** Barcelona, 26-28 de Septiembre de 1990.

Tejero, A.; Trujols, J.; Hernandez, E.; Casas, M. El proceso de cambio en adictos a la heroína: un estudio preliminar. **VIII Congreso Nacional de Psicología.** Barcelona, 7-10 de Noviembre de 1990.

Casas, M. Introducción a la problemática de la Recaída en los hábitos tóxicos del paciente drogodependiente. **Seminario Internacional "Recaída y Prevención de Recaídas".** Barcelona, 26-29 de Noviembre de 1990.

Casas, M. Legalización del consumo de drogas: Debate clínico, social y jurídico. **IV Symposium Europeo Regional de la AIDS.** Toxicomanías y delincuencia. Universitat de Barcelona. Barcelona, 25-26 de Enero de 1991.

Casas, M. Triazolobenzodiazepinas, un debate entre expertos: modelo experimental de agresividad. **2º Encuentro Psiquiátrico de Invierno.** Baqueira-Beret (Lérida), 7-9 de Marzo de 1991.

Casas, M. Dependencia de Benzodiazepinas. Mesa Redonda. **3ª Reunión CITRAN Adicción a Psicofármacos.** Sitges, 26-27 de Mayo de 1991.

Casas, M. Dependencia de Estimulantes. Mesa Redonda: Dependencia de Psicofármacos I. (Coordinador Dr. M. Gutiérrez). **3ª Reunión CITRAN Adicción a Psicofármacos.** Sitges, 26-27 de Mayo de 1991.

Casas, M. Science and Treatment: What Messages for the Policy Maker? Panel Discussion. **An International Conference: Drugs, Alcohol and Tobacco: Making the Science and Policy Connections.** National Addiction Centre. University of London. London, 16-19 de Julio de 1991.

Casas, M. El internamiento del enfermo toxicómano. Mesa Redonda: Las Instituciones relacionadas con el internamiento del enfermo mental (II). (Presidente: Vicente Medina Vicioso). **Primer Simposium de la Sociedad Española de Psiquiatría Forense: El internamiento del enfermo mental.** Tortosa, 4-5 de Octubre de 1991.

Casas, M. Las drogodependencias como conductas de automedicación compensatorias de trastornos endógenos: Introducción. **III Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías.** Madrid, 7-9 de Octubre de 1991.

Salazar, I.; Casas, M.; Rodríguez, A. Las conductas de automedicación en Drogodependencias. Simposio: Las drogodependencias como conductas de automedicación compensatorias de trastornos endógenos (Coordinador Dr. M. Casas). **III Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías.** Madrid, 7-9 de Octubre de 1991.

Perez De Los Cobos, J.; Ribalta, E.; Casas, M. La drogodependencia como conducta de automedicación en pacientes con trastornos psicóticos. Simposio: Las drogodependencias como conductas de automedicación compensatorias de trastornos endógenos (Coordinador Dr. M. Casas). **III Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías.** Madrid, 7-9 de Octubre de 1991.

Tejero, A.; Casas, M. Trastornos de la personalidad y drogodependencias: la hipótesis de la automedicación. Simposio: Las drogodependencias como conductas de automedicación compensatorias de trastornos endógenos (Coordinador Dr. M. Casas). **III Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías.** Madrid, 7-9 de Octubre de 1991.

Casas, M.; Prat, G. Cocaína y sistema dopaminérgico. Simposio: Avances en el conocimiento de las adicciones estimulantes. (Coordinador: Dr. L. Caballero). **III Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías.** Madrid, 7-9 de Octubre de 1991.

Casas, M. Sistema dopaminérgico, alcohol y recaída. Sesión plenaria: Factores de riesgo en el consumo de alcohol (Presidente Dr. J.L. García Miranda). **XIX Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol.** Santa Cruz de Tenerife, 30-31 de Octubre de 1991.

Casas, M. Regulación de Receptores Dopaminérgicos en Toxicomanías. Mesa Redonda: Regulación de Receptores en Psicopatología (Presidente Prof. D. Barcia). **XVI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Vitoria, 7-9 de Noviembre de 1991.

Conill, J.; Casas, M. Efectos a largo plazo del consumo de opiáceos en los potenciales evocados cerebrales. **I Reunión Conjunta de la Sociéte de Psychophysiology Cognitive, Sociedad Española de Psicofisiología Cognitiva y Societat Catalana de Neurofisiología Clínica**. Barcelona, 29 de Noviembre de 1991.

Casas, M. Legalización de las drogas: una alternativa a la realidad. Curso Especial "La droga: Análisis Crítico de la Situación Actual". **Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada**. Granada, 12 de Diciembre de 1991.

Dominguez, M^aD.; Mateos, R.; Lopez, M^aS.; Casas, M. Organización de grupos de trabajo para la docencia de la Psiquiatría en la Facultad de Medicina de Santiago: un intento de alternativa a la docencia magistral. **XI Congreso de la Sociedad Española de Educación Médica**. Reus, 9-11 de Abril de 1992.

Casas, M. Psychosis in relation to differential effects of neuroleptics. (Chair: T. Robbins) **International Meeting on strategies for studying CNS active compounds: models, screens and clinical syndromes**. Madrid, 26 de Abril - 2 de Mayo de 1992.

Casas, M. Tratamientos Psicofarmacológicos en Esquizofrenias Resistentes. Simposio Terapéuticas de las Psicosis. **5^a Jornadas Científicas de la Asociación Gallega de Salud Mental**. Lugo, 12-13 de Junio de 1992.

Casas, M. Marcadores Biológicos en las Conductas Adictivas. **III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Pamplona, 17-20 de Junio de 1992.

Casas, M. De los IMAO a los RIMA. **III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Pamplona, 17-20 de Junio de 1992.

Casas, M. La hipótesis de la automedicación en drogodependencias. **III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Pamplona, 17-20 de Junio de 1992.

Pinet, C.; Perez De Los Cobos, J.; Ribalta, E.; Ros, M.; Trujols, J.; Casas, M. Conductas bulímicas sin antecedentes previos durante la abstinencia de opiáceos en heroinómanos tratados con naltrexona. **III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Pamplona, 17-20 de Junio de 1992.

Ribalta, E.; Perez De Los Cobos, J.; Conill, J.; Surribas, C.; Casas, M. Dependencia del derivado piperazínico zipreprol. **III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Pamplona, 17-20 de Junio de 1992.

Perez De Los Cobos, J.; Conill, J.; Pinet, C.; Casas, M. Síntomas de trastorno orgánico de personalidad (CIE-10) y hallazgos electroencefalográfico en drogodependientes. **III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Pamplona, 17-20 de Junio de 1992.

Casas, M. Proceso de condicionamiento ambiental de conductas autoagresivas y su repercusión en la clínica psiquiátrica. Conferencia Plenaria. **I Congreso Iberoamericano de Psiquiatría Biológica. VII Simposium Latinoamericano de Psiquiatría Biológica. Congreso Regional de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica.** Santiago de Chile, 26-29 de Agosto de 1992.

Casas, M. Tratamiento de la neurosis obsesiva con antiandrógenos. **I Congreso Iberoamericano de Psiquiatría Biológica. VII Simposium Latinoamericano de Psiquiatría Biológica. Congreso Regional de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica.** Santiago de Chile, 26-29 de Agosto de 1992.

Casas, M. El consumo de metilxantinas en pacientes psicóticos como conductas de automedicación. **I Congreso Iberoamericano de Psiquiatría Biológica. VII Simposium Latinoamericano de Psiquiatría Biológica. Congreso Regional de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica.** Santiago de Chile, 26-29 de Agosto de 1992.

Ridruejo, P.; Casas, M. La Reforma del Código Penal y su repercusión en Psiquiatría y Drogodependencias. **I Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Legal.** Zaragoza, 1-3 de Octubre de 1992.

Casas, M. Psiquiatría y Toxicomanías. **"Drug Addiction Medical Forum".** Palma de Mallorca, 13-14 de Noviembre de 1992.

Casas, M. Indicacions dels ansiolítics en la salut mental. Utilització d'ansiolítics en l'APS. **Institut Català de la Salut.** Departament de Sanitat i Seg. Social. Institut d'Estudis de la Salut. Barcelona. 30 de Novembre de 1992.

Casas, M. La recaída en toxicomanías. **Segundo Curso del Master en Drogodependencias.** Institut Deusto de Drogodependencias. Bilbao. 5 de Marzo de 1993.

Casas, M. Esquizofrenias-Toxicomanías-Hipótesis de la automedicación. Alternativas farmacológicas. Actualizaciones en Psiquiatría. **Primer curso Avances en Psicofarmacología.** Vitoria. 5 de Marzo de 1993.

Casas, M. Avances en Tratamientos con Neurolépticos. **Curso de PostGrado "Avances en Psicofarmacología Aplicada".** Sociedad Asturiana de Psiquiatría. Oviedo. 14 de Abril de 1993.

Casas, M. Modelos experimentales en el estudio de la actividad neuroléptica. **I Curso Investigación Básica y Clínica en Psiquiatría.** Universidad de Santiago de Compostela. Departamento de Psiquiatría, Radiología y Medicina Física y Salud Pública. Santiago de Compostela. 22 de Abril de 1993.

Casas, M. Economía de la Depresión: Conceptos Generales. Calidad de Vida y Economía en la Depresión. **Universidad de Valencia.** Valencia. 23 de Abril de 1993.

Casas, M.; Pérez De Los Cobos, J. La hipótesis de la automedicación en pacientes esquizofrénicos dependientes de opiáceos. Comorbilidad. **XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría.** Bilbao. 13-15 de Mayo de 1993.

Casas, M. El consumo de cocaína como predictor del alta voluntaria durante la desintoxicación de los dependientes de opioides. **Toxicomanías. XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría.** Bilbao. 13-15 de Mayo de 1993.

Casas, M. Sistema dopaminérgico y conductas adictivas. **Curso Internacional para Postgraduados sobre Receptores para Neurotransmisores.** Santander. 7-11 de Junio de 1993.

Casas, M. El sistema dopaminérgico en la Esquizofrenia. Nuevas oportunidades en el tratamiento de la psicosis. Tratamiento de los trastornos mentales atípicos, resistentes y cronicados. **XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica.** Salamanca. 16-19 de Junio de 1993.

Casas, M. Ética y Sida. **II Workshop Dependencia de Heroína.** Sitges (Barcelona). 13-15 de Septiembre de 1993.

Casas, M.; Prat, G. Conditioned Self-Mutilative Behaviour. **16th Annual Meeting of the European Neuroscience Association.** Madrid. 18-21 de Septiembre de 1993.

Casas, M. Heroína y cocaína. Puesta al día. **II Simposio Internacional "Farmacia, SIDA y Toxicomanía".** Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Ministerio de Sanidad y Consumo. Bilbao. 4 de Noviembre de 1993.

Casas, M. **Plan Terapéutico en la adicción a opiáceos.** Naltrexona en el Tratamiento de la Adicción a Opiáceos. Las Palmas. 9 de Noviembre de 1993.

Casas, M. Naltrexona Versus Metadona. **Seminario sobre Naltrexona.** S'Agaró (Gerona). 19-20 de Noviembre de 1993.

Casas, M. Evaluación de los Programas de Naltrexona. **Seminario sobre Naltrexona.** S'Agaró (Gerona). 19-20 de Noviembre de 1993.

Casas, M. Sistema Dopaminérgico y conductas adictivas. **4º Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías.** Avances de la Investigación sobre Drogodependencias. Conselleria de Sanidad y Consumo. Generalitat Valenciana. Valencia. 25-27 de Noviembre de 1993.

VII - PUBLICACIONS / PUBLICACIONES

LLIBRES EN ELS QUE UN MEMBRE DE L'EQUIP ÉS EDITOR / LIBROS EN LOS QUE UN MIEMBRO DEL EQUIPO ES EDITOR. 1990-1993

Alvarez E, Casas M, Noguera R, Udina C. **Fàrmacos Antidepressivos**; Barcelona: Ed. PPU; 365 pag., 1990.

Casas M. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**, Vol I. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992.

Casas M, Gossop M. **Recaída y Prevención de Recaídas**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993.

Casas M, Gutierrez M, San L. **Adicción a Psicofàrmacos**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993.

Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínmano en el Hospital General**. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1993.

ARTICLES PUBLICATS/ARTICULOS PUBLICADOS.1990-1993.

Tejero, A.; Casas, M. Dificultades asistenciales en la instauración de un programa conductual en una Unidad Hospitalaria de Desintoxicación. En: Bachs, L.; Gual, A., eds. **Libro de Ponencias. XVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol**. Barcelona; 1990: 196-201.

Duro, P.; Pinet, C.; Casas, M. Repercusiones de la utilización de metadona en el tratamiento de la gestante adicta a opiáceos. En: Bachs, L.; Gual, A., eds. **Libro de Ponencias. XVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol**. Barcelona; 1990: 196-201.

Casas, M.; Guardia, J.; Duro, P. Otras toxicomanías. En: Vallejo J., ed. **Psiquiatría Fundamental**. Barcelona: Editorial Salvat; 1990: 604-631.

Udina, C.; Garcia-Sevilla, J.A.; Alvarez, E.; Meana, J.; Casas, M. Hipersensibilidad y desensibilización de adrenoceptores alfa-2 plaquetarios en la depresión mayor con melancolía. En: Diez Manrique JE; Vazquez, J.L., eds. **Actas de la XVI Reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica**. Madrid: Aran Ediciones S.A.; 1990: 377-382.

Ferre, S.; Prat, G.; Guix, T.; Goma, M.; Jane, F.; Casas, M. T-Maze Performance in Rats Following Chronic Neuroleptic Treatment. **Pharmacol. Biochem. & Behav.** 35: 481-484, 1990.

Ferre, S.; Guix, T.; Prat, G.; Jane, F.; Casas, M. Is experimental catalepsy properly measured? **Pharmacol. Biochem. & Behav.** 35: 753-757, 1990.

Ferre, S.; Guix, T.; Salles, J.; Badia, A.; Parra, P.; Jane, F.; Casas, M. Paraxanthine displaces the binding of (H3) SCH-23390 from rat striatal membranes. **European Journal of Pharmacology**. 179: 295-299, 1990.

Pons Llado, G.; Borrás, F.X.; Carreras, F.; Fuster, M.; Cadafalch, J.; Guardia, J.; Casas, M. Rentabilidad de la ecocardiografía-Doppler en drogadictos asintomáticos. **Revista Española de Cardiología**. 43: 28, 1990.

Tejero, A.; Trujols, J.; Furio, E.; Casas, M. Tratamiento cognitivo-conductual de la dependencia de cocaína: estrategias para el mantenimiento de la abstinencia. En: **Actas de las XIX Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol: Avances en Drogodependencias**. Santa Cruz de Tenerife: Imprenta Bonnet, S.L.; 1991: 197-203.

Duro, P.; Blancafort, F.; Millet, A.; Colom, J.; Casas, M. El ex-adicto como para profesional en el campo de las drogodependencias: presentación del programa formativo SANT PAU-CITRAN-INEM. En: **Actas de las XIX Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol: Avances en Drogodependencias**, Santa Cruz de Tenerife: Imprenta Bonnet, S.L.; 1991: 727-738.

Casas, M. Trastorno por dependencia de opiáceos: la hipótesis de la automedicación y su repercusión en el debate sobre la legalización de la heroína. **Jano**. 943: 11-12, 1991.

Casas, M. Factores Neurobiológicos y conductuales que influyen en el proceso de recaída de los pacientes heroínómanos correctamente desintoxicados. **Anuario de Psicología de la Universitat de Barcelona**. 49: 51-60, 1991.

Ferre, S.; Herrera-Marschitz, M.; Grabowska-Anden, M.; Ungerstedt, U.; Casas, M.; Anden, NE. Postsynaptic dopamine/adenosine interaction: I. Adenosine analogues inhibit A D-2 mediated behaviour in short-term reserpinized mice. **European Journal of Pharmacology**. 192: 25-30, 1991.

Ferre, S.; Herrera-Marschitz, M.; Grabowska-Anden, M.; Casas, M.; Ungerstedt, U.; Anden, NE. Postsynaptic dopamine/adenosine interaction: II. Postsynaptic dopamine agonism and adenosine antagonism of methylxanthines in short-term reserpinized mice. **European Journal of Pharmacology**. 192: 32-38, 1991.

Casas, M. SIDA, confidencialidad y rutina hospitalaria. **JANO**. 966: 11-17, 1991.

Perez De Los Cobos, J.; Casas, M. Opiáceos y esquizofrenia. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992:91-104.

Duro, P.; Casas, M. Metadona y trastornos psíquicos. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992: 105-122.

Tejero, A.; Casas, M. Trastornos de la personalidad en pacientes adictos a los opiáceos: incidencia, modelos explicativos de interrelación y repercusiones clínico-asistenciales. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992: 122-178.

Casas, M.; Perez De Los Cobos, J.; Salazar, I.; Tejero, A. Las conductas de automedicación en drogodependencias. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Editorial Ediciones en Neurociencias. Barcelona, 1992: 291-304.

Salazar, I.; Casas, M.; Rodriguez, A. Las conductas de automedicación en drogodependencias desde la teoría de los constructos personales. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Editorial Ediciones en Neurociencias. Barcelona, 1992: 305-314.

Perez De Los Cobos, J.; Casas, M. La hipótesis de la automedicación en pacientes drogodependientes con patología esquizofrénica. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992: 315-332.

Tejero, A.; Casas, M. La hipótesis de la automedicación y su relevancia en la explicación clínica entre los trastornos de la personalidad y las drogodependencias. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992: 333-340.

Casas M.; Prat, G.; Lopez De La Quadra, M.J. El abuso y dependencia de metilxantinas en pacientes psicóticos como una forma de autotratamiento de los efectos indeseables inducidos por los neurolépticos. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Editorial Ediciones en Neurociencias. Barcelona, 1992: 355-366.

Casas, M. La hipótesis de la automedicación y su posible repercusión en el debate sobre la legalización de las drogas. En: Casas M., ed. **Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías**. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992: 367-375.

Casas, M.; Salazar, I. Tipos de drogodependencias. En: Vallejo J., ed. **Arboles de decisión en psiquiatría**. Barcelona: Editorial JIMS; 1992: 144-147.

Casas, M.; Salazar, I. Plan terapéutico en un trastorno por dependencia de opiáceos. En: Vallejo J., ed. **Arboles de decisión en psiquiatría**. Barcelona: Editorial JIMS; 1992: 148-151.

Pons-Llado, G.; Carreras, F.; Borrás, X.; Cadafalch, J.; Fuster, M.; Guardia, J.; Casas, M. Findings on doppler-echocardiography in asymptomatic intravenous heroin users. **The American Journal of Cardiology**. 1992; 69: 238-241.

Casas, M. Utilización de agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de las discinesias tardías. **Dossiers de Psiquiatría**. 1992.

Ferre, S.; Fuxe, K. Dopamine denervation leads to an increase in the intramembrane interaction between adenosine A₂ and dopamine D₂ receptors in the neostriatum. **Brain Research**. 1992; 594:124-130.

Casas, M. Drogodependencias no Alcohólicas. En: Rodes J., Guardia, J., ed. **El manual de medicina**. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1993: 968-982.

Abellanas, L.; McLellan, A. "Stage of Change" by drug problem in concurrent opioid, cocaine, and cigarette users. **Journal of Psychoactive Drugs**. 1993, 25(4):307-313.

Tejero A, Trujols J, Casas M. Prevención de recaídas: su aplicación en un contexto clínico. En: Casas M, Gossop M. **Recaída y prevención de recaídas.** Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993: 295-350.

Casas M, Salazar I. Reflexiones sobre la utilidad y limitaciones de los modelos de prevención de recaídas a partir de la experiencia obtenida en los tratamientos de desintoxicación. En: Casas M, Gossop M. **Recaída y prevención de recaídas.** Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993: 351-366.

Perez De Los Cobos J, Casas M. Dependencia de antidepresivos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L. **Adicción a psicofármacos.** Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993: 221-260.

Guardia J, Casas M. Dependencia a barbitúricos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L. **Adicción a psicofármacos.** Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993: 283-301.

Duro P, Casas M, Colom J. La metadona como psicofármaco objeto de abuso y dependencia. En: Casas M, Gutiérrez M, San L. **Adicción a psicofármacos.** Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993: 315-331.

Casas M, Prat G, Lopez MJ, Salazar I. Dependencia de metilxantinas. En: Casas M, Gutiérrez M, San L. **Adicción a psicofármacos.** Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1993: 351-365.

Casas M, Cadafalch J, Nolla J, Abella D. Tratamiento del paciente heroínmano en el Hospital General: Expectativas, celos y temores. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínmano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 21-27.

Casas M, Duro P, Guardia J. El tratorno por dependencia de opiáceos: Conceptos básicos que deben ser manejados por el personal del Hospital General no especializado en drogodependencias. En: Casafalch J, Casas M. **El paciente heroínmano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 29-41.

Casas M, Salazar I. El fenómeno de las recaídas en el marco del proceso terapéutico: ¿Debe ser considerada como recaída cualquier consumo de opiáceos en un paciente desintoxicado?. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínmano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 43-52.

Casas M, Pinet C, Cadafalch J. La atención de paciente heroínmano en los servicios de urgencias de los Hospitales Generales: Breves consideraciones sobre una situación de conflicto permanente con reducida utilidad terapéutica. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínmano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 53-58.

Casas M. Drogodependencias, SIDA: ética profesional: El dilema de la confidencialidad. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínmano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 59-70.

Ribalta E, Terradas A, Casas M. Tratamiento de desintoxicación de opiáceos. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 71-83.

Trujols J, Tejero A, Abellanas L. Aspectos psicológicos de la desintoxicación e intervenciones terapéuticas mínimas. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 85-104.

Duro P, Casas M. Programas de mantenimiento con agonistas opiáceos (PMM). En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 105-129.

Pinet C, Casas M. Programas de mantenimiento con antagonistas opiáceos (PMA). En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 131-148.

Perez De Los Cobos J, Casas M. Dependencia de opiáceos: psicopatología concomitante. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 149-167.

Tejero A, Blancafort F, Casas M. Personalidad antisocial: adicción a opiáceos: Repercusiones clínicas: asistenciales. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 169-188.

Duro P, Casas M, Cabero L. Embarazo, parto: puerperio en la mujer adicta a opiáceos. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 189-220.

Duro P, Casas M, Altirriba O. Efectos de la exposición intrauterina a opiáceos: dependencia perinatal. En: Cadafalch J, Casas M. **El paciente heroínomano en el Hospital General.** Madrid: Plan Nacional sobre Drogas; 1993: 221-244.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN ATEROTROMBOSI, PROSTAGLANDINES I PLAQUETES/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN ATEROTROMBOSIS, PROSTAGLANDINAS Y PLAQUETAS(1990-1993)

I-PERSONAL

Responsable de Línia/Responsable de Línea

Conxita de Castellarnau, Dra. en Biologia
Investigador Senior de la FISP
Directora Dept. Aterotrombosi i Biologia Vasculat

Becaris-investigadors/Becarios-investigadores

Cristina Cullaré, Llda. Biología.
Silvia López, Llda. Farmacia.
Isabel Pich, Dra en Biología.
Marta Taules, Llda Biología.

Tècnics/Técnicos

Montse Carmona.
Patricia Christian.
Olga Gonzalez, Llda.Veterinaria.
Eva Palau, Llda Químicas.
David Xuriguera, Llt. Farmacia.

Doctorants externs/Doctorandos externos

César García de Madrid, Metge Resident de Cirurgia Vasculat (Doctorant).
Vicens Rimbau, Metge i Cirurgià Vasculat, Adjunt de Cardiologia del Hospital Clínic (tesis acabada).

Altres Investigadors-Col.laboradors/Otros investigadores-Colaboradores

Jordi Fontcuberta, Cap Unitat Trombosis i Hemostasia, Hospital de Sant Pau.
Eduardo Muñoz-Díez, Metge Adjunt Banc de Sang, Hospital de Sant Pau.
Javier Pedreño, Metge Adjunt Serv. Bioquímica, Hospital de Sant Pau.
Luís Vila, Investigador Senior de la FISP.

Colaboradors Externs/Col.laboradors Externs

Elisabetta Dejana, Directora "Vascular Biology Lab", Mario Negri Institut, Milan, Italia.
José González-Rodríguez, Professor Inst. de Física y Química Rocasolano, CSIC, Madrid.

II - INTERÉS MÈDIC I SOCIAL DE LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

En l'última dècada, gràcies a la utilització de noves tecnologies i en concret dels cultius de cèl.lules endotelials, s'ha avançat molt en el coneixement dels mecanismes etiopatològics i de les bases cel.lulars i moleculars de malalties amb un elevat índex de mortalitat i cost sanitari, com són la trombosi i l'aterosclerosi.

Actualment se sap que l'endoteli, a més de constituir una interfase entre les cèl.lules circulants i la paret vascular, desenvolupa funcions fisiològiques específiques que regulen els processos de la coagulació, la trombosi i la fibrinolisi, entre d'altres. D'una manera senzilla, es podria definir l'endoteli com un immens "reactor" que allibera i respon a diferents mediadors (citoquines, eicosanoids,...) produïts pel propi endoteli o per altres cèl.lules, que integra i transmet senyals a altres cèl.lules i òrgans, i que es comporta com una superfície mutable i dinàmica. Per tant, alteracions de la seva integritat i/o funció com a resposta a diferents estímuls són els responsables de la resposta inflamatòria i de processos d'etiologia multifactorial com la trombosi i l'aterosclerosi.

El paper dels lípids, incloses les lipoproteïnes (LDL, HDL, etc.) i els eicosanoids (prostanoids, leucotriens i àcids mono i dihidroxilats, derivats de l'oxidació de l'àcid araquidònic fonamentalment), el d'altres mediadors (citoquines, factors de creixement, etc.), i de diferents tipus cel.lulars (plaquetes, endotelials, monòcits, musculars llises,...) en la gènesi de l'aterosclerosi és cada cop més evident. Tot i així, són encara molts els fenòmens que cal investigar. Se sap que condicions clíniques com la diabetis i la hipercolesterolèmia, o el tabaquisme, afavoreixen la progressió de les lesions vasculares, però es desconeix, per exem-

II - INTERÉS MÈDICO Y SOCIAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

En la última década gracias a la utilización de nuevas tecnologías y en particular de los cultivos de células endoteliales se ha avanzado mucho en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos y de las bases celulares y moleculares de enfermedades con un elevado índice de mortalidad y coste sanitario, como la trombosis y la arteriosclerosis. Actualmente se sabe que el endotelio, además de formar una interfase dinámica entre las células circulantes y la pared vascular desarrolla funciones fisiológicas específicas que regulan la coagulación, la trombosis y la fibrinólisis entre otras. De forma simple, se podría definir al endotelio como un inmenso "reactor" que libera y responde a distintos mediadores (citoquinas, eicosanoides, etc) producidos por él mismo o por otras células, que integra y transmite señales a otras células y órganos y que se comporta como una superficie altamente mutable y dinámica. Como consecuencia, alteraciones en su integridad y/o función en respuesta a estímulos diversos son el principal desencadenante de la respuesta inflamatoria y de procesos de etiología multifactorial como la trombosis y la arteriosclerosis.

El papel de los lípidos, incluyendo las lipoproteínas (LDL, HDL, etc..) que transportan el colesterol, y los eicosanoides (prostanoides, leucotrienos y derivados mono y di-hidroxilados), formados por oxidación enzimática de los ácidos grasos poliinsaturados araquidónico y linoléico, junto con otros mediadores (citoquinas, factores de crecimiento, etc..) y células implicadas (plaquetas, endoteliales, musculares lisas, monocitos, etc..) en la génesis de la arteriosclerosis es cada vez más evidente. Sin embargo, quedan enormes lagunas por resolver y puntos claves para investigar. Se sabe que condiciones clínicas como la diabetes, el taba-

ple, el mecanisme i el seguit de fets que inicien la lesió de l'endoteli, i com aquestes lesions evolucionen fins a formar la placa d'ateroma, i si aquest és un fenomen reversible amb o sense intervenció farmacològica.

La hipòtesi més actual per explicar l'inici de la lesió ateroscleròtica admet que la captació massiva de lípids per la paret arterial requereix de la seva modificació prèvia, específicament la seva oxidació. Es creu que la peroxidació lipídica de les LDL *in vivo* es produiria a l'espai subendotelial, per l'acció d'alguns tipus cel·lulars (endotelials, musculars llises i macròfags), amb el concurs de factors com radicals lliures, metalls de transició, i d'enzims que participen en l'alliberament (fosfolipasa A2) i oxidació (15-lipoxigenasa) d'àcids grassos poliinsaturats. La modificació oxidativa de LDL suposa la formació de lípids quimiòtics, que afavoreixen l'entrada de monòcits i limfòcits T, que quan interaccionen amb les LDL modificades donen lloc a cèl·lules escumoses. Aquestes i altres cèl·lules de l'entorn alliberen mediadors lipídics i mitògens que a l'hora faciliten la proliferació de les cèl·lules musculars llises. De fet se sap que mínimes oxidacions de LDL ja són suficients per què elles, o els lípids o lisofosfolípids derivats, iniciïn la inducció de nombrosos gens primaris (factor tisular, proteïnes adhesives...) i canvis funcionals importants a l'endoteli.

Des de fa més de deu anys, el nostre grup ha estat interessat i ha contribuït a l'estudi de la regulació fisiològica i farmacològica de la síntesi de prostaglandines (PGs). La velocitat de síntesi d'aquests mediadors locals es determina parcialment pels nivells dels enzims limitants implicats en la seva biosíntesi: les fosfolipases i la prostaglandín endoperòxid sintasa o ciclooxigenasa (Cox).

quismo o la hipercolesterolemia faciliten la progresió de les lesions vasculares però no està clar com se inicia i/desencadena la lesió, ni tampoc com aquestes lesions evolucionen cap a la formació de la placa d'ateroma, i si és possible sempre la regressió del procés amb o sense intervenció farmacològica.

La hipòtesis més actual per explicar el inici de la lesió és que la captació massiva de lípids per les cèl·lules de la paret arterial requereix de la seva modificació prèvia (glicació, acetilació, etc) o específicament la seva oxidació. Es creu que la peroxidació lipídica de les LDL *in vivo* es produeix en l'espai subendotelial, per acció de les pròpies cèl·lules i per la concurrència de factors com radicals lliures, metalls de transició i enzims que participen en la liberació (fosfolipasa A2) i oxidació (15-lipoxigenasa, ciclooxigenases?) d'àcids grassos poliinsaturats. La modificació oxidativa de les LDL conlleva la formació de lípids amb activitat quimiòtica, que afavoreixen l'entrada i migració de monòcits i limfòcits T que posteriorment, al interaccionar amb les LDL modificades o oxidades, se convertiran en cèl·lules espumoses. Aquestes i altres cèl·lules de l'entorn alliberen mediadors lipídics i mitògens que facilitaran la proliferació de les cèl·lules musculars llises. En realitat mínimes modificacions en les LDL són ja suficients per què elles, o els lípids o lisofosfolípids derivats, iniciïn la inducció de múltiples gens primaris (factor tisular, proteïnes adhesives, etc) i canvis funcionals importants en l'endoteli.

Des de fa més de 10 anys el nostre grup està interessat i ha contribuït a l'estudi de la regulació fisiològica i farmacològica de la síntesi de prostaglandines (PGs). La velocitat de síntesi d'aquests mediadors locals ve determinada pels nivells dels enzims limitants implicats en la biosíntesi.

Tot i que no existeixen dubtes sobre l'important paper de PGs i tromboxans en el control de la tromborresistència de l'endoteli vascular, no se sap gaire de la seva regulació fisiològica i a nivell molecular.

Des de fa dos anys es coneix l'existència de al menys dos isoenzims de la Cox, anomenats Cox constitutiva, ó Cox 1, i Cox induïble, ó Cox 2. L'activitat i expressió d'aquests isoenzims són regulades per citoquines proinflamàtories com la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosi tumoral (TNF) i altres mitògens. Aquestes dades potencien la relevància que ja tenien els eicosanoids i fan suposar que la regulació de la seva biosíntesi podria ser la clau que expliqués els mecanismes de proliferació (formació de capilars, angiogènesi) i envelliment de l'endoteli, i la de les cèl.lules musculars llises en l'aterogènesi. Moltes altres evidències relacionen els eicosanoids amb el procés ateroscleròtic. Per exemple, se sap que la prostaciclina, sintetitzada fonamentalment per l'endoteli, i el 12-HETE, sintetitzat per plaquetes i cèl.lules musculars llises, regulen el trànsit intracel.lular de colesterol. El mateix 12-HETE i els leucotriens són potents agents quimiotàctics, i per tant, afavoririen l'atracció i transmigració de monòcits cap a l'espai subendotelial. L'estudi de les principals funcions de l'endoteli (metabolisme de l'araquidònic, activitat procoagulant i fibrinolítica...) i la seva regulació per citoquines en línies de cèl.lules endotelials obtingudes per nosaltres servirà per conèixer millor el paper de l'endoteli en la proliferació i angiogènesi.

Actualment, el nostre grup està interessat en l'estudi de la 15-lipoxigenasa (15-Lox), un altre enzim amb capacitat oxidativa d'àcids grassos, però també de fosfolípids i possiblement de lipoproteï-

sis, tales como las fosfolipasas (PLA2 y C) y la prostaglandin endoperóxido sintasa (PGHS) o ciclooxigenasa (Cox). Si bien no existen dudas sobre el importante papel de las PGs y tromboxano en el control de la tromborresistencia y tono del endotelio vascular, se sabe mucho menos sobre su regulación fisiológica y a nivel molecular. Desde hace dos años, se conoce la existencia de al menos dos isoenzimas para la Cox denominadas constitutiva ó Cox-1 e inducible ó Cox-2. La actividad y expresión de estas isoenzimas está regulada por citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mitógenos. Estos datos potencian la relevancia que ya tenían los prostanoides y hacen suponer que la regulación y el control de su biosíntesis podría ser la clave que explica los mecanismos de proliferación (formación de capilares, angiogénesis) y envejecimiento del endotelio, y quizás también regulen la proliferación de las células musculares lisas durante la aterogénesis. Muchas evidencias relacionan a los eicosanoides con el proceso aterosclerótico. Por ejemplo, se sabe que la prostaciclina, sintetizada principalmente por el endotelio, y el 12-HETE producido por plaquetas y células musculares lisas, regulan el tráfico intracelular de colesterol. Este mismo 12-HETE y los leucotrienos son potentes quimiotácticos, lo cual favorecería la atracción y transmigración de monocitos a través del endotelio. En líneas de células endoteliales inmortalizadas después de tranfectar con distintos oncogenes, se estudian las principales funciones del endotelio (metabolismo del araquidónico, actividad procoagulante y fibrinolítica, ...) y su regulación por citoquinas. Los resultados ayudarán a comprender aspectos básicos del endotelio como la proliferación y migración.

Actualmente nuestro grupo está interesado en estudiar la 15-lipoxigenasa (15-Lox), otra enzima con capacidad

nes. A diferència de la Cox, la 15-Lox té una expressió tissular específica i limitada, i a les lesions ateroscleròtiques es col·localitza amb la LDL oxidada. La 15-Lox també està implicada en processos de destrucció i diferenciació (maduració) cel·lular. En treballs recents, hem demostrat que el RNA missatger de la 15-Lox no s'expressa en cèl·lules endotelials activades amb les citoquines IL-1 i IL-4, però sí en monòcits activats amb IL-4. Actualment, els treballs de recerca continuen amb l'estudi de la regulació de l'enzim "in vitro" per citoquines i "in vivo" per la dieta (rica en colesterol i àcid linolèic) en models animals d'aterosclerosi.

En una línia paral·lela, s'han utilitzat les plaquetes com model d'estudi "in vivo" i "in vitro" de fàrmacs antitrombòtics en animals d'experimentació i en pacients amb problemes vasculars perifèrics. En aquestes cèl·lules també s'ha estudiat l'activitat d'anticossos monoclonals dirigits contra la glicoproteïna IIb/IIIa de la membrana plaquetària o integrina β_3 , que constitueix el receptor del fibrinògen. Recentment el grup ha demostrat que les LDL natives i modificades s'uneixen a les plaquetes a un receptor comú, no relacionat amb els receptors de la família de les integrines β_1 i β_3 , i que aquesta unió afavoreix l'agregació i la síntesi de tromboxà induïda per altres estímuls. Aquests fets confirmen que les LDL, a més de controlar el metabolisme del colesterol, són partícules molt actives implicades en altres processos metabòlics. A aquest respecte, estem estudiant si les LDL, transferint àcids grassos (com el linolèic o l'araquidònic) a les cèl·lules en cultiu poden contribuir al manteniment de la tromborresistència de l'endoteli i a d'altres funcions primàries dels eicosanoids.

oxidativa de àcids grassos, pero también de fosfolípidos y probablemente de lipoproteínas. A diferencia de la Cox, la 15-Lox tiene una expresión tisular específica y limitada y en las lesiones arterioscleróticas se localiza junto a la LDL oxidada. La 15-Lox está también implicada en procesos de destrucción y diferenciación (maduración) celular. En trabajos recientes hemos demostrado que el RNAm de la 15-Lox no se expresa en células endoteliales activadas con citoquinas (IL-1 y IL-4) pero si en monocitos activados con IL-4. Actualmente la investigación continúa estudiando su regulación "in vitro" por citoquinas e "in vivo" por la dieta (colesterol y ácido linoleico) en modelos animales de arteriosclerosis.

En una línea paralela, se han utilizado las plaquetas como modelo "in vitro" y/o "in vivo" para estudiar fármacos antitrombóticos en animales de experimentación y en pacientes con problemas vasculares periféricos. En estas células se ha estudiado la actividad de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la glicoproteína IIb/IIIa (integrina β_3) de la membrana plaquetaria, que es el receptor del fibrinógeno. Recientemente el grupo ha demostrado que la LDL nativa y oxidada se une a un receptor común en las plaquetas no relacionado con las integrinas β_1 y β_3 y que esta unión favorece la agregación y síntesis de tromboxano inducida por otros estímulos. Esto confirma que las lipoproteínas además de transportar el colesterol, son partículas aterogénicas y muy activas metabólicamente a otros niveles. En este sentido estamos estudiando si las LDL transfiriendo ácidos grasos, como linoleico y araquidónico a las células en cultivo pueden contribuir al mantenimiento de la tromboresistencia del endotelio y/o a otras funciones primarias de los eicosanoides.

Por otra parte, en la lesión arteriosclerótica intervienen diversos tipos celulares que interaccionan entre ellos en una serie de circuitos autocrinos y paracrinos que

A la lesió ateroscleròtica intervien diferents tipus cel·lulars que interaccionen en una sèrie de circuits autocrins i paracrins que contribueixen a la modulació i propagació dels processos patogènics. En definitiva, el nostre grup estudia aquest problema amb l'interès de trobar un nexa d'unió entre el mediadors (citoquines i eicosanoids), les cèl·lules i les lipoproteïnes aterogèniques que participen en la trombosi i l'aterosclerosi. Per a assolir el nostre objectiu, abordem el fenomen a través de l'estudi bioquímic, i recentment també el molecular, de la funcionalitat de la cèl·lula endotelial, de l'agregació plaquetar i de la proliferació cel·lular.

contribuyen a la modulación y propagación de los procesos patogénicos. En definitiva, nuestro grupo estudia este complejo problema con el interés de encontrar un nexo de unión entre, los mediadores (citoquinas y eicosanoides) y las células claramente implicadas en la trombosis y las lipoproteínas aterogénicas que participan en la arteriosclerosis. Para alcanzar estos objetivos abordamos este problema estudiando a nivel bioquímico, celular y recientemente molecular la regulación "in vitro" e "in vivo" de algunas funciones del endotelio vascular relacionadas con el control del tono vascular, la agregación plaquetar y la proliferación celular.

III-PROJECTES GLOBALS QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ/ PROYECTOS GLOBALES QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN (1990-1993)

1) Síntesi i modulació del metabolisme del àcid araquidònic en cèl·lules vasculars en cultiu i plaquetes/

Síntesis y modulación del metabolismo del ácido araquidónico en células vasculares en cultivo y plaquetas.

1a.- Estudio del metabolismo del ácido araquidónico en células endoteliales y musculares en cultivo y modulación de los enzimas implicados en su biosíntesis por citoquinas (IL-1, TNF y IL-4), factores plasmáticos (lipoproteínas, etc), anilidas de ácidos grasos y fármacos.

Responsables: Isabel Pich, Silvia López, Eva Palau, Patricia Christian.

1b.- Estudio de la posible transferencia directa de ácidos grasos desde las lipoproteínas a los enzimas oxidantes ciclooxigenasa y lipoxigenasas para la síntesis de eicosanoides en endoteliales. Responsable: Silvia López, en colaboración con L.Vila.

1c.-Regulación de la expresión génica (mRNA) de la 15-lipoxigenasa y distintas ciclo-oxigenasa(s) en células endoteliales, monocitos y pared vascular. Responsables: M.Taulés, S. López.

1d.-Estudios "in vitro" e "in vivo" de farmacos (antitrombóticos, antiinflamatorios, etc), cuya actividad farmacológica está mediada a través de la síntesis de prostaglandinas.

Responsables: Olga González, David Xuriguera, Montse Carmona.

2) Interaccions entre lipoproteïnes , plaquetes i cèl.lules endotelials i la seva contribució a la Arteriosclerosi i Trombosi/

Interacciones entre lipoproteínas, plaquetas y células endoteliales y su contribución a la Arteriosclerosis y trombosis.

2a.- Interacción lipoproteínas-plaquetas: Caracterización del "binding" de distintas lipoproteínas nativas y modificadas y de su efecto sobre la agregación plaquetaria y síntesis de tromboxano. Estudio de la posible unión de las mismas a las integrinas $\beta 1$ y $\beta 3$ plaquetares. Responsable: C. Cullaré, en colaboración con J. Pedreño.

2b.- Estudio de anticuerpos monoclonales contra epitopos conocidos de las glicoproteínas de membrana IIb y IIIa: caracterización de regiones importantes para la agregación y binding del fibrinógeno. Responsable: C. Cullaré, en colaboración con E. Muñiz-Díez.

2c.- Control de la hiperplasia miointimal con ácido linoleico en el conejo. Responsables: C García, V Rimbau, M Taulés, en colaboración con L.Vila.

2d.- Estudio de plaquetas de pacientes con problemas hemorrágicos de etiología desconocida. Responsables: C Cullaré, en colaboración con J. Fontcuberta.

3) Biología de la cèl.lula endotelial/

Biología de la célula endotelial

3a.- Development of human endothelial cell lines with preserved morphological and functional characteristics: Utilization in toxicological and pharmacological tests. Responsables: C de Castellarnau, Isabel Pich, Eva Palau. En colaboración con E. Dejana (Istituto Mario Negri, Milan) y J. Gordon (British Biotechnology, London).

3b.- Obtención y caracterización de células endoteliales de distintos distritos vasculares humanos y de animales de experimentación.

IV - TESIS DOCTORALS/TESIS DOCTORALES

" Efecto del plasma sobre la síntesis vascular de prostaciclina."

Doctorando: *Isabel Pich*

Direcció: C de Castellarnau

Universitat: Barcelona, Facultat: Biologia

Any: Nov 1993, Calificació: Apto "Cum Laude"

" El receptor plaquetar de LDL. Demostración de que se trata de un receptor bioquímica, inmunológica y genéticamente diferente al receptor clásico de LDL (ApoB,E)."

Doctorando: *Javier Pedreño*

Direcció: F Gonzalez-Sastre

Universitat: Autónoma de Barcelona, Facultat: Medicina

Any: Enero 1994, Calificació: Apto "Cum Laude"

V - BEQUES I AJUDES/ BECAS Y AYUDAS(1990-1993) .

Laboratorios Lacer SA. " Estudio de la actividad antiagregante, antitrombótica y anti-fibrinolítica de una serie de heparinoides de nueva síntesis."

Director: M LL Rutllant

Investigadors responsables: *C De Castellarnau* y *J Fontcuberta*.

3 años (1988-1990). 25'0M.- Para el grupo 10'0M.-

FIS 2733. " Papel de las anilidas de ácidos grasos en la proliferación celular, secreción de mediadores de la inflamación y fibrinólisis."

Inv. Pral: *C De Castellarnau*

3 años (1989-1991). 17.864M.-

Bayer SA. " Double blind pilot study to asses the influence of Bay u3405 on the platelet function in patients with peripheral vascular disease."

Investigadors Responsables: *C De Castellarnau*, *V Riambau*, *E Viver*.

18 meses (1990-1991). 7'5M.-

Zambon SA. " Estudio en la rata de tres fármacos con posible actividad antiagregante en comparación con triflusal y sulfipirazona."

Inv. Pral: *C De Castellarnau*.

3 meses (1991). 0'982M.-

CICYT 91/0254. " Modulación de la síntesis de eicosanoides en células endoteliales: mecanismos de regulación y su importancia en la arteriosclerosis."

Inv. Pral: *C De Castellarnau*

2 años (Julio 1991-93). 7'4M.-

Fundación Española de Arteriosclerosis " Interacción lipoproteínas plaquetas."

Inv.Pral: *J. Pedreño*, Colaboradores: *C de Castellarnau*, *J.L. Sanchez*, y *C Cullaré*.

2 Años 1991-92. 1'5M.-

Beca de formació d'investigadors de la Generalitat de Catalunya " Valor fisiològic del 13-HODE en la inhibició de la gènesi de la hiperplàsia miointimal vascular: implicacions terapèutiques."

Director: *C de Castellarnau*. Doctorand: *Vicenç Riambau*,

2 anys.2'4M.-

Prodes Farma SA. " Estudio de la actividad antiagregante del aceclofenac comparativamente con diclofenac e indometacina en la rata."

Inv. Pral: *C De Castellarnau*.

12 meses (1992). 2'9M.-

Prodes Farma SA. " Screenig de fármacos con posible actividad antiagregante."

Inv. Pral: *C De Castellarnau*.

1 año (1992-93). 1'68M.-

DGICYT PM 91/0029. "Estudios funcionales en plaquetas y células endoteliales con anticuerpos monoclonales dirigidos contra epitopos conocidos de las glicoproteínas de membrana IIb/IIIa."

Inv. Pral: *Cristina Cullaré*.

2 años (Abril 1992-94). 7'2M.-

Comunidad Económica Europea. PROGRAMA BRIDGE, BIOT-CT90-0195

"Development of endothelial cell lines with preserved morphological and functional characteristics. Utilization in toxicological and pharmacological tests.

Coordinador: *E Dejana* (I) Investigadores: *J Gordon* (UK), *C De Castellarnau* (ES).

3 años (Junio 1991-1994). 12'0M.-

FIS 94/0765. "Expresión y modulación de genes implicados en la arteriosclerosis en la pared vascular y en células en cultivo."

Inv. Pral: *C De Castellarnau*

3 años (1994-1996). 14'04M.-

**VI - CONFERENCIAS, PONENCIAS I COMUNICACIONES A CONGRESSOS /
CONFERENCIAS PONENCIAS y COMUNICACIONES A CONGRESOS (1990-1993)**

Pich I, López S, Vila L, de Castellarnau C. "In vitro toxicity of linoleyanilide and effects on the metabolism of exogenous arachidonic acid in endothelial cells.

Biology of Vascular cells. **VIth Int. Symposium, Paris 1990**, DS 10 pag 83.

Vila L, de Castellarnau C. 13-HODE and eicosanoids retention by human endothelial cells. Biology of Vascular cells. VIth Int. Symposium, Paris 1990, DS7 pag 74.

de Castellarnau C, Pich I, Vila L, López S. Effects of fatty acid anilides on arachidonic acid metabolism on endothelial cells: a toxicological evaluation. **7th Int. Conference on Prostaglandins and Related Compounds**. Florencia 1990, pag 144.

Muñiz-Díaz E, Madoz P, de Castellarnau C, Ribera A, Cullaré C, Lluch A, González-Rodríguez. Characterization of monoclonal antibodies against platelet glycoproteins IIb and IIIa. **ISBT/AABB Joint Congress**, Filadelfia 1990.

de Castellarnau C, Pedreño J, Cullaré C, Sánchez JL, Muñiz E, Gonzalez-Sastre F. Low-density lipoproteins bind to normal and thrombosthenic platelets and modifies platelet aggregation. **XIII Int. Congress Thromb Haemostas**, Amsterdam, Jul 1991 (**Thromb Haemostas** 1991; 65(6): 1074, 1363)

Cullaré C, Muñiz-Díaz E, de Castellarnau C, Madoz P, Lluch A., González-Rodríguez J. Characterization of monoclonal antibodies against platelet glycoprotein IIb and IIIa involved in platelet aggregation. **XIII Int. Congress Thromb Haemostas**, Amsterdam, Jul 1991 (**Thromb Haemostas** 1991; 65(6): 1148, 1627)

Lopez S, Vila L, de Castellarnau C. Interleukin stimulates prostanoides and HETEs production in human endothelial cells. **XIII Int. Congress Thromb Haemostas**, Amsterdam, Jul 1991 (**Thromb Haemostas** 1991; 65(6): 1182, 1751)

Borrell M, Sala N, de Castellarnau C, Lopez S, Gari M, Fontcuberta J. Autiphospholipid antibodies inhibit anticoagulant activity of activated protein C on human cultured endothelial cells. **XIII Int. Congress Thromb Haemostas Amsterdam**, Julio 1991 (**Thromb Haemostas.** 1991; 65(6): 1254, 2018).

de Castellarnau C, S Lopez, P Christian and E Palau. Arachidonic acid metabolism in murine endothelioma cell lines transformed by polyoma middle T oncogene. **VIIth International Symposium on the Biology of Vascular Cells**, San Diego, California, USA. 1992, 35, pg. 72.

de Castellarnau C, I Pich, C Chanquia and L Vila. Effects of fatty acid anilides on functional properties of human endothelial cells. **Relevance to the toxic oil syndrome. BRIDGE Sectoral Meeting on in vitro evaluation of the toxicity and pharmacological activity of molecules.** Dublin, 8-10 December 1992.

Lanfrancone L, C de Castellarnau, I Martin-Padura, M Introna, E Dejana. Development of human endothelial cell lines with preserved morphological and functional characteristics. **BRIDGE Sectoral Meeting on in vitro evaluation of the toxicity and pharmacological activity of molecules.** Dublin, 8-10 December, 1992.

de Castellarnau C, E Palau, S Lopez, L Vila and E Dejana. Characterization of arachidonic acid metabolism of murine endothelioma cell lines. **C BRIDGE Sectoral Meeting on in vitro evaluation of the toxicity and pharmacological activity of molecules.** Dublin, 8-10 December, 1992.

Riambau V, de Castellarnau C., Vila L, Garcia C, Camacho M, Pedreño J, Taules M. "Reducción de la hiperplasia miointimal por dieta rica en ácido linoleico." **VI Congreso Soc. Española de Arteriosclerosis**, Valladolid, Octubre, 1993.

Lopez S, Palau E, Iglesias M, Pedreño J, Sanchez JL, y de Castellarnau C. Efecto de las interleucinas 1 y 4 sobre la expresión y actividad de la 15-lipoxigenasa en células endoteliales y monocitos humanos: relación con la oxidación de las LDL. **VI Congreso Soc. Española de Arteriosclerosis**, Valladolid, Octubre, 1993.

Pedreño J y de Castellarnau C. "LDL oxidada, un nuevo factor trombogénico." **VI Congreso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis**, Valladolid, Octubre 1993.

Pedreño J, De Castellarnau C, Sanchez JL, and Cullaré "Platelet β_3 and β_1 integrins are unrelated with the LDL platelet putative receptor." **XIV Annual European Conference on Vascular Biology**, Tempere, Finland, March 1993.

De Castellarnau C, Lopez S, Vila L, Iglesias, M. Modulation by cytokines of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid formation in human endothelial cells and monocytes. **XIV Annual European Conference on Vascular Biology**, Tempere, Finland, March 1993.

De Castellarnau C and Pedreño J. "Characterization of a platelet low density lipoprotein receptor" **XIV Annual European Conference on Vascular Biology**, Tempere, Finland, March 1993.

VII - PUBLICACIONES / PUBLICACIONES (1990-1993)

Vila L, Solá J, Puig L, de Castellarnau C, de Moragas J.M. Exogenous arachidonic acid metabolism in platelets from psoriatic patients. **Acta Derm Venereol** (Stockh) 1990; 70:110-114.

Muñiz-Díaz E, de Castellarnau C, Ribera A, Madoz P, González-Rodríguez J. Immunologic crossreactivity between platelet GP IIb and the vitronectin receptor alpha chain by using monoclonal anti-IIb antibodies. **Blood** 1990; 75:318-319.

Cabero L, de Castellarnau C, Fontcuberta J, Ordi J, Casellas M. Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante tipo lupus-like y anticardiopina) y gestación. **Clin Invest Ginecol Obstetricia** 1990; 17:200-212.

Vila L, Solá J, Puig L, de Castellarnau C, de Moragas JM. Exogenous arachidonic acid metabolism in platelets from psoriatic patients. In: **Dermatology in Europe. Proceedings of I Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology**. Ed: E Panconesi, Blackwell Scientific Publications 1991; pp 846-847.

Vila L, Cullaré C, Sala J, Puig Ll., de Castellarnau C, de Moragas JM. Cyclooxygenase activity is increased in platelets from psoriatic patients. **J Invest Dermatol** 1991; 97: 922-926.

de Castellarnau C, Pedreño J, Cullaré C, Sánchez JL, Muñiz E, Gonzalez-Sastre F. Low-density lipoproteins bind to normal and thrombosthenic platelets and modifies platelet aggregation. **Thromb Haemostas** 1991; 65(6): 1074, 1363 .

Cullaré C, Muñiz-Díaz E, de Castellarnau C, Madoz P, Lluch A., González-Rodríguez J. Characterization of monoclonal antibodies against platelet glycoprotein IIb and IIIa involved in platelet aggregation. **Thromb Haemostas** 1991; 65(6): 1148, 1627 .

Lopez S, Vila L, de Castellarnau C. Interleukin stimulates prostanoides and HETEs production in human endothelial cells. **Thromb Haemostas** 1991; 65(6): 1182, 1751.

Pich I, Vila L de Castellarnau C. Role of divalent cations (Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺) in the stimulation of prostacyclin of smooth muscle cells by plasma factors. **Rev Iberamer Tromb Haemostasia** 1991; IV(S2): 28-29

Pich I, Vila L, Lagunas C, de Castellarnau C. Effect of fatty acid anilides on agonist-stimulated prostacyclin production by human endothelial cells. **Rev Iberoamer Tromb Haemostasia** 1991; IV(S2): 39.

Borrell M, Sala N, de Castellarnau C, Lopez S, Gari M, Fontcuberta J. Autiphospholipid antibodies inhibit anticoagulant activity of activated protein C on human cultured endothelial cells. **Thromb Haemostas**. 1991; 65(6): 1254, 2018 .

De Castellarnau C. Modulación de los metabolitos del ácido araquidónico en los estados de shock. En: **Shock y fallo multiorgánico**. Net A., Mancebo J., Benito S. (eds), Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, Berlin, 1992, pag. 43-64.

Borrell M, Sala N, de Castellarnau C, Lopez S, Gari M and Fontcuberta J. Immunoglobulin fractions isolated from patients with antiphospholipid antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated protein C on human endothelial cells. **Thromb Haemostas** 1992; 68: 268-272.

Pedreño J, de Castellarnau C, Cullaré C, Gomez-Gerique J, Sanchez J.L., Ordoñez J. and Gonzalez-Sastre F. Low density binding sites on platelets differ from the "classical" receptor of nucleated cells. **Arterioscler Thromb** 1992; 12: 1553-1362.

Dejana E, Gordon J, De Castellarnau C. Development of human endothelial cell lines with preserved morphological and functional characteristics: Utilization in toxicological and pharmacological tests. In: **Biotechnology research for innovation development and growth in Europe**. A. Vassarotti (ed), ECSC-EEC-EAEC, Brussels. Luxembourg, 1992, pp 250-254.

Lopez S, Vila L and de Castellarnau C Interleukin 1 stimulates arachidonic acid 15-hydroxylation in human endothelial cells. In: **Eicosanoids and other bioactive lipids in cancer, inflammation and radiation injury**, Nigam S, Honn KV, Marnett L.J, Walden T.L.(eds), Kluwer Acad Publishers, 1993, pg. 507-511.

Pich I, Lopez S, Vila L, Lagunas C, and de Castellarnau C. Influence of fatty acid anilides present in toxic oils on the metabolism of exogenous arachidonic acid in cultured human endothelial cells. **Toxicology** 1993; 77: 51-63.

de Castellarnau C, Pich I, Chanquia C, Vila L, Lagunas C, Fontcuberta J. and Rutllant M. Effects of linoleic and oleic acid anilides on prostacyclin synthesis and fibrinolytic profile of human endothelial cells in culture: Relevance to the Toxic Oil Syndrome. **Toxicology** 1993; 81: 181-194.

Lopez S, Vila L, Breviario F and de Castellarnau C. Interleukin I increases 15-Hydroxyeicosatetraenoic acid formation in cultured human endothelial cells. **Biochim Biophys Acta** 1993; 1170: 17-24.

Riambau V, de Castellarnau C Garcia C, Gonzalez O, Albors M, Viver E. "Effect of a new thromboxane antagonist, Bay u 3405, on platelet function in patients with peripheral vascular disease" **Thromb Haemostas** 1993; 69(6):1321

De Castellarnau C, Cullaré C, Vila L and Fontcuberta J. A congenital defective arachidonic acid metabolism and thromboxane/endoperoxides receptor abnormality. **Thromb Haemostas** 1993; 69(6): 1144

Pedreño J. y de Castellarnau C. LDL oxidada, un nuevo factor trombogénico. **Clin Invest Arteriosclerosis** 1993; 5 (Supl. 2): 24, LH 1

Lopez S, Palau E, Iglesias M, Pedreño J, Sanchez JL, y de Castellarnau C. Efecto de las interleucinas 1 y 4 sobre la expresión y actividad de la 15-lipoxigenasa en células endoteliales y monocitos humanos: relación con la oxidación de las LDL. **Clin Invest Arteriosclerosis** 1993; 5 (Supl. 2): 25, LH 4

Riambau V, de Castellarnau C., Vila L, Garcia C, Camacho M, Pedreño J, Taules M. "Reducción de la hiperplasia miointimal por dieta rica en ácido linoleico." **Clin Invest Arteriosclerosis** 1993; 5 (Supl. 2): 46, AL5

**LÍNIA DE RECERCA EN MEDIADORS DE L'INFLAMACIÓ/
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN MEDIADORES DE LA INFLA-
MACIÓN (1990-1993)**

I - PERSONAL

Responsable de la línia / Responsable de la línea

Luis Vila Navarro

Becaris / Becarios

Josep Solá Vidal

Cristina Gibert Pérez

Nuria Godessart Maraina

Mercedes Camacho Pérez de Madrid

Cristina Gerboles Freixas

Mercè Amat Fabregat

Esther Gerboles Freixa

Rosa Antón López

Montserrat García Dilla

Rosa Gaya Suarez

*Altres col.laboradors i/o investigadors externs / Otros colaboradores y/o investiga-
dores externos*

Josep M^a de Moragas Viñas - *Cap del Servei de Dermatologia del HSCSP.*

Luis Puig Sanz - *Adjunt del Servei de Dermatologia del HSCSP.*

Cesar Diaz Lopez - *Cap de la Unitat de Reumatologia del HSCSP.*

Conxita de Castellarnau Castellá - *Cap del Departament de Aterotrombosi i Biologia
Vascular de la FISP*

Jordi Fontcuberta Boj - *Cap de la Unitat de Coagulació del HSCSP*

Jorge Mancebo Cortés - *Cap de Secció en la UCI del HSCSP.*

II - INTRODUCCIÓ

L'evolució tecnològica que caracteritza el món desenvolupat, comporta una major pressió mediambiental sobre l'individu, a la vegada que augmenta l'expectativa de vida de la població. Tot això, afavoreix l'increment de la mitja d'edat poblacional, i la major prevalència d'enfermetats cardiovasculars i degeneratives. Es en aquest context, on els processos inflamatoris que es donen en nombroses patologies, agudes i cròniques degeneratives (asma, psoriasi, artritis reumatoide, neoplàsies, sepsi, etc.), tenen la seva màxima repercussió. El fet que aquestes patologies són parcialment o totalment invalidants, a més del llarg tractament farmacològic al que són sotmesos els malalts, impliquen uns costos sanitaris i socials considerables. Aquesta i d'altres raons, fa que hi hagi un gran interès en el desenvolupament de fàrmacs capaços de modular la generació i/o l'acció dels mediadors de la inflamació. L'important toxicitat i/o efectes immunosupressors de molts dels fàrmacs actualment disponibles, fa necessari el desenvolupament de fàrmacs menys tòxics i més eficaços en el control de la destrucció tissular inflamatòria.

La inflamació és un procés inespecífic estretament controlat. Preveu la infecció, aïlla el dany tissular i ajuda a la seva regeneració. Però si la resposta inflamatòria esdevé desregulada, aquest efecte local normalment beneficiós, pot convertir-se en un procés maligne i lesional, implicant dany vascular, cutani, degeneració del cartílag, etc, amb una excessiva infiltració tissular i extravasació vascular. En ocasions aquest fenomen pot ser catastròfic i provocar la mort. Això és degut en part a la lesió microvascular observada en el shock, sepsi, asma, isquèmia, etc. L'activació dels leucòcits, en especial els polimorfonu-

II - INTRODUCCIÓN

La evolución tecnológica que caracteriza al mundo desarrollado, conlleva una mayor presión medioambiental sobre el individuo, a la vez que un incremento en la expectativa de vida de la población. Todo ello, favorece el incremento de la media de edad poblacional, y la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y degenerativas. Es en este contexto que los procesos inflamatorios en que sustentan numerosas patologías, agudas y crónicas degenerativas (asma, psoriasis, artritis reumatoide, neoplasias, sepsis, etc.), ejercen su máxima repercusión. El hecho de que estas patologías son parcial o totalmente invalidantes, además del largo tratamiento farmacológico al que son sometidos estos enfermos, implican unos costes sanitarios y sociales considerables. Por ésta y otras razones, existe un gran interés en el desarrollo de fármacos capaces de modular la generación y/o la acción de los mediadores de la inflamación. La importante toxicidad y/o efectos inmunosupresores de muchos de los fármacos actualmente disponibles, hace imperioso el desarrollo de fármacos menos lesivos y mejores para el control de la destrucción tisular inflamatoria.

La inflamación es un proceso inespecífico estrechamente controlado el cual previene la infección, confina el daño tisular y ayuda a su regeneración. Sin embargo, si la respuesta inflamatoria deviene desregulada, este efecto local normalmente beneficioso, puede convertirse en un proceso maligno y lesional que implica daño vascular, cutáneo, degeneración del cartílago etc, con una excesiva infiltración tisular y derrame vascular. Tal fenómeno puede, en ocasiones, ser catastrófico y provocar la muerte. Este proceso puede sustentarse, en parte, en la lesión microvascular observada en el shock, sepsis, asma, isquemia, etc. La activación de los leucocitos, en especial los polimor-

clears i macròfags, juga un paper important alliberant proteases i espècies radicalaries reactives, encara que depenent del lloc on es desenvolupi la inflamació, també intervenen altres tipus cel·lulars, com per exemple els condrocits que alliberen enzims proteolítics que degraden el cartílag. La heterogeneïtat cel·lular configura un sistema biològic a on actua una complexa trama de mediadors químics. Les interrelacions o "diàleg" entre els tipus cel·lulars implicats en el "procés inflamatori" s'estableix mitjançant aquest mediadors, els quals modulen l'evolució del sistema de forma normal o bé patològica. Els mediadors químics del procés inflamatori pertanyen a tres grups principals: i) eicosanoids: productes de l'oxidació d'àcids poliinsaturats, essent el més rellevant l'àcid araquidònic que dona lloc a les prostaglandines, leucotriens, àcids monohidroxilats, lipoxines, etc; ii) fosfolípids actius: entre els que es troba el "platelet activating factor" (PAF); iii) aminoàcids i pèptits: histamina, citocines, factors del complement, etc. De forma genèrica podem dir que existeixen gran nombre d'interaccions de tipus potenciador-activador o supressor-inhibidor entre elements d'un mateix grup i de diferents grups anteriorment citats. La concurrència d'eicosanoids, PAF i citocines amplifica la resposta inflamatòria i la regula. Quan el sistema està auto-regulat es produeix una resposta fisiològica normal mentre que quan aquest es desregula esdevé una lesió inflamatòria que pot ser catastròfica.

Un dels aspectes més interessants, en el que preten incidir la nostra línia de treball, és la modulació per citocines de la col·laboració de diferents tipus cel·lulars en la biosíntesi de leucotriens i prostaglandines. Els leucotriens juguen un paper fonamental en els processos immuno-inflamatoris promovent bronco-

fonucleares y los macrófagos, juegan un papel importante en este proceso liberando proteasas y especies radicalarias reactivas, aunque dependiendo del sitio donde se desarrolle la inflamación, también intervienen otros tipos celulares, como por ejemplo los condrocitos que liberando enzimas proteolíticos degradan el cartilago. La heterogeneidad celular configura un sistema biológico complejo sobre el cual actúa una intrincada malla de mediadores químicos. Las relaciones o el "diálogo" entre los tipos celulares implicados en el "proceso inflamatorio" se establece mediante dichos mediadores, quienes modulan la evolución del sistema de forma normal o bien patológica. Los mediadores químicos del proceso inflamatorio pertenecen a tres grupos químicos principales: i) eicosanoides: productos de la oxidación de ácidos poli-insaturados, siendo el más relevante el ácido araquidónico que da lugar a las prostaglandinas, leucotrienos, ácidos monohidroxilados, lipoxinas, etc; ii) fosfolípidos activos: entre los que se encuentra el "platelet activating factor" (PAF); iii) aminoácidos y péptidos: histamina, citoquinas, factores del complemento, etc. De forma genérica, podemos decir que existen gran número de interacciones de tipo potenciador-activador o supresor-inhibidor entre elementos de un mismo grupo y de los distintos grupos mencionados. La concurrencia de eicosanoides, PAF y citoquinas amplifica la respuesta inflamatoria y la regula. Cuando el sistema está auto-regulado se produce una respuesta fisiológica normal mientras que cuando este escapa a su auto-control deviene una lesión inflamatoria que puede resultar catastrófica.

Uno de los aspectos más interesantes, en el cual pretende incidir nuestra línea de trabajo, es la modulación por citoquinas de la colaboración de distintos tipos celulares en la biosíntesis de leucotrienos y prostaglandinas. Los leucotrienos juegan un papel fundamental en los procesos

constricció, adhesió de leucocits a l'endoteli vascular i posterior migració dels mateixos cap al focus inflamatori. Els leucotriens regulen la proliferació de diversos tipus cel·lulars, indueixen la degranulació dels fagocits i promouen la producció d'altres mediadors com el PAF i diverses citocines. Les prostaglandines juguen un paper molt rellevant a la inflamació, la trombosi, la febre, i el dolor, intervenint en la resposta biològica induïda per citocines centrals en la resposta inflamatòria com son l'interleucina-1 o el "tumor necrosis factor".

El nostre laboratori ha desenvolupat tota la metodologia necessària per a la investigació en el camp dels mediadors de la inflamació, tant des del punt de vista bioquímic com fisiopatològic. El nostre grup disposa en aquests moments de la tecnologia necessària per a l'anàlisi de tots els eicosanoids d'interès biomèdic (prostaglandines, thromboxans, leucotriens, àcids monohidroxilats i lipoxines), del PAF, de les citocines més rellevants dels processos inflamatoris. Les tècniques fonamentals estan basades en la cromatografia líquida d'alta resolució i en la capa fina, tècniques immunomètriques, cromatografia de gasos-espectrometria de masses i cultiu cel·lular.

La modulació de la biosíntesi i/o acció de mediadors de la inflamació constitueix la estratègia terapèutica d'elecció pels tractaments de multitud de patologies com son les artropaties, asma, psoriasi, o les inflamacions intestinals. Això condiciona el gran interès científic, social, econòmic e industrial, que la investigació té en aquest camp.

inmuno-inflamatorios promoviendo broncoconstricción, adhesión de los leucocitos al endotelio vascular y posterior migración de los mismos hacia el foco inflamatorio. Los leucotrienos regulan la proliferación de diversos tipos celulares, inducen la degranulación de los fagocitos, y promueven la producción de otros mediadores como el PAF y diversas citoquinas. Las Prostaglandinas juegan un papel muy relevante en la inflamación, la trombosis, la fiebre, y el dolor, mediando en la respuesta biológica inducida por citoquinas centrales de la respuesta inflamatoria como son la interleucina-1 o el "tumor necrosis factor".

Nuestro laboratorio ha desarrollado toda la metodología necesaria para la investigación en el campo de los mediadores de la inflamación, tanto desde el punto de vista bioquímico como fisiopatológico. Nuestro grupo dispone en estos momentos de la tecnología necesaria para el análisis de todos los eicosanoides de interés biomédico (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos monohidroxlados y lipoxinas), del PAF, de las citoquinas más relevantes de los procesos inflamatorios. Las técnicas fundamentales están basadas en la cromatografía líquida de alta resolución y en capa fina, técnicas inmunométricas, cromatografía de gases-espectrometría de masas y cultivo celular.

La modulació de la biosíntesi y/o acció de mediadors de la inflamació constituye la estrategia terapéutica de elección para el tratamiento de multitud de patologías como son las artropatías, asma, psoriasis, o las inflamaciones intestinales. Esto condiciona el enorme interès científico, social, econòmic e industrial, que la investigació en este campo tiene.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

A l'actualitat, el grup posseeix dos projectes d'investigació propis que realitza en col.laboració amb el Departament de Dermatologia i la Unitat de Reumatologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Aquests projectes estan enquadrats en:

El paper dels mediadors de l'inflamació (eicosanoids, PAF i citocines proinflamato-ries) en les dermatopaties (psoriasi, dermatitis de contacte) i atropaties (artritis reuma-toide i artrosi) amb un alt component inflamatori.

El nostre grup també col.labora en projectes d'investigació aliens en els que media-dors de l'inflamació es troben implicats: paper dels leucotriens i la interlucina-1 en la síndrome de distrès respiratori de l'adult (SDRA), en col.laboració amb la UCI i l'Unitat de Coagulació de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; en diversos projectes del grup d'Aterotrombosi i Biologia Vascular (liderat per la Dra. C. de Castellarnau), en relació amb el metabolisme dels àcids aracidònic i linoleic en les cèl.lules vasculares i la seva modulació per IL-1 i lipoproteïnes; i projectes de la indústria relacionats amb el mecanisme d'acció de fàrmacs antiinflamatoris.

III - PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

En la actualidad el grupo posee dos proyectos de investigación propios que realiza en colaboración con el Dpt de Dermatología y la Unitat de Reumatologia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Estos proyectos están encuadrados en:

El papel de los mediadores de la inflamación (eicosanoides, PAF y citoquinas proin-flamatorias) en las dermatopatías (psoriasis, dermatitis de contacto) y artropatías (artri-tis reumatoide y artrosis) con un alto componente inflamatorio.

Nuestro grupo también colabora en proyectos de investigación ajenos en los que me-diadores de la inflamación se hallan implicados: papel de los leucotrienos y la interleu-quina-1 en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) en colaboración con la UCI y la Unitat de Coagulació del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; en diversos pro-yectos del grupo de Aterotrombosis y Biología vascular (liderado por la Dra C de Castellarnau) en relación con el metabolismo de los ácidos araquidónico y linoleico en las células vasculares y su modulación por IL-1 y lipoproteínas; y proyectos de la indus-tria relacionados con el mecanismo de acción de fármacos antiinflamatorios.

IV - TESIS DOCTORALS / TESIS DOCTORALES

Director: M.Rutllant y J. Roselló.

Luis Vila: Biosíntesis y retención de eicosanoides por cuatro tipos celulares implicados en la fisiopatología de la psoriasis.

Junio 1990.

Director: JM de Moragas.

L. Puig: Modulación farmacológica y dietética del metabolismo del ácido araquidónico. Implicaciones en la psoriasis.

Febrero 1991.

Director: L. Vila.

N. Godessart: Efecto de la interleuquina-1 en la biosíntesis de ácidos monohidroxiados por fibroblastos dérmicos en cultivo.

Marzo 1993.

Director: P. Avelló y L. Vila.

I. Pensado: Efecto de los retinoides sobre factores implicados en la reabsorción ósea del colesteatoma. Estudio in vitro.

Marzo 1993.

V - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

FIS-OMS 88/2733: Papel de las anilidas de ácidos grasos en la proliferación celular, secreción de mediadores de la inflamación y fibrinólisis

Conxita de Castellarnau Castellá

14,864,000 pts

1989-1991

DGICYT PM88-0113: Papel de los eicosanoides en la psoriasis: estudio de la modulación del metabolismo del ácido araquidónico por inductores fisiológicos y su mecanismo de acción

Luis Vila Navarro

7,400,000 pts

1989-1991

FIS 91/0447: Efecto de los retinoides sobre la síntesis de eicosanoides y la proliferación celular en el colesteatoma in vitro.

Pere Abello Vila

2,350,000 pts

1991-1993

BAYER ALEMANIA: Comparative study of the effects of bifonazole, clotrimazole and ketoconazole on arachidonic acid metabolism.

Luis Vila Navarro

3,760,000 pts

1990

ZAMBON ITALIA: Comparative study of the effect of z-1819 and z-1865 on the arachidonic acid metabolism.

Luis Vila Navarro

4,090,000 pts

1991

BAYER ALEMANIA: Study of the effect of fluconazole, itraconazole and bay r 3783 on arachidonic acid metabolism by human platelets and pmn, and the effect of bifonazole, clotrimazole, ketoconazole, fluconazole, itraconazole and bay r 3783 on arachidonic acid metabolism by human epidermal cells in suspension.

Luis Vila Navarro

6,100,000 pts

1992

DGICYT 92-0183: Regulación del proceso inflamatorio en la piel por citoquinas, factores séricos y eicosanoides en relación con la psoriasis.

Luis Vila Navarro

7,850,000 pts

1993

VI - PUBLICACIONES / PUBLICACIONES

Borrell M, Vila L, Solá J, Coll I, Fontcuberta J. Fibrinogen Barcelona II: A new case of A α 16 ARG \rightarrow HIS substitution. **Haemostasis** 1990;20:1-7.

Vila L, Solá J, Puig L, de Castellarnau C, de Moragas JM. Exogenous arachidonic acid metabolism in platelets from psoriatic patients. **Acta Derm Venereol** 1990;70:110-114.

Vila L, Godessart N, Puig L, de Moragas JM. Retention of 5-lipoxygenase derived products by human epidermal cells. **J Invest Dermatol** (abstr) 1990;95:494.

Solá J, Vila L, Puig L, de Moragas JM. In vitro cyclooxygenase activity is increased in platelets from psoriatic patients. **J Invest Dermatol** (abstr) 1990;95:490.

Gibert C, Puig L, Fernandez E, Vila L. Comparative study on the effect of three imidazoles on the metabolism of arachidonic acid in human polymorphonuclear leukocytes and platelets. **J Invest Dermatol** (abstr) 1990;95:469.

Puig L, Godessart N, Vila L, Alomar A. Estimulación del metabolismo del ácido araquidónico endógeno por laurilsulfato sódico en suspensiones de células epidérmicas. **Dermatitis de Contacto** 1991;18:21-25

Vila L, Cullaré C, Solá J, Puig L, de Castellarnau C, de Moragas JM. Cyclooxygenase activity is increased in platelets from psoriatic patients. **J. Invest Dermatol** 1991;97:922-926.

Solá J, Vila L, Puig L, de Moragas JM. Exogenous arachidonic acid metabolism by polymorphonuclear leukocytes from psoriatic patients. **Arch Dermatol Res** 1991;283:77-80.

Godessart N, Puig L, Alomar A, Vila L. Sodium lauryl sulfate stimulates the metabolism of endogenous arachidonic acid in epidermal cell suspensions. **Contact Dermatitis** 1990;23:235.

Pich I, Vila L, de Castellarnau C. Role of divalent cations (Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺) in the stimulation of prostacyclin of smooth muscle cells by plasma factors. **Rev Iberoamer Trom Hemostasia** 1991;IV(S2):28-29.

Pich I, Vila L, Lagunas C, de Castellarnau C. Effect of fatty acid anilides on agonist-stimulated prostacyclin production by human endothelial cells. **Rev Iberoamer Trom Hemostasia** 1991;IV(S2):39.

Gibert C, Vila L, Puig L, de Moragas JM. Effect of lonapalene on exogenous arachidonic acid metabolism in human platelets. *Dermatology in Europe. Proceedings of I Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology* pp 862-864. Ed E Panconesi. Blackwell Scientific Publications 1991.

Vila L, Godessart N, Lagunas C, Puig L, de Moragas JM. Kinetics and cellular retention of eicosanoids derived from exogenous arachidonic acid in human keratinocyte suspensions. *Dermatology in Europe. Proceedings of I Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology* pp 864-866. Ed E Panconesi. Blackwell Scientific Publications 1991.

Vila L, Solá J, Puig L, de Castellarnau C, de Moragas JM. Exogenous arachidonic acid metabolism in platelets from psoriatic patients. *Dermatology in Europe. Proceedings of I Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology* pp 846-847. Ed E Panconesi. Blackwell Scientific Publications 1991.

Solá J, Godessart N, Vila L, Puig L, de Moragas JM. Epidermal cell-polymorphonuclear leukocyte cooperation in the formation of leukotriene B₄ by transcellular biosynthesis. **J Invest Dermatol** 1992;98:333-339

Camacho M, Vila L. Biosynthesis and sterification of 13-hydroxy-eicosatetraenoic acid into phospholipids by human epidermal cells in suspensions. **J Invest Dermatol** (abstr) 1992;98:527

Vila L, Goddesart N, Puig L, de Moragas JM. Effect of interleukin-1 on the biosynthesis of 15-hydroxy-eicosatetraenoic acid in human dermal fibroblasts. **J Invest Dermatol** (abstr) 1992;98:526

Godessart N, Vila L. Interleukin-1 increases hydroxy-linoleic acid isomers formation by human dermal fibroblasts in culture. **J Invest Dermatol** (abstr) 1992;98:526

Solá J, Vila L. Platelet-activating factor induces receptor mediated leukocyte 5-lipoxygenase activation through its translocation to the membrane. **Developments in Oncology** 1993; 71:35-38.

Godessart N, Vila L. IL-1 stimulates the linoleic acid metabolism in human dermal fibroblasts. **Developments in Oncology** 1993; 71:513-516.

Vila L, Godessart N, Solá J. Epidermal cell-polymorphonuclear leukocyte cooperation in the formation of leukotriene B₄ by transcellular biosynthesis. **Developments in Oncology** 1993; 71:275-278.

Lopez S, Vila L, de Castellarnau C. Interleukin-1 (IL-1) stimulates 15-hydroxylation in human endothelial cells. **Developments in Oncology** 1993; 71:507-511.

Pich I, Lopez S, Vila L, Lagunas C, de Castellarnau C. Influence of fatty acid anilides present in toxic oils on the metabolism of exogenous arachidonic acid in cultured human endothelial cells. **Toxicology** 1993;77:51-63

Puig L, Godessart N, Vila L, de Moragas JM. Estudio del efecto de la ciclosporina sobre el metabolismo del ácido araquidónico en cultivos de fibroblastos procedentes de dermis humana. **Med Cut I.L.A.** 1993;XXI:167-173.

De Castellarnau C, Pich I, Chanquia C, Vila L, Lagunas C. Fontcuberta J. Rutllant M. Effects of linoleic and oleic acid anilides on prostacyclin synthesis and fibrinolytic profile of human endothelial cells in culture: Revelance to Toxic Oil Syndrome. **Toxicology** 1993;81:181-194.

López S, Vila L, Breviario F, de Castellarnau C. Interleukin I increases 15-Hydroxyeicosatetraenoic acid formation in cultured human endothelial cells. **Biochim Biophys Acta** 1993;1170:17-24.

Puig L, Godessart N, Vila L, de Moragas JM. Estudio del efecto de la ciclosporina sobre el metabolismo del ácido araquidónico en suspensiones de células epidérmicas humanas. **Med. Cut. I. L. A.** 1993; XXI:197-202.

**LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN TROMBOFILIA HEREDITÀRIA
I MARCADORS D'ESTATS PRETROMBÒTICS I INFLAMACIÓ/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN TROMBOFILIA
HEREDITARIA Y MARCADORES DE ESTADOS PRETROMBÓTI-
COS E INFLAMACIÓN (1990-1993)**

I-PERSONAL

Responsable de la línia/Responsable de la línea

Jordi Fontcuberta i Boj

Doctor en Medicina

Cap de la Unitat de Trombosi i Hemostàsia

Investigadors/Investigadores

Montserrat Borrell Valls

Doctora en Biologia. Adjunt Unitat de Trombosi i Hemostàsia

José Mateo Arranz

Llicenciat en Medicina. Adjunt Unitat de Trombosi i Hemostàsia

Joan Carles Souto Andrés

Llicenciat en Medicina. Adjunt Unitat de Trombosi i Hemostàsia

Mercè Garí Ricart

Llicenciada en Biologia. Tècnic Laboratori

M^a Rosa Felices Boyer

Llicenciada en Biologia. Tècnic Laboratori

Cristina Vallvé Fornieles

Tècnic Laboratori

Dolors Llobet Lorente

Llicenciada en Biologia. Tècnic Laboratori

Inma Coll Torrents

Diplomada en Enfermeria. Tècnic Laboratori

Isabel Tirado García.

Llicenciada en Farmacia. Tècnic Laboratori

Elisabet Martínez Sánchez

Llicenciada en Biologia. Tècnic Laboratori

Teresa Urrutia Santamaria

Enginyer Tècnic Química - Tècnic Laboratori

Becaris d'Investigació/Becarios de Investigación

Joaquín Murillo Escoda
Llicenciat en Biologia

Liliana Falkón Bleicher
Llicenciada en Medicina

Col.laboradors Externs/Colaboradores Externos

Nuria Sala Serra
Doctora en Biologia. IRO. Departament Genètica.

José Manuel Soria
Llicenciat en Biologia. IRO. Departament Genètica.

William H. Stone
Distinguished Professor of Biology Trinity University and the University of Texas
Health Science Center, San Antonio, Texas, USA.

Col.laboradors administratius/Colaboradores administrativos

M^a Jesús Gallego Gorraiz
Beatriz Carreras Tolós

II - INTRODUCCIÓ

Interès Mèdic i Social de la línia d'Investigació

La malaltia tromboembòlica és actualment la causa més freqüent de morbi-mortalitat en la població occidental. Segons Kierkegaard la incidència anual de trombosi venosa és del 1 per 1000 en la població general. En les darreres èpoques s'han descrit deficients aïllats de proteïnes implicades en la regulació de la hemostasia, que estan clarament relacionats amb una tendència trombòtica. La prevalència de aquest deficients, fonamentalment de proteïna C (PC), Proteïna S (PS), Antitrombina III (AT-III), Plasminogen (Pg) i Fibrinogen (Fg) en malalts amb trombosi venosa, varia se-

II - INTRODUCCIÓN

Interés Médico Social de la Línea de Investigación

La enfermedad tromboembólica es en nuestros días la causa más frecuente de morbi-mortalidad en la población occidental. Según Kierkegaard la incidencia anual de trombosis venosa es del 1 por 1000 en la población general. En las últimas décadas se han descrito déficits aislados de proteínas implicadas en la regulación de la hemostasia, que están claramente relacionados con una tendencia trombótica. La prevalencia de estos déficits, fundamentalmente de Proteína C (PC), Proteína S (PS), antitrombina III (AT-III), plasminógeno (Pg) y fibrinógeno (Fg), en pacientes con trombosis venosa,

gons els diferents autors, però en conjunt es pot establir entre un 4 i un 27%, segons els criteris de selecció que s'hagin aplicat al grup de malalts estudiat. Aquest valor ens indica que en més del 73% dels malalts que hagin patit una trombosi, desconeixem el motiu de la tendència trombòtica, malgrat que en molts casos aquesta predisposició és familiar i s'expressa en edats juvenils.

Ens els darrers anys, al mateix temps que s'ha confirmat la importància dels dèficits de les proteïnes esmentades en la tendència trombòtica dels malalts, s'han anat aclarint noves vies de regulació de l'hemostasia, que poden representar un increment del risc trombòtic quan es desequilibren.

L'objectiu bàsic d'aquest estudi és cercar noves anomalies en la regulació de l'hemostasia que poden ésser responsables de la tendència trombòtica en un ampli grup de malalts que tenen nivells normals en el plasma de AT-III, PC, PS, Pg, t-PA i PAI-1. En aquests malalts les trombosis recurrents desde la joventut i/o l'història familiar de trombosi posa en evidència la existència d'algun defecte congènit no identificable amb els estudis convencionals.

Aquest estudi servirà, doncs per obtenir informació sobre les causes de trombosi en un ampli grup de malalts (aprox. un 73%) en el que no s'ha trobat cap defecte amb la metodologia actualment disponible.

Així mateix permetrà conèixer millor el risc trombòtic que tenen aquests malalts i els seus familiars, així com prendre, amb major fonament, decisions respecte al tractament o a la profilaxi, davant de situacions de risc.

L'informació obtinguda de l'estudi genètic permetrà orientar sobre quins tipus d'anomalies (quantitatives o qualitatives) s'associen a un major risc trombòtic. Això permetrà ajustar millor

varía según diferentes autores, pero en conjunto se puede establecer entre un 4 y un 27%, según los criterios de selección que haya aplicado el autor al grupo estudiado. Este valor nos indica que en más de 73% de los enfermos que han sufrido trombosis desconocemos la causa de la tendencia trombótica, a pesar de que en muchos casos esta predisposición es familiar y se expresa en edades jóvenes.

En estos últimos 5 años, al mismo tiempo que se ha confirmado la importancia de los dèficits de las proteïnas anteriormente citadas en la tendencia trombòtica de los pacientes, se han ido clarificando nuevas vías de regulació de la hemostasia cuyo desequilibrio puede representar un incremento de riesgo trombòtico.

El objetivo básico de este estudio es buscar nuevas anomalías en la regulación de la Hemostasia que puedan ser responsables de la tendencia trombòtica en un amplio grupo de pacientes que tienen el estudio plasmático de AT-III, PC, PS, Pg, t-PA y PAI-1 normal. En estos pacientes una clínica trombòtica recurrente desde temprana edad y/o una historia familiar de trombosis, indica la presencia de alguna anomalía congénita no identificable mediante estudios clásicos.

Este estudio servirà para obtener información sobre las causas de trombosis en este amplio grupo de pacientes (aproximadamente un 73%) a los que no se les ha detectado ningún defecto con los métodos disponibles en la actualidad.

Ello permitirá conocer mejor el riesgo trombòtico que presentan estos enfermos y sus familiares, así como tomar decisiones con mayor fundamento en cuanto al tratamiento o la profilaxis ante situaciones de riesgo.

La información que se obtenga del estudio genético puede orientar acerca de qué tipo de anomalías, tanto cuantitativas como cualitativas, se asocian a un mayor

les pautes de tractament i profilaxi de trombosi en malalts amb dèficits congènits i en familiars propers. Així mateix serà de gran utilitat pel desenvolupament de nous mètodes diagnòstics fonamentals en l'anàlisi genètic i de noves vies terapèutiques fonamentades en l'enginyeria genètica.

Una altre línia de recerca s'adreça a detectar precoçment marcadors d'estats pretrombòtics. En situacions amb alteració de l'inflamació, com la síndrome del "distress" respiratori de l'adult (SDRA) les sepsis i la malaltia inflamatoria del budell, es pot detectar la presència de trombosi en la microcirculació i a vegades en vasos de gran tamany. L'endoteli en condicions normals és una superfície cel.lular antitrombòtica, però quan està estimulat o lesionat (com passa en el SDRA o per l'acció de l'IL-1 o del TNF), es torna una superfície pretrombòtica per els següents motius :

a) Es produeix l'expressió del TF. El TF inicia la cascada de la coagulació que acaba en la generació de trombina i la formació de fibrina. La via del TF té com inhibidor específic el TFPI.

b) Existeix un augment de PAI-1 que bloqueja la resposta fibrinolítica secundària que intenta mantenir el vas permeable.

c) Es produeix una disminució de l'expressió endotelial de la trombomodulina (TM) que és el receptor de membrana de la trombina que tanmateix és l'iniciador de la via de la proteïna C (un dels sistemes anticoagulants naturals més importants). En cas de lesió endotelial, a més ha estat possible detectar un augment de la TM en el plasma circulant.

d) Augment de l'alliberació endotelial del factor von Willebrand (vWF) que juga un paper important en l'agregació plaquetar i en l'unió de les plaquetes al subendoteli.

riesgo trombótico. Esto permitirá ajustar mejor las pautas de tratamiento y profilaxis de trombosis en enfermos con déficits congénitos y en sus familiares afectos. Igualmente serán de gran utilidad para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico basados en el análisis genético y de nuevas vías terapéuticas basadas en la ingeniería genética.

Otra línea de investigación se halla encaminada a detectar precozmente marcadores de estados pretrombóticos. En situaciones con alteraciones de la inflamación, como el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA), las sepsis y la enfermedad inflamatoria intestinal, se puede apreciar la presencia de trombosis en la microcirculación y en ocasiones en vasos de mayor tamaño. El endotelio en condiciones normales es una superficie celular antitrombótica. Cuando está estimulado o lesionado (como ocurre en el SDRA) o por la acción de la IL-1 o el TNF, se torna en una superficie protrombótica por los siguientes motivos: a) Se produce una expresión de TF. El TF inicia la cascada de la coagulación que acaba en la generación de trombina y la formación de fibrina. La vía del TF tiene un inhibidor específico, el TFPI. b) Existe un aumento de PAI-I que bloquea la respuesta fibrinolítica secundària que intenta mantener el vaso permeable. c) Se produce una disminució de la expresi3n endotelial de trombomodulina (TM). La TM es un receptor de membrana de la trombina que es el iniciador de la vía de la proteïna C (uno de los sistemas anticoagulantes naturales más importantes). En caso de lesi3n endotelial, adem3s podemos determinar un aumento de la TM en plasma circulante. d) Aumento de la liberaci3n endotelial del factor von Willebrand (vWF) que es importante en los procesos de agregaci3n plaquetar y de la uni3n de las plaquetas al subendotelio.

Se conocen con cierto detalle la mayoría de los procesos que intervienen en la

Es coneixen amb força detall la majoria dels processos que intervenen en la fisiopatologia del SDRA, la sepsis i la malaltia inflamatoria del budell, però fins al moment no ha estat possible identificar marcadors plasmàtics sensibles i específics que permetin identificar els malalts amb alt risc de desenvolupar els esmentats processos inflamatoris. Seria important disposar d'un marcador bioquímic o d'un patró de marcadors que ajudessin al diagnòstic precoç i que a més ajudessin en el futur a dissenyar i monitoritzar una estratègia terapèutica eficaç en aquest tipus de malalts.

Els objectius principals en les àrees esmentades serien:

1º Analitzar el paper com **marcadors pronòstics** en malalts amb SDRA i sepsis, comparant-los amb els que tenen els malalts amb risc de desenvolupar aquests processos mitjançant el següent estudi:

- a) Nivells de citoquines proinflamatories (TNF, IL-6, IL-1, IL-8)
- b) Marcadors de lesió endotelial (TM, vWF)
- c) Marcadors pretrombòtics (F₁₊₂, DD, TF, TFPI, PAI-1)
- d) Leucotriens (LTB-4, LTC-4, LTD-4, LTE-4)

2º Analitzar l'importància com a **marcadors evolutius** cap a la SDRA i la sepsis, en malalts amb risc de patir aquests processos.

Altres objectius secundaris serien:

1) Analitzar l'utilitat dels parametres esmentats com a proves que ajudessin al diagnòstic de SDRA i sepsis.

2) Profunditzar en el coneixement de la fisiopatologia del SDRA i la sepsis en funció dels resultats obtinguts.

Els resultats esperats poden ser de gran utilitat perquè informaran de forma precoç, sensible i específica sobre la mala evolució d'un malalt amb risc de de-

fisiopatología del SDRA, la sepsis y la enfermedad inflamatoria intestinal, pero hasta el momento no se han identificado marcadores plasmáticos sensibles y específicos que identifiquen a los pacientes que se encuentren en una situación de alto riesgo de desarrollar dichos procesos inflamatorios. Sería importante disponer de un marcador bioquímico o de un patrón de marcadores que ayudarán en el diagnóstico precoz y que además ayudarán en un futuro a diseñar y monitorizar una estrategia terapéutica eficaz en este tipo de pacientes.

Los *objetivos principales* en estas áreas serían:

1) Analizar el papel como **marcadors pronòstics** en pacientes con SDRA y sepsis comparándolo con pacientes en situación de riesgo de desarrollar dichos procesos de, mediante el siguiente estudio:

- a) niveles de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-1, IL-8)
- b) marcadores de lesión endotelial (TM, vWF)
- c) marcadores pretrombóticos (F₁₊₂, DD, TF, TFPI, PAI-1)
- d) leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄)

2) Analizar la importancia como **marcadors evolutius** hacia SDRA y sepsis en pacientes con riesgos de padecer dichos procesos.

Otros *objetivos secundarios* serían:

1) Analizar la utilidad de las determinaciones anteriores como ayuda al **diagnòstic** de SDRA y sepsis.

2) Profundizar en el conocimiento de la **fisiopatología** del SDRA y la sepsis, en función de los hallazgos obtenidos.

Los resultados esperados podrán ser de gran utilidad pues informaran de manera precoz, sensible y específica de la mala evolución de un paciente en situación de riesgo de desarrollar un SDRA y permiti-

senyolupar un SDRA i per tant permetrà avançar-se al desenvolupament dels fenòmens fisiopatològics avanç de que la situació es fagi irreversible.

Per una altra part, la disponibilitat de marcadors evolutius en els malalts amb SDRA, permetrà optimitzar els recursos terapèutics disponibles o el disseny de noves estratègies terapèutiques.

La aplicació dels resultats no té que oferir problemes significatius doncs gran part de les determinacions es realitzaren amb tècniques d'ELISA a l'abast de la majoria dels laboratoris clínics.

rá avanzarse al desarrollo de los fenómenos fisiopatológicos antes de que la situación se haga irreversible.

Por otra parte, la disponibilidad de marcadores evolutivos en los enfermos con SDRA, permitirá optimizar los recursos terapéuticos disponibles o el diseño de estrategias terapéuticas nuevas.

La aplicación de los resultados no debe ofrecer problemas significativos ya que gran parte de las determinaciones se realizan con técnicas de ELISA al alcance de la mayoría de los laboratorios clínicos.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ/PROYECTOS QUE INTEGRAN LAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Línia de Trombofilia Hereditaria/Línea de Trombofilia Hereditaria

- Estudio de la patología molecular asociada al tromboembolismo hereditario. Relación con su variable expresión clínica.
- European prospective cohort on thrombophilia.
- Nuevas alternativas al estudio de causas biológicas de trombofilia en pacientes sin anomalías en las proteínas aceptadas como reguladores de la hemostasia.
- Efecto de los anticuerpos antifosfolípidos en la vía anticoagulante de la proteína C.

Línia de marcadors d'estats pretrombòtics en la inflamació/Línea de marcadors de estados pretrombóticos en la inflamación

- Implicación de la coagulación y la fibrinólisis en la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Citoquinas, leucotrienos y marcadores de estados pretrombóticos y de lesión endotelial: Papel pronóstico y evolutivo en pacientes afectados del síndrome del distrés respiratorio del adulto.
- Evaluación del efecto de la aprotinina en los requerimientos de transfusiones en cirugía del injerto coronario. Estudio multicéntrico.
- Estudio clínico-biológico sobre la eficacia de la desmopresina y aprotinina en cirugía extracorpórea. Estudio randomizado a doble ciego.
- Citoquinas y shock en pediatría

Altres treballs colaterals relacionats amb l'Unitat /Otros trabajos colaterales relacionados con la Unidad

- Estudio de farmacocinética y biodisponibilidad de la heparina de bajo peso molecular: Bioparin 3-5 en voluntarios sanos.

- Estudio de biodisponibilidad de la heparina de bajo peso molecular RO-11 (Lab Rovi), en voluntarios sanos.

- Eficacia y seguridad del RO-11 frente a una heparina cálcica convencional en la profilaxis de las trombosis venosas profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP) en cirugía abdominal electiva. Estudio multicéntrico aleatorio a doble ciego.

IV - TESIS DOCTORALS/TESIS DOCTORALES

Paper de l'endoteli en l'hemostàsia. Efecte dels anticossos antifosfolípids en la via anticoagulant de la Proteïna C.

Montserrat Borrell Valls

Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Biologia 1992.

Director: Miquel Ll. Rutllant Bañeres.

Apte "Cum-Laude".

Estudio clínico-biológico sobre la eficacia de la Desmopresina y Aprotinina en cirugía extracorpórea. Estudio randomizado a doble ciego.

Isabel Zuazu Jausoro

Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina 1994.

Director: Jordi Fontcuberta Boj

Apte "Cum-Laude."

V - BEQUES I AJUDES/BECAS Y AYUDAS

DGICYT PM 90-0054. Estudio de la patología molecular asociada al tromboembolismo hereditario: Relación con su variable expresión clínica.

Responsable: *Nuria Sala Serra*. 1990

Programa BIOMED-11993. EPCOT. European protective cohort on thrombophilia. Proyecto cooperativo de 10 hospitales europeos

Responsable: *Jordi Fontcuberta Boj*. 1993

FIS 94-0039.1993. Nuevas alternativas al estudio de causas biológicas de trombofilia en pacientes sin anomalías en las proteínas aceptadas como reguladores de la hemostasia.

Responsable: *Montserrat Borrell Valls*. En colaboración con IRO Departament Genètica: *Nuria Sala Serra*. 1993

FIS 94-15941993. Citoquinas, leucotrienos y marcadores de estados pretrombóticos y de lesión endotelial: Papel pronóstico y evolutivo en pacientes afectos de síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Responsable: *Jordi Fontcuberta Boj*. 1993

Beca Institut de Recerca Sant Pau. Citoquinas y shock en pediatría.

Responsable: *Bienvenida Argiles Aparicio*

VI - CONGRESSOS I REUNIONS/CONGRESOS Y REUNIONES

1990

Fontcuberta J. Borrell M. Sala N. Zuazu I. Montserrat I. Martin S.

Organización **III Reunión sobre el Protocolo Multicéntrico del Estudio Biológico de las Trombosis (EBT)**. Barcelona. Septiembre 1990.

Mateo J. Zuazu I. Montserrat I. Borrell M. Casas F. Fontcuberta J.

Inhibidor adquirido espontáneo del Fc VIII. Tratamiento con desmopresina.

VI Congreso Nacional de la SETH. Logroño. Abril 1990.

Montserrat I. Zuazu I. Badell I. Querol J. Fontcuberta J.

Púrpura fulminans residivante. Tratamiento con rt-PA, HBPM y PGI₂.

VI Congreso Nacional de la SETH. Logroño. Abril 1990.

Chanquía C.J. Fontcuberta J.

Sinergism Between standard heparin and interleukin-1 B in the fibrinolytic response of human endothelial cells.

X International Congress of Fibrinolysis and thrombolysis. Indiana. August 1990.

Sala N. Reitsma P. Bertina R.M. Soria J.M. Fontcuberta J.

Identificación de dos deleciones y dos mutaciones puntuales en el gen para la proteína C de 4 pacientes afectos de déficit congénito.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Chanquía C.J. Cornet M. Fontcuberta J.

Claro efecto pro-fibrinolítico de la heparina convencional y otros GAGs sobre células endoteliales humanas en cultivo.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Mateo J. Avila A. Zuazu-Jausoro I. Oliver A. Borrell M. Souto J.C. Montserrat I. Martí-Vilalta J.M. Fontcuberta J.

Alteraciones de la hemostasia en accidentes vasculares cerebrales: ¿Mecanismo multifactorial?.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Fontcuberta J. Borrell M. Sala N. Zuazu I.

Organización del **Simposio internacional sobre Proteína C y S en la regulación de la coagulación**.

Barcelona, Septiembre de 1990.

Fontcuberta J.

Nuevas Alternativas terapéuticas en el tratamiento de las trombosis venosas profundas.
I Simposium de patología vascular para medicina de atención primaria.
Albacete, Diciembre de 1990.

Mateo J. Avila A. Zuazu-Jausoro I. Oliver A. Borrell M. Souto J.C. Montserrat I. Martí-Vilalta J.M. Fontcuberta J.

Marcadores de hipercoagulabilidad en accidentes vasculares cerebrales.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Mateo J. Avila A. Zuazu-Jausoro I. Oliver A. Borrell M. Souto J.C. Montserrat I. Martí-Vilalta J.M. Fontcuberta J.

Anti-Trombina III y proteínas C y S en accidentes vasculares cerebrales.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Falkon L. Montserrat I. Gari M. Tirado I. Borrell M. Fontcuberta J.

Estudio de una familia con predisposición a trombosis venosas y niveles elevados de HRG y PAI-1.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Falkon L. Gari M. Tirado I. Montserrat I. Zuazu I. Oliver A. Fontcuberta J.

Alteraciones de la Fibrinólisis en las TVP en ausencia de otros defectos de la hemostasia.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Ribera L. Oliver A. Montserrat I. Carol P. Vives A. Zuazu I. Fontcuberta J.

Pautas dentarias en pacientes anticoagulados sometidos a exodoncias.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Soria J.M. Sala N. Fontcuberta J.

Aplicación de la polymerase chain reaction (PCR) a la identificación de un transmisor asintomático de déficit de proteína C.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Soria J.M. Sala N. Fontcuberta J.

Estudio de un FRLP asociado al gen de la proteína C en 6 familias con déficit congénito: comparación entre southern blotting y PCR.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Senen M. Bellart J. Oliver A. Montserrat I. Tirado I. Zuazu I. Cabero L. Fontcuberta J.

Antitrombina III, complejos trombina-antitrombina III y dímero D en el embarazo no complicado.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Oliver A. Zuazu I. Montserrat I. Parramon I. Tibau N. Mateo J. Ribera L. Fontcuberta J.

Inhibidor de la proteína C activada en el síndrome nefrótico.

XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Oliver A. Zuazu I. Montserrat I. Tibau N. Parramon I. Mateo J. Ribera L. Fontcuberta J.
Activación de la coagulación y la fibrinólisis en pacientes con proteinuria severa.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Mateo J. Zuazu I. Souto JC. Montserrat I. Ribera L. Ortuño F. Fontcuberta J.
Inhibidor adquirido del Fc VIII: primera manifestación de un caso de leucemia linfocítica crónica.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Falkón L. Chanquía C. Borrell M. Sala N. Fontcuberta J.
Liberación de activadores tipo UK mediante la oclusión venosa.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Falkón L. Sala N. Garí M. Fontcuberta J.
Alteraciones del sistema fibrinolítico: ¿transitorias o permanentes?.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Souto JC. Zuazu I. Mateo J. Montserrat I. Ribera L. Falkón L. Borrás X. Fontcuberta J.
Tratamiento con fibrinolíticos a altas dosis en corto espacio temporal de trombosis protésicas valvulares cardíacas.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Mateo J. Souto JC. Montserrat I. Zuazu I. Segria L. Arís A. Fontcuberta J.
Asistencia ventricular mecánica: Parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Zuazu I. Oliver A. Mateo J. Souto JC. Montserrat I. Felices R. Brunet S. Puig J. Fontcuberta J.
Activación de la coagulación y fibrinólisis en leucemias agudas.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Cornet M. Chanquía C. Fontcuberta J.
Efecto sinérgico entre la heparina regular y la interleukina-1 β . Acciones sobre el potencial fibrinolítico celular endotelial.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Montserrat I. López D. Zuazu I. Mateo J. Ribera L. Souto JC. Falkón L. Fontcuberta J.
Necrosis cutánea: reacción adversa a una heparina de bajo peso molecular.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

Souto JC. Zuazu I. Mateo J. Galan J. Montserrat I. Rellon J. Fontcuberta J.
Shock anafiláctico por heparina de bajo peso molecular.
XXXII Reunión Nacional de la AEHH. Madrid. Octubre 1990.

1991

Fontcuberta J. Sala N.
Spanish multicentre protocol for the study of biological causes of venous thrombosis.
Euro working party on familial thrombosis meeting. Glasgow. April 1991.

Fontcuberta J.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica con especial referencia a la trombosis asociada a defectos moleculares.

XI Jornadas Andaluzas de Hematología y Hemoterapia. Sevilla. Mayo 1991.

Fontcuberta J.

Aspectos biológicos actuales de la trombofilia.

VII Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Salamanca. Mayo 1991.

Chanquía Carlos J. Fontcuberta J. Rutllant M.Ll.

Heparin-related pro-fibrinolytic activity "in vitro". Improvement of the endothelial cell (HUVEC) fibrinolytic potencial.

International Symposium on Heparin and Related Polysaccharides. Uppsala. Septiembre 1991.

Chanquía Carlos J. Fontcuberta J. Rutllant M.Ll.

Heparin modulates the expresion of human endothelial cell urokinase receptor. "In vitro" model.

International Symposium on Heparin and Related Polysaccharides. Uppsala. Septiembre 1991.

Marquez M. Souto JC. Fontcuberta J. Cortés M. Queraltó JM. Gascón N. Martinez-Bru C. Gonzalez Sastre F.

Proteínas de fase aguda en la enfermedad intestinal inflamatoria.

X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Química Clínica. Toledo. Octubre 1991.

Fontcuberta J.

Tractament antitrombòtic en pacients sèptics.

Curso "Transtorns de la Coagulació en pacients crítics". Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Associació Catalana de Medicina Intensiva. Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia. Barcelona. Octubre 1991.

Fontcuberta J.

Estado actual del tratamiento fibrinolítico.

XVIII-bis Curso de Iniciación a la Farmacia Clínica. Barcelona. Noviembre 1991.

Chanquía Carlos J. Fontcuberta J. Rutllant M.Ll.

Regulación de la respuesta fibrinolítica del endotelio humano por heparina y compuestos relacionados. Modulación de la síntesis de uroquinasa y sus receptores específicos.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Soria JM. Lázaro C. Ibañez I. Fontcuberta J. Estivill X. Sala N.

Análisis Genético molecular del Déficit congénito de proteína C en familias españolas utilizando SSCP's.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Souto JC. Oliver A. Pujol J. Roca M. Mateo J. Portorreal R. Montserrat I. Fontcuberta J.
Estudio plasmático de la fibrinólisis en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Souto JC. Oliver A. Roca M. Pujol J. Falkon L. Montserrat I. Mateo J. Fontcuberta J.
Marcadores de estado protrombótico en la enfermedad inflamatoria intestinal.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Souto JC. Oliver A. Mateo J. Montserrat I. Roca M. Pujol J. Fontcuberta J.

Inhibidores de la coagulación en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Falkón L. Gari M. Borrell M. Fontcuberta J.

Cuantificación Inmunológica del contenido fibrinolítico plaquetar en 40 donantes sanos.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Muñiz-Díaz E. Montagud M. Borrell M. Zuazu I. Garí M. Pastoret C. Ibañez M. Fontcuberta J. Madoz P.

Determinación de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con trombocitopenia de supuesto mecanismo autoinmune.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Gari M. Felices R. Tirado I. Falkón L. Borrell M. Fontcuberta J.

Detección de anticuerpos antifosfolípidos por tres métodos distintos, en 192 casos.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Montserrat I. Oliver A. Zuazu-Jausoro I. Souto JC. Urrutia T. Tirado I. Fontcuberta J.
Variación de los parámetros de la coagulación y de la fibrinólisis en la profilaxis con heparina estandar (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM), en cirugía ortopédica.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Montserrat I. Oliver A. Zuazu-Jausoro I. Ribera L. Llagostera S. Latorre E. Serra X. Fontcuberta J.

Valoración de la eficacia y seguridad de una heparina de bajo peso molecular vs heparina estandar en profilaxis de trombosis venosa en artroplastia total de cadera electiva (ATC).

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Ibañez I. Soria JM. Fontcuberta J. Estivill X. Sala N.

Análisis del FRLP MspI neutro asociado al gen de la proteína C en 21 familias con déficit de PC.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Lucía JF. Bergua JM. Mayayo P. Franco E. Perella M. Gimeno JJ. Gracia JA. Fontcuberta J. Cornudella R.

Déficit familiar combinado de antitrombina III y proteína C.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Montagud M. Montserrat I. Oliver A. Moteo J. Ribera L. Borrell M. Fontcuberta J.

Aborto, embarazo y trombofilia en mujeres con déficit congénito de antitrombina III (dAT III), proteína S (dPS) o plasminógeno (dPg).

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Oliver A. Parramón I. Zuazu-Jausoro I. Tibau N. Ballarín JA. Sans M. Montserrat I. Mateo J. Fontcuberta J.

Complejo activador tisular del Plasminógeno (t-PA)-Inhibidor del t-PA (TPAPAI) en síndrome nefrótico.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Falkón L. Garí M. Borrell M. Fontcuberta J.

Cuantificación antigénica de u-PA plasmático en 2 grupos que difieren en las condiciones de extracción y manipulación.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Oliver A. Zuazu-Jausoro I. Parramón I. Tibau N. Igleias JM. Sans M. Montserrat I. Souto JC. Fontcuberta J.

Evidencia de una hiperfibrinólisis secundaria en el cáncer de próstata.

XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca. Noviembre 1991.

Zuazu-Jausoro I. Oliver A. Montserrat I. Chanquía C. Brunet S. Fontcuberta J.
Activation of coagulation and fibrinolysis in acute leukemia (AL).

5th International Symposium on Therapy of Acute Leukemias. Roma. Noviembre 1991.

Solis J. Salmerón M. LLácer A. Guinovart G. Torras A. Badell I. Querol J. Montserrat I. Fontcuberta J. Retana A. Cubells J.

Púrpura Fulminans: A propósito de tres pacientes.

XXIII Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Palma de Mallorca. Diciembre 1991.

1992

Mayoral JF, Oliver A, Baixarias P, Fontcuberta J, Vila R.

Valor pronóstico de los marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes críticos.

Congreso ibero-americano de anestesiología. Barcelona. Junio 1992.

Revista Española de Anestesiología y Reanimación 39 supl 1. Junio 1992.

Fontcuberta J.

Papel de los anticoagulantes en patología vascular de urgencias.

Curso de doctorado: Urgencias en Cirugía Vascular. Barcelona. Febrero 1992.

Fontcuberta J.

Profesor en el **curso de doctorado Plaquetopenias** del año académico 1991-92.

Fontcuberta J.

Estado actual del tratamiento fibrinolítico.

XIX curso de iniciación a la farmacia clínica.

Barcelona. Abril 1992.

Casas JI, Fontcuberta J, Zuazu I, Litvan H, Gonzalez A, Villar Landeira JM.

Effets of aprotinin (A), desmopressin (D) and placebo (P) on the blood loss of patients submitted to open heart (OHS). 1992.

Montserrat I, Pujol RM, Fontcuberta J, Barnadas MA, Querol J, Torres A, de Moragas JM.

Childhood purpura fulminans: Experience with combined anti-thrombotic, fibrinolytic, e.v. corticoesteroids and vasodilator therapy.

6th International Congress of pediatric dermatology.

Pediatric Dermatology 9 (2) 200. Toronto. Junio 1992.

Fontcuberta J.

Fisiopatología de la trombosis. Fármacos en la profilaxis y tratamiento.

III Jornada d'actualització en cardiologia. Mataró. Octubre 1992.

Fontcuberta J.

Perspectivas de futuro en el campo de la trombofilia.

Simpósio sobre trombofilia y marcadores de estados pretrombóticos. IV reunión sobre el protocolo multicéntrico del estudio biológico de las trombosis. Barcelona. Octubre 1992.

Mateo J, Oliver A, Barcons M, Llobet D, Souto JC, Mancebo J, Fontcuberta J.

Correlación entre la trombomodulina soluble y el factor de necrosis tumoral en pacientes críticos.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37, supl 4: 58. 1992

Zuazu I, Casas JJ, Ribera L, Oliver A, Borrell M, Urrutia T, Fontcuberta J.

Efecto de la aprotinina, desmopresina y placebo en las pérdidas de sangre en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorporea (CEC).

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37, supl 4: 62. 1992

Llobet D, Garí M, Tirado I, Martí S, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J.

Estudio de anticuerpos antifosfolípidos en 1544 pacientes con trombosis correlacionados con otras variables (EBT 2).

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37, supl 4: 57. 1992

Soria JM, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N.

Aplicación de los polimorfismos de conformación de hebra simple al análisis molecular del déficit de proteína C: Exones 3, 7 y 8.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37 supl 4: 56. 1992.

Soria JM, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N.

Identificación de dos nuevas mutaciones en el intron G y análisis del polimorfismo Asp 214 en el exon 8, del gen de la proteína C.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37 supl 4: 56. 1992.

Vallvé C, Coll I, Garí M, Martínez E, Borrell M, Fontcuberta J.

Estudio de 7 disfibrirogenemias que presentan una defectuosa polimerización de sus monómeros de fibrina.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37 supl 4: 63. 1992.

Garí M, Falkón L, Urrutia T, Llobet D, Borrell M, Fontcuberta J.

Distribución de los niveles de proteína S según edad y sexo.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.
Sangre 37 supl 4: 148. 1992.

Martínez E, Felices R, Coll I, Souto JC, Falkon L, Fontcuberta J.

Estudio de marcadores de lesión endotelial y marcadores inespecíficos de inflamación en la EII.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.

Sangre 37 supl 4: 144. 1992.

Oliver A, Mayoral J, Montserrat I, Mateo J, Serra A, Souto JC, Fontcuberta J.

Alteraciones de la coagulación y fibrinólisis en pacientes críticos. Valor pronóstico de los marcadores de activación.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.

Sangre 37 supl 4: 144. 1992.

Muñiz-Díaz E, Zuazu I, Madoz P, Oliver A, Ribera L, Casas JJ, Fontcuberta J.

Efecto de la aprotinina y de la desmopresina sobre las glicoproteínas de membrana plaquetar durante la circulación extracorporea.

XXXIV Reunión Nacional de la AEHH. Sevilla. Noviembre 1992.

Sangre 37 supl 4: 153. 1992.

1993

Fontcuberta J.

Estudi del pacient amb malaltia tromboembòlica.

III Curs de formació continuada en Medicina Interna. Figueres. Juny 1993.

Sala N, Soria JM, Borrell M, Navarro G, Fontcuberta J, Estivill X.

Estudio de la mutación causante del déficit cualitativo de PC en tres familias.

XXXV Reunión Nacional de la AEHH. Pamplona. Octubre de 1993.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Soria JM, Tirado I, Fontcuberta J, Estivill X, Sala N.

Heterogeneidad molecular del déficit de proteína C en España: Identificación de 22 mutaciones en 21 familias.

XXXV Reunión Nacional de la AEHH. Pamplona: Octubre de 1993.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Murillo J, Llobet D, Mateo J, Oliver A, Tirado I, Souto JC, Urrutia T, Casas JJ, Fontcuberta J.

Falta de efecto de la aprotinina sobre los niveles de factor tisular (TF) e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) en pacientes intervenidos con bypass cardiopulmonar.

XXXV Reunión Nacional de AEHH. Pamplona. Octubre de 1993.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Martínez E, Mateo J, Oliver A, Llobet D, Urrutia T, Amat M, Mayoral J, Barcons M, Mancebo J, Fontcuberta J.

Factor tisular (TF) e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) como marcadores de evolución en pacientes críticos.

XXXV Reunión Nacional de AEHH. Pamplona. Octubre de 1993

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Coll I, Garí M, Vallvé C, Oliver A, Fontcuberta J, Borrell M

Fibrinógeno Barcelona III. Nueva disfibrinogenemia congénita caracterizada por la sustitución de la γ Arg 275 por His y una polimeración defectuosa de sus monómeros de fibrina.

XXXV Reunión Nacional de AEHH. Pamplona. Octubre de 1993.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Llobet D, Vallvé C, Falkón L, Felices R, Fontcuberta J, Borrell M.

Disminución de TFPI como única causa conocida de trombofilia familiar.

XXXV Reunión Nacional de AEHH. Pamplona. Octubre de 1993.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Fontcuberta J.

Estudio farmacocinético de la administración de dosis crecientes de una heparina de bajo peso molecular en sujetos sanos.

XVII Reunión nacional de la Sociedad Española de Farmacología.

Valladolid. Septiembre de 1993.

Fontcuberta J.

Biologic and pharmacologic characteristics of unfractionated and low molecular weight heparin.

4th world congress international gastro-surgical club. Madrid.

October 1993.

VII - PUBLICACIONES/PUBLICACIONES

1990.

Elcano J, Martínez JM, Fontcuberta J, Grau E, Félez J, Rusalleda J.

Hemorragia intracraneal en pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante con Acenocumarol.

Med Clin 94: 201-203, 1990.

Borrell M, Vila L, Sola J, Coll I, Fontcuberta J.

Fibrinogen BARCELONA-2: A new case of A-alfa-16 Arg-His substitutions.

Haemostas 20: 1-7, 1990.

Chanquía C, Fontcuberta J.

Sinergism Between standard heparin and interleukim-1B in the fibrinolytic response of human endothelial cells.

Fibrinolysis 4: 158 supp 3 1990.

Cabero L, de Castellarnau C, Fontcuberta J, Ordi J, Casellas M.

Anticuerpos antifosfolípidos y gestación.

Clin Invest Gin Obst 17: 200-212, 1990.

Fontcuberta J, Oliver A, Zuazu I, Montserrat I, Borrell M.

Activación de la coagulación e hipercoagulabilidad

Rev Iberoamer Tromb Hemostasia S1 19-21, 1990.

Zuazu I, Oliver A, Montserrat I, Borrell M, Garí M, Pich I, Grau E, Fontcuberta J.

Importancia de los anticuerpos antifosfatidilserina en pacientes con anticoagulante lúpico, 30 casos.

Med Clin 95, 210-213, 1990.

Mateo J, Zuazu I, Montserrat I, Borrell M, Casas F, Fontcuberta J.

Inhibidor adquirido espontáneo del Fc. VIII. Tratamiento desmopresina.

Rev Iberoamer Tromb Hemostasia S1 25, 1990.

Montserrat I, Zuazu I, Badell I, Querol J, Fontcuberta J.

Púrpura Fulminans recidivante tratamiento con rt-PA, HBPM y PGI2.

Rev Iberoamer Tromb Hemostasia S1 30, 1990.

Zuazu I, Borrell M, Urrutia T, Oliver A, Montserrat I, Ribera L, Fontcuberta J.

Detección de complejos Trombina-Antitrombina III en estados de hipercoagulabilidad.

Sangre 35 (5): 375-380, 1990.

Latorre J, Fontcuberta J, Rosendo A, Elez I.

Eficacia trombolítica de la asociación Lis-Plasminógeno y Uroquinasa: Estudio en animales de experimentación y en el hombre.

Angiología 6: 218-226, 1990.

Fornells J, Grau E, Montserrat I, Muñoz CR, López M, Fontcuberta J, Féliz J.

Bleeding diathesis associated with beta-lactam antibiotics.

Eu J Haematol 45: 272-273, 1990.

Fontcuberta J, Latorre J, Net A, Zuazu I, Montserrat I, Rutllant MLI.

Tratamiento del tromboembolismo establecido.

Sangre 35: supl 2, 26-28, 1990.

Fontcuberta J, Latorre J, Rosendo A, Elez I.

Estudio sobre la deplección e incorporación de plasminógeno en una trombosis venosa experimental.

Angiología 5: 159-166, 1990.

Montserrat I, López D, Zuazu I, Pérez M, Moragas JM, Fontcuberta J.

Low-molecular weight subcutaneous heparin-induced skin necrosis.

Blood Coag and Fibrin 1: 751-752, 1990.

Fontcuberta J, Martínez-Juvitero JM, Borrell M, Chanquía C, Rutllant MLL.

Influence of three different low molecular weight heparin (LMWH) preparations and of infrafractionated heparin (UFH) on fibrinolysis.

Biol Clin Hematol 12: 139-144, 1990.

1991

Montserrat I, Zuazu I, Fontcuberta J, Parés P, Bernal I, Duran P.

Coagulación intravascular diseminada en Obstetricia.

Clin Invest Gin Obst 18: 72-75, 1991.

Fontcuberta J, Zuazu-Jausoro I, Montserrat I, Net A, Latorre J.

Potenciación de la fibrinólisis fisiológico. En "Estrategias farmacológicas en el paciente grave".

A Net, A Roglan, S Benito (Eds). Springer-Verlag Ibérica.

Barcelona 317-344, 1991.

Fontcuberta J, Souto JC.

Riesgo de la anticoagulación en los accidentes cerebrovasculares.

Neurología 6: 75-76, 1991.

Souto JC, Zuazu-Jausoro I, Mateo J, Borrás X, Fontcuberta J.

Tratamiento corto de la trombosis de prótesis valvulares cardíacas con altas dosis de estreptoquinasa. Presentación de 5 casos.

Med Clin (Barc) 96: 261-264, 1991.

Marti V, Moya C, Fontcuberta J, Obrador D.

Tromboembolismo pulmonar durante el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina en un paciente trasplantado cardíaco.

Med Clin (Barn) 96: 197, 1991.

Chanquía C, Fontcuberta J, Rutllant MLL.

Regulation of urokinase receptors in human umbilical vein endothelial cells by heparin and related compounds.

Thromb Haemostas 65 (6): 881, 1991.

Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Montserrat I, Tibau N, Ribera L, Fontcuberta J.

Activation of coagulation and fibrinolysis in nephrotic syndrome.

Thromb Haemostas 65 (6): 893, 1991.

Oliver A, Iglesias JM, Zuazu-Jausoro I, Parramon P, Laguna P, Fontcuberta J.

Activation of coagulation and fibrinolysis in prostatic neoplasms.

Thromb Haemostas 65 (6): 1054, 1991.

Chanquía C, Fontcuberta J, Rutllant MLL.

Heparin related pro-fibrinolytic activity "in vitro". Improvement of the endothelial cell (HUVEC) fibrinolytic potencial.

Thromb Haemostas 65 (6) 934, 1991.

Soria JM, Sala N, Navarro G, Muñoz CR, Fontcuberta J.

Study a neutral MspI DNA polymorphism associated to the Protein C gene in seven spanish families with hereditary protein C deficiency.

Thromb Haemostas 65 (6) 1197, 1991.

Sala N, Poort SR, Bertina RM, Soria JM, Fontcuberta J, Reitsma PH.

Identification of two deletions and four point mutations in the protein C gene of 6 unrelated spanish patients with hereditary protein C deficiency.

Thromb Haemostas 65 (6) 1997, 1991.

Borrell M, Sala N, Castellarnau C, López S, Garí M, Fontcuberta J.

Antiphospholipid antibodies inhibit anticoagulant activity of activated protein C on human cultured endothelial cells.

Thromb Haemostas 65 (6) 1254, 1991.

Falkón L, Garí M, Montserrat I, Muñoz E, Borrell M, Fontcuberta J.

Familial elevation of plasma histidine-rich glycoprotein associated with high PAI-1 levels, in a case of recurrent venous thrombosis.

Thromb Haemostas 65 (6) 1262, 1991.

Falkón L, Félez J, Borrell M, Martín S, Segriá L, Fontcuberta J.

Fibrinolytic abnormalities. A multicentric study en 443 patients with recurrent or sporadic thromboembolic disease.

Thromb Haemostas 65 (6) 1336, 1991.

Chanquía C, Fontcuberta J, Fussi F, Rutllant MLL.

Nou-heparin glycosaminoglycanos (GAG) with similar pro-fibrinolytic properties like heparin ("in vitro").

Thromb Haemostas 65 (6) 1341, 1991.

Zuazu-Jausoro I, Oliver A, Montserrat I, Chanquía C, Brunet S, Fontcuberta J.

Activation of coagulation and fibrinolysis in acute leukemia.

Thromb Haemostas 65 (6) 1358, 1991.

Ribera L, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Montserrat I, Vives A, Fontcuberta J.

Management of anticoagulated patients undergoing oral surgery.

Thromb Haemostas 65 (6) 1358, 1991.

Mateo J, Avila A, Borrell M, Zuazu-Jausoro I, Montserrat I, Martí-Vilalta JL, Fontcuberta J.

Hemostatic and fibrinolytic markers in acute ischemic stroke.

Thromb Haemostas 65 (6) 1123, 1991.

Senent M, Bellart J, Zuazu-Jausoro I, Oliver A, Montserrat I, Ribera L, Tirado I, Cabero L, Fontcuberta J.

Marcadores de hipercoagulabilidad durante el embarazo: Complejos trombina-Antitrombina III y dimero D-D.

Sangre 36: 21-24, 1991.

Falkón L, Garí M, Borrell M, Fontcuberta J.

La cuantificación inmunológica del inhibidor del activador del plasminógeno, tipo I, plantea dificultades metodológicas. Comparación entre diversos anticoagulantes y kits.

Biol Clin Hematol 13: 191-195, 1991.

Fontcuberta J, Montserrat I, Souto JC, Mateo J, Latorre J.

Fármacos antitrombóticos de utilidad en cuidados intensivos.

Editorial MCR. 1991.

Montagud M, Muñoz Díaz E, Fontcuberta J.

Anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Biol. Clin. Hematol 13: 57-62, 1991.

Souto JC, Zuazu-Jausoro I, Mateo J, Borrás X, Fontcuberta J.

Tratamiento corto de las trombosis de prótesis valvulares cardíacas con altas dosis de estreptocinasa. Presentación de cinco casos.

Med. Clin. 96: 261-264, Barcelona 1991.

1992

Falkon L, Garí M, Borrell M, Fontcuberta J.

The release of plasminogen activators (t-PA and u-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) after venous stasis.

Blood Coagulation and Fibrinolysis 3: 33-38, 1992.

Borrell M, Sala N, de Castellarnau C, López S, Garí M, Fontcuberta J.

Immunoglobulin fractions isolated from patients with Antiphospholipid Antibodies prevent the inactivation of factor Va by activated Protein C on human endothelial cells.

Thromb. and Haemost. 68 (3): 268-272, 1992.

Chanquía CJ, Corominas M, Sierra A, Fontcuberta J.

Profibrinolytic activity of heparan sulphate on human endothelial cells (huvec).

European Bulletin of Drug Research. 1 (2): 78-84, 1992.

Falkon L, Borrell M, Sala N, Félez J, Martín S, Grau E, Fontcuberta J, G.E.H.T.

Fibrinolytic abnormalities. A spanish multicenter study ebt 1 on 433 patients with venous thromboembolic disease.

Thromb. Res. 66: 455-460, 1992.

Soria JM, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N.

Protein C deficiency: Identification of a novel two-base pair insertion and two point mutations in exon 7 of the protein C gene in spanish families.

Human Mutation 1: 428-431, 1992.

Clavé P, Guillaumes S, Blanco I, Martínez de Hurtados J, Esquiús J, Marruecos L, Fontcuberta J, Pérez C, Farré A, Lluís F.

Splenic hematoma in acute pancreatitis role of coagulation disorders.

Z. Gastroenterol 30: 538-542, 1992.

Falkon L, Garí M, Montserrat I, Borrell M, Fontcuberta J.

Familial elevation of plasma histidine-rich glycoprotein. A case associated with recurrent venous thrombosis and high PAI-1 levels.

Thromb. Research 66: 265-270, 1992.

Guindo J, Montagud M, Carreras F, Dominguez JM, Bartolucci J, Martínez-Ruiz, Sadurni J, Viñolas X, Fontcuberta J, Bayés de Luna A.

Fibrinolytic therapy for superior vena cava and right atrial thrombosis: Diagnosis and follow-up with biplane transesophageal echocardiography.

Am. Heart J. 124 (2): 510-513, 1992.

Martí V, Subirana MT, Ballester M, Obrador D, Augé JM, Fontcuberta J, Caralps-Riera JM.

Successful thrombolytic therapy for prosthetic pulmonary valve thrombosis evaluated by Doppel echocardiography.

Am. Heart J. 123 (4): 1065-1067, 1992.

Mateo J, Muñoz-Díaz E, Fontcuberta J, Madoz P.

Indicaciones para el uso de plaquetas, plasma y fármacos antihemorrágicos.

Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. 39: 355-361, 1992.

Soria JM, Ibañez I, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N.

Aplicación del polimorfismo M1, reconocido por el enzima Mspl, al estudio del déficit congénito de proteína C.

Med. Clin. 99 (17): 649-652, 1992.

1993

Montagud M, Montserrat I, Oliver A, Adelantado JM, Mateo J, Borrell M, Fontcuberta J.

Embarazo y trombofilia en mujeres con déficit congénito de antitrombina III, proteína C, proteína S o plasminógeno: Análisis de 39 casos.

Med. Clin. 100: 201-204, 1993

Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Mateo J, Sureda A, Fontcuberta J.

Lack of effect of influenza vaccine on anticoagulation by acenocoumarol.

Ann Pharmacother 27: 365-368. 1993.

Galán J, Souto JC, Falkón L, Costa S, Rello J, Fontcuberta J.
Anaphylactic shock secondary to low molecular weight heparin.
Ann Pharmacother. 1993. (Aceptado).

Nomdedeu J, Mateo J, Souto JC, Fontcuberta J.
Bases fisiológicas del tratamiento antitrombótico y fibrinolítico.
Sector ilioacava, 165-175, 1993. Edi. J. Latorre Vilallonga

Fontcuberta J, Souto JC, Mateo J.
Tratamiento anticoagulante en patología valvular cardiaca.
Cardiología Práctica 6: 6-8, 1993.

Mateo J, Fontcuberta J.
Protocolo multicéntrico (EBT-2) para el estudio biológico de trombosis en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Resultados preliminares.
Rev. Iber Tromb Hemost (3) 6: 16-18.

Soria JM, Fontcuberta J, Brito D, Estivill X, Sala N.
The use of SSCP's in the analysis of Protein C gene: Identification of 6 different mutations in Protein C deficient spanish families.
Thromb Haemostas 69 (6): 720, 1993.

Soria JM, Fontcuberta J, Borrell M, Estivill X, Sala N.
Acceptor splice site mutation in the invariant AG of intron E of the Protein C gene of a type I protein C deficient family.
Thromb Haemostas 69 (6): 720, 1993.

Mateo J, Oliver A, Tirado I, Amat M, Mayoral J, Barcons M, Mancebo J, Fontcuberta J.
Interleukin-6, tumour necrosis factor, hypercoagulability and endothelial lesion markers in critical patients with sepsis.
Thromb Haemostas 69 (6): 728, 1993.

Oliver A, Mayoral JF, Montserrat I, Mateo J, Zuazu-Jausoro I, Fontcuberta J.
Prognostic value of coagulation and fibrinolysis activation markers in critically ill patients.
Thromb Haemostas 69 (6): 731, 1993.

Borrell M, Vallvé C, Coll I, Garí M, Fontcuberta J.
Abnormal fibrin polymerization is frequently associated with impaired t-PA mediated plasminogen activation.
Thromb Haemostas 69 (6): 820, 1993

Souto JC, Gonzalez D, Condomines J, Martínez E, Mateo J, Fontcuberta J.
Plasmatic study of fibrinolysis and endothelial lesion markers in inflammatory bowel disease (IBD).
Thromb Haemostas 69 (6): 831, 1993.

Garí M, Falkón L, Urrutia T, Borrell M, Fontcuberta J.

The influence low protein S plasma levels in young women, on the deficiation of normal range.

Thromb Haemostas 69 (6): 933, 1993.

Garí M, Falkón L, Felices R, Borrell M, Oliver A, Fontcuberta J.

Study of plasma protein S levels along one menstrual cycle, in 12 young healthy women.

Thromb Haemostas 69 (6): 933, 1993.

Souto JC, Roca M, Pujol J, Llobet D, Borrell M, Fontcuberta J.

Prothrombotic state in inflammatory bowel disease (IBD) patients.

Thromb Haemostas 69 6: 1063, 1993.

de Castellarnau C, Cullaré C, Vila Ll, Fontcuberta J.

A congenital defective platelet arachidonic acid metabolism and thromboxane/endoperoxides receptor abnormality.

Thromb Haemostas 69 (6): 1144, 1993.

Mateo J, Fontcuberta J.

Biological causes of venous thromboembolic disease. Preliminary data of the spanish multicentric study EBT-2.

Thromb Haemostas 69 (6): 1211, 1993.

Zuazu-Jausoro I, Oliver A, Casas I, Rodriguez A, Caralps JM, Arís A, Sanz M, Fontcuberta J.

Aprotinin or desmopressin, which is the best one to control bleeding associated to cardiopulmonary by-pass (CBO)?.

Thromb Haemostas 69 (6): 1289, 1993.

Fontcuberta J, Martino R.

Trastornos de la hemostasia durante el embarazo y puerperio.

Medicina Integral, 22: 259 - 266. 1993.

Sala N, Fontcuberta J, Rutllant M Ll.

New biological concepts on coagulation inhibitors,

Intensive Care Med. 19: 53 - 57. 1993.

Garí M, Falkón L, Urrutia T, Vallvé C, Borrell M, Fontcuberta J.

The influence of low Protein S plasma levels in young women, on the definition of normal range.

Thromb. Resear. (Aceptado).

Soria JM, Fontcuberta J, Chillón M, Borrell M, Estivill X, Sala N.

"Acceptor splice site mutation in the invariant AG of intron 5 of the Protein C gene, causing type I protein C deficiency.

Human Genet. 92: 506 - 508. 1993.

Sala N, Soria JM, Borrell M, Navarro G, Fontcuberta J, Estivill X.

Estudio de la mutación causante del déficit cualitativo de PC en tres familias.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Soria JM, Tirado I, Fontcuberta J, Estivill X, Sala N.

Heterogeneidad molecular del déficit de proteína C en España: Identificación de 22 mutaciones en 21 familias.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Murillo J, Llobet D, Mateo J, Oliver A, Tirado I, Souto JC, Urrutia T, Casas JJ, Fontcuberta J.

Falta de efecto de la aptotinina sobre los niveles de factor tisular (TF) e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) en pacientes intervenidos con bypass cardiopulmonar.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Martínez E, Mateo J, Oliver A, Llobet D, Urrutia T, Amat M, Mayoral J, Barcons M, Mancebo J, Fontcuberta J.

Factor tisular (TF) e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) como marcadores de evolución en pacientes críticos.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Coll I, Garí M, Vallvé C, Oliver A, Fontuberta J, Borrell M

Fibrinógeno Barcelona III. Nueva disfibrinogenemia congénita caracterizada por la sustitución de la \dot{Y} Arg 275 por His y una polimeración defectuosa de sus monómeros de fibrina.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

Llobet D, Vallvé C, Falkón L, Felices R, Fontcuberta J, Borrell M.

Disminución de TFPI como única causa conocida de trombofilia familiar.

Sangre 38: (supl. 4) 20, 1993.

De Castellarnau C, Pich I, Chanquia C, Vila L, Lagunas C, Fontcuberta J, Rutllant M.

Effects of linoleic and oleic acid amilides on prostacyclin synthesis and fibrinolytic profile of human endothelial cells in culture: relevance to the toxic oil syndrome.

Toxicology 81: 181 - 194. 1993.

Martino R, Souto JC, Mateo J, Fontcuberta J.

Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis.

Circulation 88: 808. 1993.

Souto JC, Garí M, Borrell M, Fontcuberta J.

Ausencia de interacción entre los anticoagulantes orales y la vacuna antigripal.

Med Clini. 16: 637. 1993.

Soria JM, Tirado I, Fontcuberta J, Estivill X, Sala N.

Identificación de cuatro nuevas mutaciones en el gen de la proteína C asociadas al déficit tipo I de esta proteína.

Rev. Iberoam. Tromb. Hemostas. 6: 74 - 75. 1993.

Mateo J, Rodrigo M, Borrell M, Garí M, Casas F, Fontcuberta J.
Acquired factor VIII inhibitor preceding chronic lymphocytic leukemia.
Ann. Hematol. 67:309-311. 1993.

**LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN PATOLOGIA MOLECULAR DE
LES MALALTIES GENÈTIQUES / LÍNEA DE INVESTIGACION
EN PATOLOGIA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES GE-
NÉTICAS**

I - PERSONAL

Responsable de la línia / Responsable de la línea

Montserrat Baiget Bastus

Doctor en Farmacia

Cap de la Unitat de Genètica Molecular

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Investigadors / Investigadores

Pia Gallano Petit

Doctor en Biologia

Facultatiu Adjunt, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Eduardo Tizzano Ferrari

Doctor en Medicina

Investigador

Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Becaris / Becarios

Elena Bussaglia

Llicenciada en Biologia

Arnal García

Llicenciat en Biologia

Diana Valverde

Llicenciada en Biologia

Loreto Martorell

Llicenciada en Biologia

Ana Cobo

Llicenciada en Biologia

Adriana Lasa

Llicenciada en Biologia

Col.laboradors Tècnics / Colaboradores Técnicos

Elisabeth del Rio

Tècnica de Laboratori de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Montserrat Domenech

Tècnica de Laboratori de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

M^a José Rodriguez

Tècnica de Laboratori de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Monica Cornet

FPII - Becaria

Monica Calaf

FPII - Becaria

II - INTERÈS MÈDIC I SOCIAL DE LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

En els darrers anys, hi ha hagut un extraordinari progrés en el coneixement i la funció dels gens humans. S'han desenvolupat tecnologies per la manipulació i l'estudi dels mateixos, tant en el seu estat normal com patològic i molts d'aquets avenços han estat extremadament importants en medicina, donat que han fet possible el disposar d'un diagnòstic a nivell de l'ADN - a nivell molecular - i han aclarit els mecanismes bioquímics de diferents malalties.

La majoria d'aquests avenços, fan referència a les anomalies hereditàries degudes a l'alteració d'un sol gen (monogèniques). En aquest grup de malalties genètiques existeix una clara herència mendeliana d'un fenotip característic i s'inclouen aquí les autosòmiques dominants, les autosòmiques recesives i les que presenten un patró d'herència lligat al cromosoma X.

Els gens responsables d'algunes d'aquestes malalties, han estat clonats i caracteritzats mitjançant estratègies di-

II - INTERÉS MÉDICO Y SOCIAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

En los últimos años ha tenido lugar un extraordinario progreso en el conocimiento de la estructura y función de los genes humanos. Se han desarrollado tecnologías para la manipulación y el estudio de dichos genes tanto en su estado normal como patológico y muchos de estos logros han sido extremadamente importantes en medicina puesto que han hecho posible el disponer de un diagnóstico a nivel del ADN -a nivel molecular- y han aclarado los mecanismos bioquímicos de un buen número de enfermedades.

La mayoría de estos avances concierne a las anomalías hereditarias debidas a alteraciones de un solo gen -monogénicas-. En esta categoría de enfermedades genéticas existe una clara herencia mendeliana de un fenotipo característico y se incluyen aquí las autosómicas dominantes, las autosómicas recesivas y las que presentan un patrón de herencia ligado al cromosoma X.

Los genes responsables de algunas de estas enfermedades han sido clonados y caracterizados empleando estrategias di-

ferents: si la proteïna codificada per el gen en qüestió es coneix, es possible partir de l'informació derivada de la seqüència d'aminoàcids de la proteïna, d'anticossos contra la proteïna o d'assaigs funcionals de l'activitat de la mateixa per caracteritzar el gen. En les malalties en les que no es coneix la proteïna implicada, es possible arribar a clonar el gen, partint de la seva localització en el genoma humà.

Gràcies al desenvolupament tecnològic actual i als importants avenços en el coneixement de les bases moleculars de les malalties genètiques, es pot parlar, avui, de medicina molecular. Aquesta nova perspectiva incideix en diferents aspectes de l'estudi de la patologia humana. En primer lloc, el consell genètic i la prevenció de les malalties monogèniques (diagnòstic de portadors i diagnòstic prenatal). En segon lloc, l'establiment d'una correlació o una associació entre la patologia molecular i el fenotip. Finalment, el coneixement sorgit de la receca clínica i molecular facilita el desenvolupament de noves alternatives terapèutiques.

tintas: si la proteïna codificada por el gen en cuestión se conoce, es posible partir de la información derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína, de anticuerpos contra dicha proteína o de ensayos funcionales de la actividad de la misma para caracterizar el gen. En enfermedades en las que no se conoce la proteína defectiva, es posible llegar a clonar el gen a partir de su localización en el genoma humano.

Gracias al desarrollo tecnológico actual y a los importantes avances en el conocimiento de las bases moleculares de las enfermedades genéticas se puede, hoy, hablar de medicina molecular. Este nuevo enfoque repercute en distintos aspectos del estudio de distintas patologías. En primer lugar, el asesoramiento genético y la prevención de las enfermedades monogénicas (diagnóstico de portadores y diagnóstico prenatal). En segundo lugar el establecimiento de una correlación o una asociación entre la patología molecular y el fenotipo. Finalmente el conocimiento surgido de la investigación clínica y molecular facilita el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

III - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

FIS 90/7712. Bolsa de viaje para VII International Congress on Neuromuscular Diseases (16-22 septiembre 1990). 132.000 pesetas.

FIS 90/0440. Estudio prospectivo sobre la naturaleza de la hepatitis noA noB postransfusional y esporádica. *M. Baiget* (miembro del equipo investigador). 1990- 1993. 8.767.000 pesetas.

CCFF (Canadian Cystic Fibrosis Foundation). Postdoctoral research fellowship. *E. Tizzano*. 1990-1993. 10.000.000 pesetas.

FIS 91E0101. Diagnóstico prenatal de los síndromes talasémicos empleando los recientes avances en la tecnología del ADN. *M. Baiget* (Investigador principal). 1991-1993. 7.990.000 pesetas. Este proyecto formó parte de una Concerted Action: COMAC-BIO, BIO 24/5.5

FIS 91/0620. Estudio de ligamiento entre el gen de la Distrofia Miotónica y marcadores del cromosoma 19 en una población seleccionada que presenta un elevado nivel de endogamia. *M. Baiget* (Investigador Principal). 1991-1992. 3.200.000 pesetas.

FIS 91/0590. Contribución al estudio de la patología molecular del gen de la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker. *P. Gallano* (Investigador Principal). 1991-1993. 6.300.000 pesetas.

CIRIT FP91-44. Beca de tècnic especialista per “Metodología bàsica de l’estudi de ADN humà”. 55.000 pesetas mensuales.

FIS 91/10003054E. Estudio multicéntrico sobre Retinosis Pigmentaria en España: Aspectos oftalmológicos, neurofisiológicos, epidemiológicos y moleculares. *M. Baiget, D. Valverde* (Miembros del equipo investigador). 1991-1993. 16.000.000 pesetas.

FIS 92/0736. Detección de quimeras mixtas en el post-trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con hemopatías malignas. *M. Baiget* (Miembro del equipo investigador). 1992-1993. Importe: 2.900.000

FIS. Beca de ampliación de estudios. INSERM, Groupe Hospitalier Cochin, Paris. 280.000 Ptas.

Cooperación CSIC-INSERM.CS/KG/913. Estudio de las bases moleculares de la retinosis pigmentaria autosómica recesiva”. *M. Baiget, D. Valverde* (Equipo investigador español). 1993.

Acción Integrada Hispano-Italiana. 69A. Análisis molecular y epidemiológico de la Distrofia Miotónica en España e Italia. *M. Baiget, A. Cobo* (Miembros del equipo investigador español). 1993.

CICYT. SAF93-0479-C02-01. Análisis genético de la Retinosis Pigmentaria y de la enfermedad de Gaucher. *M. Baiget* (Miembro del equipo Investigador). 1993-1995. 15.400.000 pesetas.

IV - TESIS DOCTORALS / TESIS DOCTORALES

“Contribución de los polimorfismos del ADN al estudio del implante medular y de las quimeras en el trasplante alogénico de médula ósea”.

Salut Brunet Mauri. 1990.

Director: *M. Baiget, A. Domingo*.

Nota: Apto “cum laude”.

“Patología molecular de la Distrofia Muscular de Duchenne”.

Victor Volpini Bertrán. 1991.

Director: *M. Baiget*.

Nota: Apto “cum laude”.

“Estudi de les hemoglobinopaties a la zona del delta del Ebre”.

Llorenç Font Ferre. 1992.

Director: M. Baiget.

Nota: Apto “cum laude”.

“Contribución de la Genética Molecular al estudio y diagnóstico de la Distrofia Muscular de Duchenne y Becker”.

Eduardo Tizzano Ferrari. 1992.

Director: M. Baiget

Nota: Apto “cum laude”.

“Patología molecular del gen de la Distrofia Miotónica”.

Ana Cobo Esteban. 1993.

Director: M. Baiget

Nota: Apto “cum laude”.

V - COMUNICACIONES A CONGRESSOS / COMUNICACIONES A CONGRESOS

Reunión Anual del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Osea. La Haya, 1990.

A. Domingo, S. Brunet, M. Baiget, y cols.: “Successfull allogenic bone marrow transplant for treatment of an evolutive form of Waldenstrom’s macroglobulinemia”.

III Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Alicante, mayo 1990.

Tizzano E.: “Síndrome de X Frágil”

Tizzano E., Domenech M., Guitart M., Solé T., Giné R., Baiget M. “Detección de varones sanos transmisores del síndrome X frágil mediante análisis molecular”.

Volpini V., Gallano P., Tizzano E., Parra J., Baiget M.: “Diagnóstico prenatal de Distrofia Muscular de Duchenne mediante amplificación selectiva del ADN. Primera experiencia en España”.

Parra J, Parés P, García G, Miguel LM, Pérez M, Baiget M, Esteban-Altirriba J.: “Biopsia placentaria transabdominal durante el segundo trimestre de gestación: análisis de nuestros primeros 100 casos”.

Reunión organizada por el CSIC sobre Análisis del Genoma Humano. Abril 1991. Segovia

Vilageliu Ll, Balcells S, Ginberg D, Gonzalez R, Cobo A, Baiget M.: “Estudio de regiones genómicas implicadas en enfermedades hereditarias”.

Ginberg D, Vilageliu Ll, Balcells S, González R, Cobo A, Baiget M. “Aproximación genética y molecular al locus de la distrofia miotónica”.

Gallano P, del Rio E, Baiget M. “Identificación de la mutación sinsentido en el codon 37 del gen de la globina β ”.

XLIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona 1991. Curso de Formación Continuada: Introducción a la Neurogenética.

Baiget M. “La Genética Molecular en Neurología: La Distrofia Muscular de Duchenne como modelo”.

I Curso Europeo sobre Avances en Diagnóstico Prenatal. European Association of Perinatal Medicine. Noviembre 1991. Barcelona

Baiget M. “Diagnóstico Prenatal de Hemoglobinopatías y Talasemias”.

Baiget M. “Diagnóstico Prenatal Molecular: Posibilidades actuales”.

IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Junio 1991. Granada

Baiget M. “El análisis del ADN en el diagnóstico prenatal: Estado actual y perspectivas”.

Gallano P, del Rio E, Parra J, Font Ll, Baiget M. “Caracterización de una nueva mutación en el gen de la globina β a propósito de un diagnóstico prenatal de β -talasemia homocigota”.

Cobo A, Parra J, Baiget M. “Análisis genético y diagnóstico prenatal de la Distrofia Miotónica”.

Baiget M, Gallano P, Colomer J, Munnich A, Melki J. “Diagnóstico prenatal de Atrofia Muscular Espinal tipo I (Enfermedad de Werdnig-Hoffmann): Posibilidades actuales”.

XVII Congreso Nacional de Genética Humana. Mayo 1991. Palma de Mallorca

Baiget M. “Interés del análisis molecular de la patología neuromuscular hereditaria.”

Baiget M, Domènech M, Altisent C, Tusell J. “Diagnóstico genotípico de portadoras de Hemofilia A. Tres años de experiencia”.

Cobo A, Martínez JM, López de Munain A, Baiget M. “Aplicación de la técnica de la PCR al diagnóstico molecular de la distrofia miotónica”.

Baiget M, Colomer J, Gallano P. “Distrofia Muscular de Duchenne/Becker: Correlación entre la gravedad de la enfermedad y las características delecionales”.

Gallano P, del Rio E, Rodríguez MJ, Tizzano E, Baiget M. “Análisis directo del gen de la distrofina mediante PCR multiplex”.

4th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies. Noviembre 1991. Niza

Baiget M, Gallano P, del Rio E, Goossens M.: "β thalassemia mutations in Spain".

VI International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. Milan. 18-20 mayo 1992

Cobo A, Basauri B, Parra J, Baiget M.: "Prenatal Diagnosis of Myotonic Dystrophy".

Gallano P, Rodriguez MJ, Sola MD, Parra J, Baiget M.: "Prenatal diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy".

V Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Marbella. 9-12 julio 1992

Baiget M.: "Errores en el diagnóstico prenatal molecular".

Gallano P, Sola MD, Rodriguez MJ, del Rio E, Parra J, Baiget M.: "Diagnóstico prenatal de la Distrofia Muscular de Duchenne/Becker mediante PCR multiplex".

Domènech M, Bussaglia E, Parra J, Gallano P, Baiget M.: "Limitaciones del diagnóstico prenatal indirecto en familias con casos esporádicos de Hemofilia A: estrategias alternativas".

Cobo A, Martorell L, Molina M, López M, Gallano P, Baiget M.: "Primer diagnóstico prenatal de distrofia miotónica mediante análisis directo de la expansión del gen".

Novenes Jornades de Biologia Molecular de la Societat Catalana de Biologia. 8-9 maig 1992, Cabrera de Mar.

Balcells S, Vilageliu LI, Grinberg D, González R, Cobo A, Basauri B, Baiget M.: "Estudi genètic i molecular de la distòfia miotònica en poblacions de l'estat espanyol".

Reunión extraordinaria de primavera de la Sociedad Española de Neurología. 3 -6 junio 1992. Playa de Aro.

López de Munain A, Cobo A, Empanaza JJ, Poza JJ, Blanco A, Sola D, Baiget M, Marti-Massó JF.: "Valor predictivo de la exploración clínica negativa en la DM"

24th Annual Meeting of the European Society of Human Genetics. 27 - 30 mayo 1992, Elsinore.

Grinberg D, Balcells S, Cobo A, Vilageliu LI, Bayes M, Basauri B, Gonzalez R, Baiget M.: "The DM locus and several close markers are in linkage disequilibrium in the Basque population".

24th Congress of the International Society of Haematology. Agosto 1992. Londres

Brunet S, del Rio E, Garcia A, Sureda A, Badell I, Altés A, Baiget M.: "Analysis of hypervariable regions of the human genome for evaluation of chimerism in 45 patients after bone marrow transplantation".

18th Annual Meeting of the European Group for Bone Marrow Transplantation. Mayo 1992. Estocolmo.

Brunet S, del Rio E, Badell I, Mateu R, Domingo A, Baiget M. "Analysis of hypervariable regions of the human genome for evaluation of chimerism after bone marrow transplantation".

42nd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics. 9-13 November 1992. San Francisco

Velasco E, Bussaglia E, Valero C, Hernández C, Moreno F, Baiget M.: "Linkage analysis in Spinal Muscular Atrophy disease using chromosome 5 markers in 32 Spanish families".

XLIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. 1992. Barcelona.

Colomer J, Cobo A, Martorell L, Baiget M. "Diagnóstico molecular de la Distrofia Miotónica: Experiencia preliminar en el análisis directo del gen".

Cobo A, Martorell L, López de Munain A, Martínez JM, Baiget M.: "Análisis genotípico directo de la Distrofia Miotónica: detección de un fragmento de ADN inestable en los pacientes afectados".

Cobo A, Martorell L, López de Munain A, Martínez JM, Baiget M.: "La PCR en la Distrofia Miotónica: su aplicación al diagnóstico de portadores asintomáticos".

Martínez JM, Cobo A, Martorell L, Baiget M.: "Diagnóstico molecular de homocigotos para el gen de la DM sin manifestaciones clínicas".

XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. 1992. Sevilla.

Font Ll, Gallano P, Contreras E, del Rio E, Baiget M.: "Alta prevalencia de la mutación beta 37 en la población del delta del Ebro".

del Rio E, Gallano P, Baiget M.: "Análisis directo de las mutaciones del gen de la globina β . Su aplicación al diagnóstico prenatal de β talasemia homocigota".

Balaguer H, Cabrer B, Baiget M, del Rio E, Antich JL, Besalduch J.: "Identificación de las mutaciones en el gen de la globina beta responsables del fenotipo beta-talasémico en Mallorca".

I Congreso Nacional de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Madrid, 5 y 6 de Marzo, 1993

Chivelet P, Valverde D, Baiget M, Oliva A, Duch F, Solans T.: "Estudio clínico y molecular de la Retinosis Pigmentaria ligada al cromosoma X".

IX Congreso de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. La Coruña, 21-23 abril 1993.

Baiget M.: "Patología molecular del gen del factor VIII en la Hemofilia A".

IX Congreso Nacional de Neurología. Santander, 27-29 mayo 1993.

Gallano P, Lasa A, Rodríguez MJ, Baiget M.: "Patología delecional en el gen de la distrofina".

Gallano P, Sola MD, Calaf M, Baiget M.: "Análisis de microsatélites del gen de la distrofina: aplicaciones diagnósticas".

Cobo A, López de Munain A, Martínez JM, Baiget M.: "Disminución del tamaño de la expansión del gen de la Distrofia Miotónica en generaciones sucesivas".

25th Meeting European Society of Human Genetics. Barcelona, 6-9 mayo 1993.

Cobo A, Martorell L, López de Munain A, Martínez JM, Baiget M.: "Decrease of the CTG repeat size in Spanish families".

Cobo A, Martorell L, López de Munain A, Martínez JM, Baiget M.: "Molecular study of Myotonic Dystrophy in Spain".

Gallano P, Nicholson L, Colomer J, Sola MD, Baiget M.: "An in-frame deletion in the 5' end of the dystrophin gene associated with mental retardation".

Balcells S, Bayés M, Grinberg D, Vilageliu LI, Martínez I, Bhattacharya S, Ayuso C, Benitez J, Solans T, del Río E, Baiget M, González R.: "Autosomal recessive retinitis pigmentosa: exclusion of the gene for the β subunit of the cGMP phosphodiesterase in 20 Spanish families".

Borrego S, Sánchez B, Baiget M, Valverde D, Solans T, Rueda T, Antiñolo G.: "Molecular and clinical studies of X-linked retinitis pigmentosa in Spanish families".

Tejada I, Mornet E, Tizzano E, Onaindia L, Bernal A, Boué A, Baiget M, Molina M.: "Molecular-cytogenetic identification of a mosaic Turner syndrome and fragile X carrier in a fertile woman".

Gallano P, Lasa A, Rodríguez MJ, Calaf M, Parra J, Baiget M.: "Prenatal diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy".

Tizzano E., Silver M., Chitayat D., Buchwald M.: "CFTR expression in human development: The lung paradox".

Vème Colloque sur les Maladies Neuromusculaires. Strasbourg 21-25 junio 1993.

Cobo A, Martorell L, Martinez JM, Sedano JM, Baiget M.: "Diagnostique Moleculaire de Dystrophie Myotonique à l'état homozygote".

Bussaglia E, Baiget M, Colomer J.: "Diagnostique moleculaire d'Atrophie Musculaire Spinale dans des familles espagnoles".

Gallano P, Lasa A, Rodriguez MJ, del Rio E, Parra J, Baiget M.: "Prenatal diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy".

Second International Meeting on Therapy of Muscle Dystrophies and Related Disorders and First Mediterranean Meeting of Myology. Ischia, Nápoles. 30 de septiembre -3 de octubre de 1993.

Tizzano E.: "Epidemiology of Neuromuscular Disorders in Spain".

XLV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 6-12 diciembre, 1993.

Bussaglia E, Tizzano E, Colomer J, Baiget M.: "Diagnóstico molecular de Atrofia Muscular Espinal en familias españolas".

Gallano P, Lasa A, Rodriguez MJ, Colomer J, Baiget M.: "Análisis molecular y fenotípico de pacientes DMB con delección en el gen de la distofina".

Cobo A, Poza JJ, López de Munain A, Emparanza JI, Baiget M.: "Correlación fenotipo-genotipo en la Distrofia Miotónica".

Cobo A, Poza JJ, Martorell L, Carrera M, López de Munain A, Baiget M.: "Estudio de la premutación en la Distrofia Miotónica".

Martinez JM, Viguera ML, Ruiz I, del Rio E, Montalban J, Roviral A, Baiget M.: "Diagnóstico de encefalitis herpética mediante PCR en pacientes HIV positivos".

Martinez JM, Viguera ML, Fossas P, del Rio E, Roig C, Montalban J, Baiget M.: "Diagnóstico precoz de la encefalitis herpética mediante PCR".

VI Congreso de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal. Santander, 9-10 diciembre 1993.

Carrera M, Cobo A, Martorell L, Parra J, Gallano P, Baiget M.: "Diagnóstico prenatal de Distrofia Miotónica".

Bussaglia E, Tizzano E, Parra J, Baiget M.: "Diagnóstico prenatal de Atrofia Muscular Espinal tipo I y II".

Gallano P, Lasa A, Rodriguez MJ, Calaf M, Parra J, Baiget M.: "Diagnóstico prenatal de Distrofia Muscular de Duchenne/Becker".

Domenech M, Tizzano E, Bussaglia E, Parra J, Baiget M.: "Diagnóstico prenatal de Hemofilia A".

VI - PUBLICACIONES / PUBLICACIONES

Baiget M. Editorial: Talasemia 1990. **Med Clin** (Barc). 1990; 94:96-97.

Cobo A, Martínez JM, Parra J, Pérez M, Prades J, Baiget M. Diagnóstico prenatal de distrofia miotónica: primera experiencia en España. **Med. Clin.** (Barc.) 1990; 94:538-540.

Cobo A, Martínez JM, Prades J, Baiget M. Análisis genético de familias españolas afectadas de distrofia miotónica. **Neurología** 1990; 5:86-91.

Baiget M, Tizzano E, Volpini V, Colomer J, Gallano P. Duchenne and Becker muscular dystrophy: correlation of muscular dystrophy severity with deletion characteristic in Spanish patients. **Journal of the Neurological Sciences**, vol. 98 (suplemento):324 (1990).

Baiget M, Tizzano E, Volpini V, del Río E, Pérez T, Gallano P. DMD carrier diagnosis in a female with mosaic Turner syndrome. **Journal of Medical Genetics** 1991; 28: 209-210.

Gallano P, Baiget M, del Río E, Girodon E, Ghanem N, Goossens M. Caracterización de la inserción de un nucleótido en el gen de la globina α mediante amplificación (PCR), electroforesis en geles desnaturalizantes (DGGE) y secuenciación directa. **Biol Clin Hematol.** 1991; 13: 127-136.

Font LL, Baiget M, Contreras E, T.H.J Hiusman. Hemoglobina F Catalonia. Una nueva variante de hemoglobina fetal. **Sangre** 1991; 36: 69.

Baiget M, Tizzano E. Patología Molecular del Cromosoma X (parte I). **Clínica Rural** 1991, 366:30-39.

Baiget M, Tizzano E. Patología Molecular del Cromosoma X (parte II). **Clínica Rural** 1991, 367:12-20.

Baiget M, Gallano P, Palau F. La Genética Molecular en Neurología (I). Las estrategias diagnósticas en el estudio genotípico de la patología hereditaria monogénica. **Neurología.** 1991; 6: 263-265.

Palau F, Baiget M, Gallano P. La Genética Molecular en Neurología (II). Análisis del genoma humano. **Neurología** 1991; 6: 302-306.

Gallano P, Baiget M, Palau F. La Genética Molecular en Neurología (y III). Contribución al conocimiento de la patología molecular. **Neurología.** 1991; 6: 334-343.

Baiget M, Tizzano E. Aportaciones de la Genética Molecular al estudio de la patología respiratoria. **Arch. Bronconeumol.** 1991; 27: 147-152.

Genarelli M, Novelli G, Cobo A, Baiget M, Dallapicola B. 3' creatine kinase (M-type) polymorphisms linked to myotonic dystrophy in Italian and Spanish populations". **Human Genetics**. 1991; 87: 654-656.

Gallano P, Girodon E, Ghanem N, Font Ll, del Rio E, Goossens M, Baiget M. High prevalence of the β -thalassemia nonsense mutation in Catalonians from the Ebro delta". **British Journal of Haematology**. 1991; 81: 126-127

Cobo A, Martínez JM, López de Munain A, Baiget M. Aplicación de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) al diagnóstico de la distrofia miotónica. **Neurología**. 1991; 6: 317-321.

Baiget M, Puig Ll. Reacción en cadena de la polimerasa: aplicaciones diagnósticas en dermatología. **Piel** 1991; 6: 132-135.

M. Baiget. Bases moleculares de la $\delta\beta$ -talasemia. **Sangre**. 1991; 36: 136- 138.

Brunet S, Aventin A, Madoz P, Baiget M. Detección de quimeras mixtas en el post-trasplante alogénico de médula ósea: estudios moleculares a los +90 y +180 días. Valoración preliminar. **Biol. Clin. Hematol**. 1991; 13:15-22.

Novelli G, Gennarelli M, Zelano G, Sanguiolo F, Cobo A, Baiget M, Dallapicola B. Chromosome 19 DNA markers linked to Myotonic Dystrophy in Italy and Spain. **Am J Hum Genet** 1991; 49 (suppl 4): 353.

Cobo A, López de Munain A, Basauri B, Balcells S, González R, Baiget M. Estudio del ligamiento entre el gen de la Distrofia Miotónica y la sonda D19S63 en la población vasca. **Neurología** 1991; 6: 416.

Brunet S, Aventin A, Muñiz-Diaz E, del Rio E, Baiget M. Origen de las recaídas leucémicas post-trasplante alogénico de médula ósea: estudio molecular. **Biol. Clin. Hematol**. 1991; 13:115- 125.

López de Munain A, Cobo A, Basauri B, Poza JJ, Grinberg D, González R, Baiget M. Aplicación de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa al análisis de familias vascas afectadas de Distrofia Miotónica. **Neurología** 1991; 6: 416.

Van Essen A, Abbs A, Baiget M, et al. Parental origin and germline mosaicism of deletions and duplications of the dystrophin gene: a European study. **Human Genetics** 1992; 88:249- 257.

Cobo A, Grinberg D, Balcells S, Vilageliu Ll, González R, Baiget M. Linkage disequilibrium between myotonic dystrophy and the anonymous marker D19S63 in the Spanish population. **Hum Genet** 1992; 89: 287-291.

Marti-Massó JF, López de Munain A, Poza JJ, Carrera N, Blanco A, Cobo A, Basauri B, Baiget B, Balcells S. Epidemiology of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain): clinical and genetic data. **Neurology** 1992; 42 (suppl 3):226.

Tizzano E, Gallano P, Baiget M. Importancia del diagnóstico molecular en la detección de varones sanos transmisores de síndrome del X-frágil". **Anales Españoles de Pediatría** 1992; 36:272-276.

Cobo A, Martorell L, Molina M, López-Valverde M, Gallano P, Baiget M. Primer diagnóstico prenatal de Distrofia Miotónica por análisis directo de la expansión del gen, en España. **Progresos en Diagnóstico Prenatal** 1992; 4:213.

Melchionda S, Cobo A, Gennarelli M, Martorell L, Fattorini C, Baiget M, López de Munain A, Johnson K, Shelbourne P, Novelli G, Dallapicola B. Expansion of the myotonic dystrophy gene in Italian and Spanish patients. **Journal of Medical Genetics**, 1992, 29: 789-790.

Lavinha J, Baiget M. Beta-thalassemia in Spain and Portugal: Epidemiology and molecular pathology". **Hematology Reviews**, 1992, 6: 113-116.

Gallano P, Girodon E, Ghanem N, Font Ll, del Rio E, Martin J, Goossens M, Baiget M. High prevalence of the β -thalassemia nonsense 37 mutation in Catalonians from the delta Ebro. **British Journal of Haematology**, 1992,81:126-127.

Tizzano E, Baiget M. High proportion of twins in carriers of fragile X syndrome. **Journal of Medical Genetics**, 1992, 29: 599

Tizzano E., Buchwald M. Cystic Fibrosis: Beyond the gene to therapy. **Journal of Pediatrics**, 1992, 120:337-349.

Tizzano E, Trezise A, Rochwerger L, Savoia A, Buchwald M. Characterization of CFTR expression in rat tissues during embryogenesis and estrous cycle. **Pediatric Pulmonology**, 1992, suplemento 8, 247.

Tizzano E, Chitayat D, Ritchie S, Buchwald M. Expression of CFTR during human development. **American Journal of Human Genetics**, 1992, 50: A123.

Baiget M. Nuevas perspectivas en terapia génica de hemoglobinopatías. **Sangre**, 1992, 37: 184-185.

Cobo A, Martorell L, López de Munain A, Basauri B, Martinez JM, Johnson K, Baiget M. Análisis genotípico directo de la Distrofia Miotónica: detección de un fragmento de ADN inestable en individuos portadores. **Medicina Clínica**. 1993; 100:361-364.

Baiget M. Patología molecular del gen del Fc VIII. **Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia**. 1993; 6: 42-43.

Cobo A, Baiget M, López de Munain A, Poza JJ, Empanaza JI, Johnson K. A sex related difference in the intergenerational expansion of the myotonic dystrophy gene. **The Lancet** (Letter to the Editor). 1993; 341:1159-1160

López de Munain A, Empanaza J, Blanco A, Cobo A, Poza J, Basauri B, Baiget M, Marti Masso JF. Manifestaciones clínicas de la Distrofia Miotónica: encuesta epidemiológica. **Medicina Clínica**. 1993; 101: 161-164.

Cobo A, Martinez JM, Martorell L, Baiget M, Johnson K. Molecular diagnosis of homozygous myotonic dystrophy in two asymptomatic sisters. **Human Molecular Genetics**. 1993; 2: 711-715

López de Munain A, Blanco A, Emparanza JI, Poza JJ, Martí-Massó JF, Cobo A, Martorell L, Baiget M, Martínez JM. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). **Neurology**. 1993; 43: 1573-1576.

Gallano P, Lasa A, Rodríguez MJ, del Río E, Parra J, Baiget M. Diagnóstico prenatal de Distrofia Muscular de Duchenne y de Becker: nuestra experiencia en los últimos cinco años. **Progresos en Diagnóstico Prenatal**. 1993; 5: 84-92

Tizzano E, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. **Human Molecular Genetics**, 1993, 3:219-224.

Tizzano E, Buchwald M. Recent advances in cystic fibrosis research. **Journal of Pediatrics**, 1993, 122:985-988.

Tizzano E, Silver M, O'Brodovich H, Chitayat D, Buchwald M. Regional expression of CFTR in human respiratory and reproductive tissues. **Pediatric Pulmonology**, supplement 8:207, 1993.

Baiget M, Soler J. Biología Molecular de los factores de la coagulación. **Enciclopedia Iberoamericana de Hematología**. Ed. A. López Borrasca. Editorial: Ediciones Universidad de Salamanca. 1992.

Baiget M, Prieto F. Aplicaciones de la Biología Molecular en la Genética Humana. **Ingeniería Genética**. Ed.: Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 1993

Baiget M, Pampols T. Laboratory Investigations: Inherited diseases. DNA technology. **Recommendations and Protocols for Prenatal Diagnosis**. Ed.: European Association of Perinatal Medicine. 1993

Baiget M. Report of the European Study Group on Prenatal Diagnosis. **Recommendations and protocols for prenatal diagnosis**. Ed.: JM Carrera, GC di Renzo. 1993

LÍNIA DE RECERCA EN FISIOPATOLOGIA TUMORAL DE LEUCÈMIES I LIMFOMES/ LINEA DE INVESTIGACION EN FISIOPATOLOGIA TUMORAL DE LEUCEMIAS Y LINFOMAS(1990-1993)

I-PERSONAL

Responsable de la línia/Responsable de la línea

Jesús Soler Solà

Cap de la Unitat d'Hematologia Biològica.

Departament d'Hematologia.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Investigadors/Investigadores

Dr. F. Ortuño

Dr. M Montagud

Becaris d'Investigació/Becarios de Investigación

Camino Estivill

Col.laboradors Tècnics/Colaboradores Técnicos

Enriqueta Rubiol

II - INTRODUCCIÓ

Interès mèdic i social de la línia de Recerca

Les Síndromes Limfoproliferatives engloben les leucèmies i els limfomes, és a dir les neoplàsies malignes del teixit limfoide.

La Biologia Molecular ha començat ha aportar dades interessants per a comprendre quines son les causes i els mecanismes responsables del desenvolupament d'una leucèmia o limfoma. Això pot afavorir en un futur fer un tractament etiològic d'aquestes malalties.

L'objectiu de la línia de recerca en fisiopatologia tumoral de leucèmies i limfomes és l'estudi dels mecanismes etiopatogènics de les distintes Síndromes Limfoproliferatives.

II - INTRODUCCIÓN

Interés médico y social de la línea de Investigación

Los Síndromes Linfoproliferativos engloban las leucemias y los linfomas, es decir las neoplasias malignas del tejido linfoide.

La Biología Molecular ha empezado a aportar datos interesantes para comprender cuales son las causas y los mecanismos responsables del desarrollo de una leucemia o linfoma. Esto puede favorecer en el futuro hacer un tratamiento etiológico de estas enfermedades.

El objetivo de la línea de investigación en fisiopatología tumoral de leucemias y linfomas es el estudio etiopatogénico de los distintos Síndromes Linfoproliferativos.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA/PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA

Biología tumoral de los Síndromes linfoproliferativos I. Estudios genotípicos dels gens de les immunoglobulines i del receptor T.

Biología tumoral de los Síndromes linfoproliferativos I. Estudios genotípicos de los genes de las inmunoglobulinas y del receptor T.

Biología tumoral de los Síndromes linfoproliferativos II. Estudi d'Oncogens.

Biología tumoral de los Síndromes linfoproliferativos II. Estudio de Oncogenes.

IV - BEQUES I AJUDES/BECAS Y AYUDAS

FIS (90/0285) "Caracterización inmunogenotípica, inmunofenotípica y de marcadores con valor pronóstico en los linfomas cutaneos de células T, pseudolinfomas y procesos cutaneos prelinfomatosos". 3 años.

FIS (94/0922) "Análisis mutacional de los genes RAG-1 y RAG-2 en neoplasias hematológicas." 1 año.

Premi BAXTER, Divisió Diagnòstics Dade, d'Hematologia i Hemoteràpia: "Detección de quimeras mixtas (QM) en el Post-Trasplante alogénico de médula ósea (TMO): Estudios moleculares a los +90 y +180 DIAS". Any 1990/Año 1990

V - TESIS DOCTORALS/TESIS DOCTORALES

Estudio de la enfermedad mínima residual en Leucemias agudas linfoblásticas de línea B mediante citometria de flujo, 21/06/93

Doctorando: *Francisco Ortuño Giner*

Directores: *Miquel Ll.Rutllant, Jesus Soler.*

Universidad Autónoma de Barcelona: Apto "Cum Laude"

VI - CONFERENCIES, PONENCIES I COMUNICACIONS A CONGRESSOS / CONFERENCIAS, PONENCIAS Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

Domingo-Albos A, Brunet S, Petit J, Puig J, Ayats R, Garcia J, Soler J, Mateo J, Baiget M, Muñiz E. Successful Allogeneic bone marrow transplant for treatment of an evolutive form of Waldenström's macroglobulinemia. **EBMT**. The Hague, The Netherlands, May 1990.

Lopez D, Pujol RM, Badell I, Alejo M, Aventin A, Soler J, Moragas JM. Leucémie monoblastique congénitale et lésions cutanées papulonodulaires autoinvolutives. **Journées Dermatologiques de Paris**. Société Française de Dermatologie. Paris, Mars 1990.

Badell I, Torras A, Pardo N, Salmeron M, Araujo E, Daniel M, Ayats R, Soler J, Garcia J, Madoz P, Cardona D, Cubells J. Autotrasplante de Médula ósea en leucemia aguda: presentación de 20 pacientes pediátricos. **I Reunión Nacional de Hematología y Oncología Pediátricas**. Santiago de Compostela. Junio 1990.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Torras A, Guanyabens C, Melo M, Cubells J, Rutllant M. Reactividad de la Lectina Arachys hypogea en leucemias linfoblásticas de fenotipo B. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Torras A, Gabarró M, Hernandez MA, Cubells J, Rutllant M. Expresión de la Lectina Arachys hypogea en celularidad de estirpe eritroide y mieloides. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Torras A, Gabarró M, Hernandez A, Cubells J, Rutllant M. Perfil inmunofenotípico linfocitario post-tratamiento en leucemias linfoblásticas de línea B. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Gabarró, Guanyabens C, Roig I, Soto R, Bosch MA. Características inmunofenotípicas de las leucemias linfáticas crónicas con morfología atípica. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Ortuño F, Soler J, Tugues D, Rubiol E, Amills B, Brunet S, Garcia J. Utilización de los citómetros de Flujo FACScan y EPICS para la detección de pequeñas poblaciones celulares. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Hernandez A, Guanyabens C, Soto R, Pujol-Moix N. Comparación del estudio de las inmunoglobulinas de superficie mediante citometría de flujo y microscopía de fluorescencia. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Brunet S, Domingo-Albos A, Aventin A, del Rio E, Sierra J, Muñiz E, Soler J, Ayats R, Baiget M. Detección de quimeras mixtas (QM) en el post-trasplante alogénico de médula ósea (TMO): estudios moleculares a los +90 y +180 días. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Domingo-Albos A, Puig J, Brunet S, Garcia J, Ayats R, Pardo N, Soler J, Muñiz E, Badell I. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin resistente o en recaída con dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de médula ósea. **XXXII Reunión nacional de la AEHH**. Madrid, Octubre 1990.

Martinez FJ, Enriquez J, Ravella N, Soler J, Sancho FJ, Rodrigo L, Vilardell F. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B (CHB) and delta (CHD). *Current Trends in Chronically-evolving Viral Hepatitis*. Siena 1990.

Pujol RM, Barnadas M, Soler J, Brunet S, Alejo M, Fernandez MT, Moragas JM. Criptococosis cutánea y Síndrome de Sézary. **Reunión de la Academia Española de Dermatología y Sifilografía.** Barcelona 11 de diciembre de 1990.

Montserrat E, Gomis F, Vallespi T, Rios A, Romero A, Soler J, Alcalá A, Morey M, Ferran C, Diaz-Mediavilla J, Flores A, Woessner S, Batlle J, Gonzalez-Aza C, Rovira M, Reverter JC, Rozman C. Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. Spanish Cooperative Group for Chronic Lymphocytic Leukemia. **5th International Workshop on CLL.** Sitges, April 1991.

Soler J, Rubiol E, Brunet S, Vilella R, Martorell J, Aventin A, Viñas O, Soto R, Ortuño F, Guanyabens C. Phenotypic profile of large granular lymphocyte leukemia. **5th International Workshop on CLL.** Sitges, April 1991.

Oliva E, Peiró G, Soler J, Pons C, Bordes R, Sancho FJ. Linfomas primarios gástricos. Estudio inmunohistoquímico con nuevos marcadores monoclonales. **XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.** Sevilla 1991.

Sitjas D, Barnadas M, Pujol RM, Casanova MJ, Soler J, Bordes R, Curell R, Moragas JM. Linfoma cutáneo de células T asociado a proceso linfoproliferativo B de bajo grado. **XVII Reunión Nacional del grupo Español de Dermatopatología.** Pamplona, 8 y 9 de Noviembre de 1991.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Estivill C, Gabarro M, Cubells J, Rutllant M. Consideraciones sobre la importancia de la densidad antigénica en los estudios inmunofenotípicos a partir de nuestra experiencia con la Lectina *Arachys Hypogaea*. **I Reunión Ibérica de Citometría.** Barcelona, junio 1991.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Estivill C, Gabarro M, Cubells J, Rutllant M. Estudios inmunofenotípicos mediante dobles marcadores en la leucemia linfoblástica: patrones más frecuentes. **I Reunión Ibérica de Citometría.** Barcelona, junio 1991.

Badell I, Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Martín S, Estivill C, Gabarró M, Cubells J, Rutllant M. Coexpresión de CD10/CD19 en la población linfocítica medular de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica CALLA+ en remisión. **XIV Reunión Nacional de Hematología Pediátrica.** Benalmádena, Junio de 1991.

Argilés B, Badell I, Torras A, Pardo N, Muñiz E, Sanchez T, Fraga G, Zorrilla T, Soler J, Cubells J. Tratamiento con Gammaglobulina a altas dosis en pancitopenia autoinmune. Presentación de un paciente. **XIV Reunión Nacional de Hematología Pediátrica.** Benalmádena, Junio de 1991.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Pardo N, Canals C, Rubiol E, Estivill C, Gabarró M, Cubells J, Rutllant M. Estudio de precursores linfocíticos B CD19+/CD34+ y CD19+/CD10+ en médulas óseas normales. **XIV Reunión Nacional de Hematología Pediátrica.** Benalmádena, Junio de 1991.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Canals C, Rubiol E, Estivill C, Gabarró M, Cubells J, Rutllant M. Reactividad de la Lectina *Arachys Hypogaea* en leucemias linfoblásticas pediátricas. **XIV Reunión Nacional de Hematología Pediátrica.** Benalmádena, Junio de 1991.

Sureda A, Brunet S, Badell I, Torras A, Garcia J, Canals C, Mateo J, Villà S, Salmeron M, Soler J, Madoz P, Cubells J, Domingo-Albos A. Trasplante autólogo de Médula ósea: resultados en 52 pacientes con leucemia aguda en remisión completa **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Soler J, Ortuño F, Rubiol E, Estivill C, Brunet S, Lopez M, Soto R, Bosch A, Azqueta C, Domingo A, Pujol-Moix N. Estudio inmunocitoquímico de la proteína H-RAS p21 en las leucemias agudas. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Domingo-Albos A, Brunet S, Pardo N, Ayats R, Soler J, Madoz P, Garcia J, Sureda A, Remacha A, Nomdedeu J. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin con dosis elevadas de quimio- radioterapia y autotrasplante de médula ósea. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Domingo-Albos A, Brunet S, Ayats R, Soler J, Mateo J. Tratamiento del "smoldering" Mieloma y del Mieloma múltiple en estadio inicial con Interferon- α recombinante. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Soler J, Bordes R, Oliva E, Peiró G, Sancho FJ, Pons C, Rubiol E, Gabarró M, Estivill C. Utilidad de los estudios inmunohistoquímicos en el diagnóstico diferencial de Linfomas B. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Soler J, Rubiol E, Clemente C, Brunet S, Guanyabens C, Baiget M, Sureda A, Ortuño F, Romero A, Pujol-Moix N. Patrones inmunofenotípicos en leucemias de linfocitos granulados. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Romero MA, Pujol N, Azqueta C, Muñiz-Diaz E, Hernandez A, Soler J. Cultivo de precursores plaquetarios en las trombocitopenias. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Azqueta C, Pujol-Moix N, Hernandez A, Romero MA, Soler J. Morfometría ultraestructural de plaquetas en trombocitopenias autoinmunes idiopáticas y en trombocitopenias asociados al VIH+. **XXXIII Reunión Nacional de la AEHH**. Palma de Mallorca, Noviembre de 1991.

Badell I, Salmeron M, Zorrilla T, Andreu D, Solis J, Muñiz E, Soler J, Sanchez T, Garcia J, Torras A, Pardo N, Cubells J. Recuperación hematológica en el trasplante de Médula ósea en la leucemia aguda en remisión. **XXIII Reunión anual de la Asociación Española de Pediatría**. Palma de Mallorca 5-7 de Diciembre de 1991.

Garcia-Patos V, Pujol RM, Garcia Muret P, Cadafalch J, Bordes R, Soler J, Moragas JM de. Afectación cutánea en la linfadenopatía angioinmunoblástica. **XXI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología**. La Coruña. 28,29 y 30 de Mayo de 1992.

Garcia-Patos V, Pujol RM, Alomar A, Moreno A, Soler J, Peiró G, Moragas JM. Histiocitosis eosinofílica: Una variante de papulosis linfomatoide (PL). **XXI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología**. La Coruña, 28,29 y 30 de Mayo 1992.

Pujol RM, Soler J, Rubiol E, Bordes R, Barnadas MA, Moragas JM. Genotypic analysis from skin lesions of patients with early and advanced stages of cutaneous T cell lymphoma (CTCL). **18th World Congress of Dermatology.** New York City, June 12-18, 1992.

Pujol RM, Soler J, Rubiol E, Bordes R, Barnadas MA, Moragas JM. Study of T-cell receptor gene rearrangements in the peripheral blood of patients with cutaneous T cell lymphoma (CTCL)/Sézary syndrome (SS). **18th World Congress of Dermatology.** New York City, June 12-18, 1992.

Casanova JM, Gallart M, Macia J, Pujol R, Soler J. Cutaneous atypical histiocytic infiltration in a patient with acute monocytic leukemia. **18th World Congress of Dermatology.** New York City, June 12-18, 1992.

Baselga E, Pujol R, Barnadas M, Curell R, Soler J. Lesiones granulomatosas en paciente afecto de micosis fungoide. **XVIII Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatología.** Valencia 6 y 7 de Noviembre 1992.

Montagud M, Pujol TM, Soler J, Rubiol E, Bordes R, Barnadas MA, Mateu R, de Moragas JM. Linfomas cutáneos de células T en estadios precoces y avanzados. Análisis genotípico de lesiones cutáneas y adenopatías. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4,5 y 6 de Noviembre 1992.

Macià J, Parra M, Gallart M, Casanovas A, Gomez X, Ortiz P, Araguás C, Soler J. Infiltración cutánea histiocítica neoplásica en un paciente afecto de LANL (M5a). **XX-XIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4,5 y 6 de Noviembre 1992.

Brunet S, Sureda A, Martinez E, Sanchez JA, Nomdedeu J, Martino R, Montagut M, Soler J, Valls A, Garcia J, Domingo-Albós A. Autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica en mieloma múltiple. Presentación de nuevos casos. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4,5 y 6 de Noviembre 1992.

Nomdedeu J, Aventin A, Guanyabens C, Brunet S, Ojeda M, Soler J, Bordes R, Pujol-Moix N. Anomalías citogenéticas típicas, t(8;21) (q22;q22) y t(11;19) (q23;p13), en dos casos de leucemia secundaria. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4,5 y 6 de Noviembre 1992.

Montagud M, Pujol RM, Soler J, Rubiol E, Bordes R, Barnadas MA, Nomdedeu J, Moragas JM de. Linfoma cutáneo de células T y síndrome de Sézary. Análisis genotípico de sangre periférica. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4, 5 y 6 de Noviembre 1992.

Montagud M, Rubiol E, Soto R, Brunet S, Sureda A, Badell I, Rutllant M, Soler J. Linfocitosis T crónica en el postrasplante de médula ósea: estudio inmunofenotípico de linfocitos grandes granulares. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4, 5 y 6 de Noviembre 1992.

Montagud M, Rubiol E, Soto R, Ayats R, Estivill C, Martino R, Altés A, Rutllant M, Soler J. Estudio inmunofenotípico de linfocitosis de células grandes granuladas CD3-. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4, 5 y 6 de Noviembre 1992.

Macià J, Parra R, Gallart M, Casanovas A, Gomez X, Ortiz P, Araguás C, Soler J. Infiltración cutánea histiocítica neoplásica en un paciente afecto de LANL (M5a). **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla 4, 5 y 6 de Noviembre 1992.

Sitjas D, Pujol RM, Ortiz J, Soler J, Bordes R, Musulen E, Moragas JM. Plasmacitoma extramedular cutáneo múltiple. **II Reunión Catalano-Balear-Valenciana.** Academia Española de Dermatología y Venereología. Tortosa, 21 de noviembre de 1992.

Woessner S., Feliu E., Domingo A., Millà F., Villamor N., Florensa L., Rozman M., Abella E., Soler J., Vallespí T., Iriguible MD., Sole F., Zarco MA. Large granular T-cell lymphocytosis. A study of 21 cases. **16th meeting of ISH European and African Division.** Londres. Agosto, 1992.

Baselga E, Pujol RM, Bordas R, Soler J, Prat M, Moragas JM. Linfoma T subcutáneo asociado a síndrome hemogagocítico. **Sessió conjunta de la Academia Española de Dermatología y Venereología i l'Associació de Dermatologia de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques.** Secció Catalana-Balear. Barcelona, 11 de febrer de 1993.

Baselga E, Pujol RM, Bordas R, Soler J, Prat M, Moragas JM. Linfoma T subcutáneo asociado a síndrome hemofagocítico. **XXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología.** Granada 27, 28 y 29 de Mayo 1993.

Pujol RM, Soler J, Gabarró M, Estivill C, Barnadas MA, Moragas JM. Estudio comparativo de los resultados del análisis genotípico y del estudio inmunofenotípico (expresión de los antígenos linfoides CD7 y LEU8) en los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/ síndrome de Sézary). **XXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología.** Granada 27, 28 y 29 de Mayo 1993.

Pujol RM, Soler J, Gabarró M, Rubiol E, Moragas JM. Estudio de la expresión de moléculas de adhesión (CD29, CD54, CD11a, HML1, CD44) y de antígenos linfoides con posible valor diagnóstico (CD13) en biopsias cutáneas de pacientes con linfoma cutáneo de células T, lesiones cutáneas potencialmente prelinfomatosas y pseudolinfomas cutáneos T. **XXII Congreso nacional de Dermatología y Venereología.** Granada, 27, 28 y 29 de Mayo de 1993.

Nomdedeu J, Aventin A, Espadaler M, Guanyabens C, Brunet S, Ojeda B, Soler J, Pujol N. t(8;21) and t(11;19) in secondary leukemia. **European Society of Human Genetics 25th annual Meeting.** July 1993. Barcelona.

Pujol RM, Bordes R, Gabarró M, Estivill C, Moragas JM. Comparative study between antigen receptor gene rearrangement analysis and immunophenotypic features (Leu8/CD7 antigen expression) in patients with cutaneous T cell lymphoma (Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome). **Third Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology.** September 26-30 1993. Copenhagen-Denmark.

Baselga E, Pujol RM, Bordas , Soler J, Prat M, Moragas JM. Linfoma T subcutáneo asociado a síndrome hemofagocítico. **Reunión de la sección Catalana-Balear de la Academia Española de Dermatología y Venereología.** Barcelona. Febrer de 1993.

Altes A, Martínez C, Martino R, Sureda A, Brunet S, Badell I, Cubells J, Domingo A, Rutllant M.Ll, Soler J. Rendimiento del mielograma en el seguimiento de la leucemia aguda en remisión completa. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona 29, 30 y 31 de Octubre de 1993.

Rosillo MC, Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Badell I, Moraleda JM, Vicente V, Rutllant M.Ll. Seguimiento del perfil madurativo para el estudio de la enfermedad mínima residual en leucemias linfoblásticas de línea B. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona 29, 30 y 31 de Octubre de 1993.

Mateu R, Ortuño F, Montagut M, Rubiol E, Nomdedeu J, Martínez C, Lopez R, Soler J. Perfil inmunofenotípico de la leucemia linfática crónica (LLC-B). Estudio de 29 casos. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona 29, 30 y 31 de Octubre de 1993.

Badell I, Argiles B, Rosell L, Comas M, Fraga G, Valdes MA, Soler J, de la Calle O, Rodríguez JL, Cubells J. Recuperación hematológica en el trasplante de médula ósea en leucemia aguda en el niño. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona 29, 30 y 31 de Octubre de 1993.

Julia A, Boogaerts M, Paulus R, Crombez R, Domingo A, Ehrnström B, Hansson F, Johansson C, Soler J, Yosef H, Zachee N and Nilsson B. Prednimustine-Clinical activity in low grade NHL refractory to Chlorambucil and Prednisolone. **ECCO, Jerusalem May 1993.**

VII - PUBLICACIONES/PUBLICACIONES

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Torras A, Guanyabens C, Melo M, Cubells J, Rutllant M. Reactividad de la Lectina Arachys hypogea en leucemias linfoblásticas de fenotipo B. **Sangre** 1990; 35: 81.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Torras A, Gabarró M, Hernandez MA, Cubells J, Rutllant M. Expresión de la Lectina Arachys hypogea en celularidad de estirpe eritroide y mielóide. **Sangre** 1990; 35: 81.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Torras A, Gabarró M, Hernandez A, Cubells J, Rutllant M. Perfil inmunofenotípico linfóide post-tratamiento en leucemias linfoblásticas de línea B. **Sangre** ; 35: 81.

Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Gabarró, Guanyabens C, Roig I, Soto R, Bosch MA. Características inmunofenotípicas de las leucemias linfáticas crónicas con morfología atípica. **Sangre** 1990; 35: 80.

Ortuño F, Soler J, Tugues D, Rubiol E, Amills B, Brunet S, Garcia J. Utilización de los citómetros de Flujo FACScan y EPICS para la detección de pequeñas poblaciones celulares. **Sangre** 1990; 35: 147.

Ortuño F, Soler J, Badell I, Rubiol E, Hernandez A, Guanyabens C, Soto R, Pujol-Moix N. Comparación del estudio de las inmunoglobulinas de superficie mediante citometría de flujo y microscopía de fluorescencia. **Sangre** 1990; 35: 147.

Domingo-Albos A, Puig J, Brunet S, Garcia J, Ayats R, Pardo N, Soler J, Muñoz E, Badell I. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin resistente o en recaída con dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de médula ósea. **Sangre** 1990; 35: 93.

Brunet S, Domingo-Albos A, Aventin A, del Rio E, Sierra J, Muñoz E, Soler J, Ayats R, Baiget M. Detección de quimeras mixtas (QM) en el post-trasplante alogénico de médula ósea (TMO): estudios moleculares a los +90 y +180 días. **Sangre** 1990; 35: 107.

Sureda A, Brunet S, Badell I, Torras A, Garcia J, Canals C, Mateo J, Villà S, Salmeron M, Soler J, Madoz P, Cubells J, Domingo-Albos A. Trasplante autólogo de Médula ósea: resultados en 52 pacientes con leucemia aguda en remisión completa. **Sangre** 1991; 36

Soler J, Ortuño F, Rubiol E, Estivill C, Brunet S, Lopez M, Soto R, Bosch A, Azqueta C, Domingo A, Pujol-Moix N. Estudio inmunocitoquímico de la proteína H- RAS p21 en las leucemias agudas. **Sangre** 1991; 36

Domingo-Albos A, Brunet S, Pardo N, Ayats R, Soler J, Madoz P, Garcia J, Sureda A, Remacha A, Nomdedeu J. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin con dosis elevadas de quimio-radioterapia y autotrasplante de médula ósea. **Sangre** 1991; 36

Domingo-Albos A, Brunet S, Ayats R, Soler J, Mateo J. Tratamiento del "smoldering" Mieloma y del Mieloma múltiple en estadio inicial con Interferon- α recombinante. **Sangre** 1991; 36

Soler J, Bordes R, Oliva E, Peiró G, Sancho FJ, Pons C, Rubiol E, Gabarró M, Estivill C. Utilidad de los estudios inmunohistoquímicos en el diagnóstico diferencial de Linfomas B. **Sangre** 1991; 36

Soler J, Rubiol E, Clemente C, Brunet S, Guanyabens C, Baiget M, Sureda A, Ortuño F, Romero A, Pujol-Moix N. Patrones inmunofenotípicos en leucemias de linfocitos granulados. **Sangre** 1991; 36: 100.

Romero MA, Pujol-Moix N, Azqueta C, Muñoz-Diaz E, Hernandez A, Soler J. Cultivo de precursores plaquetarios en las trombocitopenias. **Sangre** 1991; 36: 97.

Azqueta C, Pujol-Moix N, Hernandez A, Romero MA, Soler J. Morfometría ultraestructural de plaquetas en trombocitopenias autoinmunes idiopáticas y en Trombocitopenias asociadas al VIH+. **Sangre** 1991; 36: 99.

Montagud M, Pujol TM, Soler J, Rubiol E, Bordes R, Barnadas MA, Mateu R, de Moragas JM. Linfomas cutáneos de células T en estadios precoces y avanzados. Análisis genotípico de lesiones cutáneas y adenopatías. **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 96.

Macià J, Parra M, Gallart M, Casanovas A, Gomez X, Ortiz P, Araguás C, Soler J. Infiltración cutánea histiocítica neoplásica en un paciente afecto de LANL (M5a). **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 105.

Brunet S, Sureda A, Martínez E, Sanchez JA, Nomdedeu J, Martino R, Montagut M, Soler J, Valls A, Garcia J, Domingo-Albós A. Autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica en mieloma múltiple. Presentación de nuevos casos. **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 43.

Nomdedeu J, Aventin A, Guanyabens C, Brunet S, Ojeda M, Soler J, Bordes R, Pujol-Moix N. Anomalías citogenéticas típicas, t(8;21) (q22;q22) y t(11;19) (q23;p13), en dos casos de leucemia secundaria. **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 87.

Montagud M, Pujol RM, Soler J, Rubiol E, Bordes R, Barnadas MA, Nomdedeu J, Moragas JM. Linfoma cutáneo de células T y síndrome de Sézary. Análisis genotípico de sangre periférica. **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 93.

Montagud M, Rubiol E, Soto R, Brunet S, Sureda A, Badell I, Rutllant M, Soler J. Linfocitosis T crónica en el postrasplante de médula ósea: estudio inmunofenotípico de linfocitos grandes granulares. **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 94.

Montagud M, Rubiol E, Soto R, Ayats R, Estivill C, Martino R, Altés A, Rutllant M, Soler J. Estudio inmunofenotípico de linfocitosis de células grandes granuladas CD3-. **Sangre** 1992; 37 (supl 4): 94.

Sitjas D, Barnadas M, Pujol RM, Casanova JM, Soler J, Bordes R, Moragas JM. Linfoma cutáneo de células T asociado a proceso linfoproliferativo de bajo grado. **Actas Dermo-Sif** 1992;83:218. (Resum)

Altes A, Martínez C, Martino R, Sureda A, Brunet S, Badell I, Cubells J, Domingo A, Rutllant M.Ll, Soler J. Rendimiento del mielograma en el seguimiento de la leucemia aguda en remisión completa. **Sangre** 1993; 38 (supl 4): 40.

Rosillo MC, Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Badell I, Moraleda JM, Vicente V, Rutllant M.Ll. Seguimiento del perfil madurativo para el estudio de la enfermedad mínima residual en leucemias linfoblásticas de línea B. **Sangre** 1993; 38 (supl 4): 98.

Mateu R, Ortuño F, Montagut M, Rubiol E, Nomdedeu J, Martínez C, Lopez R, Soler J. Perfil inmunofenotípico de la leucemia linfática crónica (LLC-B). Estudio de 29 casos. **Sangre** 1993; 38 (supl 4): 99.

Badell I, Argiles B, Rosell L, Comas M, Fraga G, Valdes MA, Soler J, de la Calle O, Rodríguez JL, Cubells J. Recuperación hematológica en el trasplante de médula ósea en leucemia aguda en el niño. **Sangre** 1993; 38 (supl 4): 124.

Rueda F, Remacha A, Martí F, Piñol G, Soler J, Guanyabens C, Gimferrer E. Different lymphocyte activity in patients with polycythemia vera versus secondary polycythemia and healthy blood donors. **Acta Haematol** 1990; 83: 31-34.

Domingo Albos A, Garcia J, Puig J, Brunet S, Ayats R, Pardo N, Soler J, Muñoz E, Badell I. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin resistente o en recaída con dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de médula ósea. **Med Clin (Barc)** 1990; 94: 321-324.

Aventin A, Mecucci C, Guanyabens C, Brunet S, Soler J, Bordes R, Van den Berghe H. Variant t(2;18) translocation in a Burkitt conversion of follicular lymphoma. **Br J Haematol** 1990; 74: 367-369.

Soler J, Bordes R, Murcia C, Lopez JJ, Guanyabens C, Pons C, Ortuño F, Prat J. Linfoma T periférico. Estudios morfológicos, inmunofenotípicos e inmunogenotípicos de diez casos. **Med Clin (Barc)** 1990; 94: 725-728.

Soler J, Ruiz MC, Ortuño F, Rubiol E, Alegre J, Garcia A, Guanyabens C. Immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. **Biol Clin Hematol** 1990; 12: 65-67.

De la Calle O, Fabregat V, Romero M, Soler J, Vives J, Yagüe J. Detection of a biallelic ACC II polymorphism of the p53 gene by PCR. **Nucleic Acids Research** 1990; 18: 4963.

Soler J, Bordes R, Ortuño F, Rubiol E. Leukemic phase of mantle zone lymphoma. **J Clin Pathol** 1990; 43: 876-877.

Ortuño F, Soler J, Vilella R, Bordes R, Guanyabens C, Rubiol E, Pujol-Moix N. Immunophenotype of blast cells in acute myelofibrosis. **Leuk Res** 1990; 14: 849-856.

Pujol-Moix N, Soler J, Hernandez A, Aventin A. Intranuclear inclusions in multiple myeloma. **Am J Hematol** 1990; 35: 290-291.

Soler J, Yagüe J, De la Calle-Martin O. Absence of rearrangements in the p53 gene in a Ph1-positive chronic myelogenous leukemia with chromosomal breakpoints at 17p13. **Biol Clin Hematol** 1990; 12: 81-82.

Soler J, Guanyabens C, Soto R, Ortuño F, Domingo A, Pujol-Moix N. CD4+ T-cell chronic lymphocytic leukemia. **Biol Clin Hematol** 1990; 12: 83-85.

Ortuño F, Remacha A, Martin S, Soler J, Gimferrer E. Prevalence of folate deficiency in beta and delta beta heterozygous thalassemia. **Haematologica** 1990; 75: 585.

Ayats R, Soler J, Pujol-Moix N. Valoración del recuento diferencial proporcionado por el Coulter STKS. **IZASA LAB Invierno** 1990; 12-16.

Ayats R, Mateo J, Bordes R, Curell R, Soler J, Pujol-Moix N. Interés de los estudios medulares en la etapa post-trasplante. **Biol Clin Hematol** 1990; 12: 89-98.

Moreno Torres M^a LB, Pujol-Moix N, Azqueta C, Romero M^a A, Hernández A, Soler J, Muñoz-Díaz E. Revaluación del Megacariocitograma en las trombopenias. **Biol Clin Hematol** 1990; 12: 107-112.

Michallet M, Corront B, Hollard D, Gratwohl A, Milpied N, Dauriac C, Brunet S, Soler J, Jouet JP, Esperou Bourdeau H, Arcese W, Witz F, Moine A, Zwaan FE. Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases. Report from the EBMTG. **Bone marrow Transplantation** 1991; 7: 275-279.

Michallet M, Corront B, Molina L, Gratwohl A, Milpied N, Dauriac C, Brunet S, Soler J, Jouet JP, Esperou Bourdeau H, Arcese W, Witz F, Moine A, Zwaan FE. Allogeneic bone marrow transplantation in chronic lymphocytic leukemia: 17 cases. Report of the EBMT. **Leukemia & Lymphoma** 1991; 5(Supplement): 127-131.

Ayats R, Soler J, Pujol-Moix N. Valoración del recuento diferencial proporcionado por el Coulter STKS. **LAB 2000** 1991; 41-45.

Ortuño F, Remacha A, Soler J, Gimferrer E. Alteraciones del metabolismo del ácido fólico en las β y $\delta\beta$ talasemias heterocigotas. **Biol Clin Hematol** 1991; 13: 33-36.

Ortuño F, Rubiol E, Martín S, Gabarró M, Estivill C, Soler J. Estudio inmunocitoquímico de la proteína H-RAS p21 en las leucemias agudas. **Biol Clin Hematol** 1991; 13: 137-139.

Aplicaciones de la genética molecular en el trasplante de médula ósea. **Biol Clin Hematol** 1991; 13: 101-103.

Montserrat E, Gomis F, Vallespí T, Rios A, Romero A, Soler J, Alcalá A, Morey M, Ferran C, Diaz-Mediavilla J, Flores A, Woessner S, Battle J, Gonzalez-Aza C, Rovira M, Reverter JC, Rozman C. Presenting features and prognosis of chronic lymphocytic leukemia in younger adults. **Blood** 1991; 78: 1545-1551.

Soler J. Genética molecular y hemopatías malignas. Situación actual. **Med Clin (Barc)** 1992; 98: 94-95.

Pujol R, Soler J, Moragas JM. Análisis genotípico en los Linfomas cutáneos. Concepto y metodología (I). **Piel** 1992; 7: 7-14.

Pujol R, Soler J, Moragas JM. Análisis genotípico en los Linfomas cutáneos. Aplicaciones y perspectivas (II). **Piel** 1992; 7: 70-77.

Sureda A, Brunet S, Lopez JJ, Pardo N, Soler J, Garcia J, Madoz P, Ayats R, Mateo J, Domingo-Albos A. High-dose chemotherapy with bone marrow rescue for treatment of Hodgkin's disease. **Leukemia & Lymphoma** 1992; 7: 29-31.

Baiget M, Soler J. Biología molecular de los factores de la Coagulación. **Enciclopedia Iberoamericana de Hematología**. Ediciones Universidad de Salamanca 1992. Volumen III. páginas 18-29.

Saglio G, Borrello MG, Guerrasio A, Sozzi G, Serra A, di Celle PF, Foa R, Ferrarini M, Roncella S, Borgna C, Marradi P, Izzo P, Soler J, Pierotti M. Preferential clustering of chromosomal breakpoints in Burkitt's lymphomas and L3 type acute lymphoblastic leukemias with a t(8;14) translocation. **Genes Chrom Cancer** 1993; 7: 1-7.

Feliu E, Woessner S, Villamor N, Zarco MA, Domingo A, Millà F, Florensa L, Rozman M, Abella E, Soler J, Vallespí T, Irriguible MD, Sole F. Proliferaciones de linfocitos granulares grandes. **Sangre** 1993; 38 (supl 3): 226-231.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ SOBRE L'UTILITAT DELS CULTIUS CEL·LULARS EN L'AVALUACIÓ DE L'HEMOPOESI EN DIFERENTS SITUACIONS CLÍNiques/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN SOBRE LA UTILITAT DE LOS CULTIVOS CELULARES EN LA EVALUACIÓN DE LA HEMATOPOYESIS EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS.(1990-1993)

I - PERSONAL

Responsable de línia/Responsable de línea

Ramón Ayats Aubert, Dr.en Medicina

Investigadors/Investigadores

Pilar Sardà Vidal, Dra en Biologia

Rosa Gilabert Vall, Dra en Biologia

II - INTERÈS MÈDIC I SOCIAL DE LES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ / INTERÉS MÉDICO Y SOCIAL DE LAS LÍNIAS DE INVESTIGACIÓN

Utilitat del Cultius cel.lulars "In vitro" com a factor pronòstic i evolutiu en diferents entitats.

Els cultius cel.lulars "in vitro" permeten portar a terme un anàlisi funcional de la cinètica de creixement d'un tipus cel.lular concret així com dels diferents factors implicats en el seu creixement. La seva aplicació als elements hemopoètics ha representat un increment en el coneixement de les primeres etapes de l'hemopoesi així com la demostració de l'existència i funció dels factors de creixement.

L'estudi de l'hemopoesi mitjançant els cultius cel.lulars ha permès definir una sèrie de progenitors més o menys compromesos en un tipus de maduració determinada; per un altre costat certs tipus de cultius permeten mantenir l'hemopoesi "in vitro" durant varies setmanes sense perdre la seva capacitat d'implant i regeneració.

Les leucèmies agudes i les síndromes mielodisplàstiques son neoplàsies hemopoètiques que s'originen en les cèl.lules més immadures de l'hemopoesi. Comporten una sèrie de canvis morfològics a nivell de la mèdulla òssia i de la sang perifèrica. Els cultius cel.lulars realitzats en aquestes circumstàncies ofereixen uns patrons de creixement molt diferents als obtinguts en condicions de normalitat. L'estudi de l'hemopoesi mitjançant cultius cel.lulars en aquestes circumstàncies pot aportar dades d'interès diagnòstic o pronòstic, establir la sensibilitat o la resistència a certs tractaments o inclús suggerir noves modalitats terapèutiques.

Les citopènies perifèriques corresponen a síndromes amb diferents mecanismes etiopatogènics. L'estudi, mitjançant cultius cel.lulars, dels progenitors de la sèrie afectada poden suministrar informació de gran vàlua en el maneig clínic dels pacients. L'anàlisi mitjançant cocultius amb sèrum o amb diferents fraccions cel.lulars poden ajudar a establir la patogènia de la síndrome.

Utilidad de los cultivos celulares “In Vitro” como factor pronóstico evolutivo en diferentes entidades.

Los cultivos celulares “in vitro” permiten llevar a cabo un análisis funcional de la cinética de crecimiento de un tipo celular concreto así como de los diferentes factores implicados en el mismo. Su aplicación a los elementos hemopoyéticos ha comportado un incremento de los conocimientos de las primeras etapas de la hemopoyesis así como la constatación, posteriormente demostrada “in vivo”, de la existencia y función de los denominados factores de crecimiento.

El estudio de la hemopoyesis mediante cultivos celulares ha permitido la definición de una serie de progenitores concretos más o menos comprometidos en una maduración determinada; por otro lado, ciertos cultivos permiten mantener la hemopoyesis “in vitro” durante varias semanas sin perder su capacidad de implante y regeneración.

Las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos son neoplasias hemopoyéticas que asientan en las células más inmaduras de la hemopoyesis. Comportan una serie de cambios morfológicos a nivel de médula ósea que se traducen asimismo a sangre periférica. Los cultivos celulares realizados en estas circunstancias ofrecen unos patrones de crecimiento muy diferentes a los obtenidos en condiciones de normalidad. El estudio de la hemopoyesis mediante cultivos celulares en estas circunstancias pueden aportar datos de interés diagnóstico o pronóstico, valorar la sensibilidad o la resistencia a ciertos tratamientos o incluso sugerir nuevas modalidades terapéuticas.

Las citopenias periféricas corresponden a síndromes cuyo mecanismo etiopatogénico puede ser muy variado. El estudio mediante cultivos celulares de los progenitores correspondientes a la serie celular afectada puede proporcionar información de gran valor en el manejo clínico de estos pacientes. El análisis mediante cocultivos con suero o con diferentes fracciones celulares puede ayudar a establecer la patogenia de estos síndromes.

Aplicació dels Cultius Cel·lulars al control “In Vitro” de les diferents fonts cel·lulars per Trasplantament Hemopoètic.

La possibilitat de regenerar l'hemopoesi destruïda per tractaments radio i/o quimioteràpics a partir de l'infusió endovenosa d'elements cel·lulars, és coneguda desde fa anys. Aquesta potencialitat resideix en uns elements hemopoètics molt inmadurs que mantenen les ambdues capacitats d'autorenovació i de maduració cap a totes i cadascuna de les diferents línies cel·lulars que componen l'hemopoesi.

En els moments actuals, el trasplantament hemopoètic és possible a partir de diferents fonts cel·lulars (mèdula òssia, progenitors movilitzats a sang perifèrica, cordó umbilical, ...) comportant sovint una manipulació important “in vitro” que pot lesionar a les cèl·lules responsables de l'implant definitiu de l'hemopoesi. De les diferents manipulacions, hem de citar la depleció de cèl·lules T en el transplant de tipus allogènic i els tractaments encaminats a l'erradicació de la malaltia mínima residual en els trasplantaments autòlegs.

Malauradament, no disposem de cap tecnologia que ens permeti valorar directament les Stem Cells i hem de recórrer a procediments de tipus indirecte. Un dels procediments més difòs és l'estudi dels progenitors capaços d'expressar-se en cultiu semisòlid, donada la seva situació propera a les Stem Cells dins de la jerarquia que hi ha a l'hemopoesi.

En els darrers anys s'ha comprovat que les Stem Cells expressen en la seva superfície l'antigen CD34; malauradament la resta de progenitors ja compromesos en diferents línies de maduració també l'expressen.

Encara que la determinació de les cèl.lules CD34+ té unes característiques de rapidesa i repetitivitat que els cultius cel.lulars són lluny d'oferir, aquests últims comporten un anàlisi de les potencialitats cel.lulars. Probablement el millor control és el realitzat alhora mitjançant la quantificació de les cèl.lules CD34 positives, juntament amb un cultiu que analitzi la funcionalitat dels elements més immadurs de l'hemopoiesi.

Aplicación de los Cultivos Celulares al control "In Vitro" de las diferentes fuentes Celulares para Trasplante Hemopoyético

La posibilidad de regenerar la hemopoyesis erradicada por tratamientos radio y/o quimioterápicos a partir de la infusión endovenosa de elementos celulares, es conocida desde hace años. Esta potencialidad reside en unos elementos hemopoyéticos muy inmaduros con capacidad de autorrenovación y de maduración hacia todas y cada una de las diferentes líneas celulares que componen la hemopoyesis.

En los momentos actuales el trasplante hemopoyético es factible a partir de diferentes fuentes celulares (médula ósea, progenitores movilizados a sangre periférica, cordón umbilical etc) y comporta a menudo una importante manipulación "in vitro" que puede lesionar a las células responsables del implante definitivo de la hemopoyesis. Dentro de las manipulaciones más importantes debemos citar la depleción de células T en el trasplante de tipo alogénico y las encaminadas a erradicar la enfermedad mínima residual en el caso de los trasplantes autólogos.

Desgraciadamente, no disponemos de ninguna tecnología para la valoración directa de estas células denominadas Stem Cell y debemos recurrir a procedimientos de tipo indirecto. Uno de los procedimientos más difundidos es el estudio de los progenitores expresables en cultivo semisólido dada su situación en la vecindad de las Stem Cells dentro de la jerarquía celular que conforma la hemopoyesis.

En los últimos años, se ha evidenciado que las Stem Cells expresan en su superficie el antígeno CD34; desgraciadamente el resto de progenitores ya comprometidos en cada uno de las diferentes líneas celulares también lo expresan.

Aunque la determinación de las células CD34+ tiene unas características de rapidez y repetitividad que los cultivos celulares se hallan lejos de ofrecer, éstos últimos representan un análisis de las potencialidades celulares. Probablemente el mejor control es el realizado de forma dual mediante la determinación de las células CD34+ junto a un cultivo que analice la funcionalidad de los elementos más inmaduros de la hemopoyesis.

III - PROJECTES QUE INTEGRAN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ/ PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

III.1 -UTILITAT DELS CULTIUS CEL.LULARS "IN VITRO" COM A FACTOR PRONÓSTIC I EVOLUTIU DE DIFERENTS ENTITATS

- 1) Utilitat dels cultius de progenitors granulopoètics macrofàgics (CFU-GM), al diagnòstic i en diferents moments evolutius, en les leucèmies agudes.

- 2) Utilitat dels cultius de progenitors granulopoètics macrofàgics (CFU-GM) en aspectes diagnòstics i pronòstics de les síndromes mielodisplàstiques.
- 3) Utilitat dels cultius cel·lulars "in vitro" i dels cocultius en la valoració de les citopènies perifèriques.

III.1 - Utilidad de los cultivos celulares "In Vitro" como factor pronóstico y evolutivo de diferentes entidades.

- 1) Utilidad de los cultivos de progenitores granulo- macrofágicos (CFU-GM), al diagnóstico y en diferentes momentos evolutivos, en las leucémias agudas.
- 2) Utilidad de los cultivos de progenitores granulo- macrofágicos (CFU-GM) en aspectos diagnósticos y pronósticos de los síndromes mielodisplásticos.
- 3) Utilidad de los cultivos celulares "in vitro" y los cocultivos en la valoración de citopénias periféricas.

III.2 - APLICACIÓ DELS CULTIUS CEL·LULARS "IN VITRO" DE LES DIFERENTS FONTS CEL·LULARS PER TRASPLANTAMENT HEMOPOÈTIC

- 1) Cultiu de progenitors granulopoètics macrofàgics (CFU-GM) en el control "in vitro" de mèdules òssies per trasplantament autòleg.
- 2) Cultiu a llarg termini (LTBMC) en el control biològic de les diferents manipulacions en el trasplantament de mèdulla òssia.
- 3) Correlació entre dues formes de valoració indirecta de les Stem Cells en l'auto-trasplantament de progenitors de sang perifèrica: el cultiu de progenitors granulo-macrofàgics (CFU-GM) i la quantificació d'elements CD34+.

III.2 - Aplicación de los Cultivos Celulares "In Vitro" de las diversas fuentes celulares para Trasplante Hematopoyético.

- 1) Cultivo de progenitores granulopoyéticos macrofágicos (CFU-GM) en el control "in vitro" de médulas óseas para autotrasplante.
- 2) Cultivo a largo plazo (LTBMC) en el control biológico de las diferentes manipulaciones en el trasplante de médula ósea.
- 3) Correlación entre dos formas de valoración indirecta de las Stem Cells en el auto-trasplante de progenitores de sangre periférica: cultivo de progenitores granulo-macrofágicos (CFU-GM) y cuantificación de elementos CD34+.

IV - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

FIS 91/0302. Trasplante de médula ósea: Interés del cultivo a largo plazo (LTBMC) en el control biológico de las diferentes manipulaciones previas a la infusión.

Investigador principal: *R. Ayats*.

Importe 4.725.000 ptas. 3 años.

FIS 92/0690. Estudio de la reserva de médula ósea granulopoyética en tumores sólidos con granulocitos marcados con anticuerpo monoclonal antigranulocito TC 99M.

Investigador principal: *JR Germá.*

Importe 3.000.000 ptas. 2 años.

FIS 94/0836. Enfermedad mínima residual (EMR) en el post-trasplante alogénico de médula ósea (TMO) en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC): Detección del ARN quimérico (BCR-ABL) en largos supervivientes sin recaída clínica.

Investigador principal: *S.Brunet.*

Importe 3.389.000 ptas. 2 años.

V - TESIS DOCTORALS / TESIS DOCTORALES

Cultivo hemopoyético a largo plazo y autotrasplante de médula ósea.

Rosa Gilabert Vall

Director: Ramon Ayats

Calificación: Apte "Cum Laude". 1992.

Cultivos progenitores granulopoyético-macrofágicos y su aplicación en el trasplante de médula ósea.

Pilar Sardà Vidal

Director: Nuria Pujol-Moix

Calificación Apte "Cum Laude". 1992.

VI - CONFERENCIES, PONENCIES I COMUNICACIONS A CONGRESSOS / CONFERENCIAS, PONENCIAS Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

"Sixteenth Annual Meeting of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation", The Hague (The Netherlands), May 6-9 1990.

Punti C, Amill B, Tugues D, Gilabert R, Bigas A, Ayats R, Sierra J, Badell I, Grañena A, Domingo A, Ortega J, Valls A, Garcia J. Bone marrow transplantation with monoclonal antibodies (MnAbs) and complement: Biological and clinical features. Bone Marrow Transpl 1990, 5,(2) 96a

Canals C, Marti JM, Martinez E, Sierra J, Gilabert R, Punti C, Brunet S, Torras A, Ayats R, Valls A, Grañena A, Garcia J. Hematological recovery after autologous bone marrow transplantation (ABMT) in acute leukemia (AL): Possible prognostic factors. Bone Marrow Transpl 1990, 5 (2) 100a.

Domingo-Albos A, Brunet S, Petit J, Puig J, Ayats R, Garcia J, Soler J, Mateo J, Baiget M, Muñiz E. Successfull allogeneic bone marrow transplant for treatment of an evolutive form of Waldenstrom's macroglobulinemia. Bone Marrow Transpl 1990, 5 (2), 107a.

I Reunión Nacional de Hematología y Oncología Pediátrica, Santiago de Compostela, 7-8 Junio 1990.

Badell I, Torras A, Pardo N, Salmeron M, Araujo E, Daniel M, Ayats R, Soler J, Punti C, Garcia J, Madoz P, Cardona D, Cubells J. Autotrasplante de médula ósea en leucemia aguda: Presentación de 20 pacientes pediátricos.

Pardo N, Badell I, Carreras G, Torras A, Daniel M, Garcia J, Ayats R, Cubells J. Resultados del autotrasplante de médula ósea en tumores sólidos en la infancia.

5th Annual Symposium on Autologous Bone Marrow Transplantation , OMAHA, Nebraska, August 22-25, 1990.

Tugues D, Gilibert R, Punti C, Ayats R, Garcia J. In vitro cell proliferation studies on ASTA-Z 7654 (AZ) treated bone marrow (BM).

Punti C, Gilibert R, Amill B, Tugues D, Postius P, Ayats R, Sierra J, Torras A, Grañena A, Brunet S, Ortega J, Valls A, Garcia J. Bone Marrow purging and transplantation in acute lymphoblastic leukemia: Biological and clinical features.

Martinez E, Vidal P, Gilibert R, Amill B, Ayats R, Sierra J, Brunet S, Pardo N, Garcia J. Bone marrow separation with the Fenwald CS3000 machine.

19th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology, SEATTLE (Washington), August 26-30, 1990.

Gilibert R, Ayats R, Punti C, Martinez E, Postius P, Sardà P, Garcia J, Rutllant M. LL. Autologous bone marrow transplantation: Interest of long term bone marrow cultures (LTBMC) in assessing grafting ability. *Exp Hematol* 1990, 16, 6, 669a.

XXXII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Madrid 25-27 Octubre 1990.

Gilibert R, Punti C, Martinez E, Sardà P, Garcia J, Ayats R. Influencia de las diferentes manipulaciones de la médula ósea en el desarrollo de cultivos tipo Dexter (LTBMC). *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 75a.

Tugues D, Gilibert R, Punti C, Ayats R, Garcia J. Efecto citotóxico del ASTA-Z 7654 (AZ) sobre la proliferación de los precursores hemopoyéticos. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 77a.

Domingo-Albos A, Puig J, Brunet S, Garcia J, Ayats R, Pardo N, Soler J, Muñoz E, Badell I. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin resistente o en recaída con dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de médula ósea. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 93a.

Canals C, Marti JM, Martinez E, Sierra J, Gilibert R, Punti C, Brunet S, Badell I, Ayats R, Valls A, Grañena A, Garcia J. Factores predictivos de la recuperación hematológica en pacientes con leucemia aguda sometidos a ATMO. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 95a.

Domingo-Albos A, Brunet S, Petit J, Puig J, Ayats R, Garcia J, Mateo J, Baiget M, Muñiz E. Trasplante alogénico de médula ósea en un caso evolutivo de macroglobulinemia de Waldenström. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 106a.

Brunet S, Domingo-Albós A, Aventin A, Del Rio E, Sierra J, Muñiz E, Soler J, Ayats R, Baiget M. Detección de quimeras mixtas (QM) en el post-trasplante alogénico de médula ósea (TMO): Estudios moleculares a los +90 y +180 días. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 107a.

Gilabert R, Brunet S, Badell I, Pardo N, Sardà P, Torras A, Ayats R. Cultivo a largo plazo de médula ósea (LTBMC) como factor pronóstico de implante enautotrasplante. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 108a.

Punti C, Amill B, Postius P, Picon M, Gilabert R, Tugues D, Badell I, Grañena A, Ortega JJ, Ayats R, Garcia J. Tratamiento deplectivo de la médula ósea mediante técnicas inmunomagnéticas. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 110a.

Martinez E, Vidal P, Gilabert R, Amill B, Ayats R, Sierra J, Brunet S, Pardo N, Garcia J. Fraccionamiento de médula ósea mediante el separador celular CS3000 (Fenwall): Posibilidad de reducción automática del volumen final. *Sangre* 1990, 35, suppl 2, 155a.

XXXIII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Palma de Mallorca, 7-9 Noviembre 1991.

Brunet S, Sureda A, Badell I, Torras A, Souto JC, Solis J, Ayats R, Muñiz E, Pera J, Aventin A, Cubells J, Domingo-Albos A. Trasplante alogénico de médula ósea en leucemia aguda en remisión completa: Presentación de 49 pacientes.

Domingo-Albos A, Brunet S, Pardo N, Ayats R, Soler J, Madoz P, Garcia J, Sureda A, Remacha A, Nomdedeu J. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin con dosis elevadas de quimio-radioterapia y autotrasplante de médula ósea.

Domingo-Albos A, Brunet S, Ayats R, Soler J, Mateo J. Tratamiento del "Smoldering" mieloma y del mieloma múltiple en estadio inicial con Interferon-Alfa recombinante.

Meeting del European Stem Cell Club. Copenhagen (Dinamarca) Abril 1992.

Gilabert R, Sardà P, Souto JC, Badell I, Ayats R. Long term bone marrow culture as a control of in vitro treatment in autologous bone marrow transplantation.

Curso teórico práctico de Hematología Experimental organizado por el CIEMAT Madrid Mayo 1992

Ayats R, Gilabert R, Sardà P, Souto JC, Badell I. Interés del cultivo a largo plazo en autotrasplantes de médula ósea.

XXIst Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology, Providence (Rhode Island) USA. July 26-30 1992.

Gilabert R, Sardà P, Souto JC, Badell I, Ayats R. Long term bone marrow culture (LTBMC) as a prognostic factor of grafting ability in autologous bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1992, 20, 6, 712a.

XXXIV Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Sevilla 4-6 Noviembre 1992.

Canals C, Picón M, Punti C, Amill B, Tugués D, Sardà P, Ayats R, Carreras E, Sierra J, Grañena A, Rozman C, Garcia J. Depleción de linfocitos T de médula ósea mediante incubación con anticuerpos monoclonales y complemento. *Sangre* 1992, 37, supl 4, p47a.

Montagud M, Rubiol E, Soto R, Ayats R, Estivill C, Martino R, Altes A, Rutllant M, Soler J. Estudio inmunofenotípico de linfocitosis de células granuladas CD3-. *Sangre* 1992, 37, supl 4, 94a.

Altés A, Sureda A, Martino R, Brunet S, Montagud M, Ayats R, López-Lopez JJ, Domingo-Albós A. Utilización del factor estimulante de colonias granulocíticas en autotrasplante de médula ósea en enfermedad de Hodgkin y tumores sólidos. *Sangre* 1992, 37, supl 4, p110a.

19th Annual Meeting of the European Bone Marrow Transplantation. Garmisch-Partenkirchen, Germany. Enero 17-21 1993.

Altes A, Martino R, Sureda A, Brunet S, Mateu R, Ayats R, Lopez-lopez JJ, Domingo-Albós A. Use of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and solid tumours.

Conferència "Sessions clínico-científiques de l'Institut Oncològic. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona. Febrer 1993.

Ayats R. Interès dels cultius cel.lulars en l'autotransplantament de moll d'os.

XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Pamplona 29-31 Octubre de 1993.

Badell I, Argilés B, Rosell R, Pardo N, Vela E, Illa J, Garcia J, Canals C, Ayats R, Cubells J, Domingo-Albós A. Tratamiento de acondicionamiento con Busulfan + Melfalan en el autotrasplante de médula ósea en la leucemia aguda mieloblástica en el niño. *Sangre* 1993, 38 suppl 4, p121a.

Altés A, Sureda A, Martino R, Brunet S, Ayats R, Domingo-Albós A. rhG-CSF en el trasplante autólogo de médula ósea en linfomas y tumores sólidos. *Sangre* 1993, 38 suppl 4, p121a.

VII - PUBLICACIONS / PUBLICACIONES

Garcia Lopez J, Ayats Aubert R, Punti Llopart C.

Eliminación "ex vivo" de las células tumorales de la médula ósea para su utilización en autotrasplante. En Gardella S Ed: **Monografías clínicas en Oncología "Autotrasplante de médula ósea"**. Doyma 1990, pag 37-52.

Domingo-Albós A, Garcia J, Puig J, Brunet S, Ayats R, Pardo N, Soler J, Muñoz E, Badell I. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin resistente o en recaída con dosis altas de quimioterapia seguido de trasplante autólogo de médula ósea. **Med Clin (Barc)** 1990; 94: 321-324

Ayats R, Mateo J, Bordes R, Curell R, Soler J, Pujol-Moix N. Interés de los estudios medulares en la etapa post-trasplante. **Biol Clin Hematol**, 1990, 12, 3, 89-98.

Rousaud F, Solá R, Oliver A, Ayats R, Del Rio G. Recaída de leishmaniasis visceral (LV) tras terapia inmunosupresora antirrechazo en un paciente trasplantado de riñón. Buena evolución a largo plazo. **Nefrología**, 1991, XI, 1, 72-74.

Ayats R, Sardà P, Gilabert R, Garcia J, Ramon I, Martinez E, Rutllant MLL. Cultivo de progenitores hemopoéticos en autotrasplante de médula ósea. **Oncología** 1991, 14, 78-88.

Ayats R, Gilabert R, Sardà P, Souto JC, Badell I. Interés del cultivo a largo plazo en autotrasplantes de médula ósea. En: **Hematología Experimental**. CIEMAT Ed. ISBN 84-7834,1992, p 18.1 - 18.12.

Sureda A, Brunet S, Lopez JJ, Pardo N, Soler J, Garcia J, Madoz P, Ayats R, Mateo J, Domingo-Albós A. High-dose chemotherapy with bone marrow rescue for treatment of Hodgkin's disease. **Leukemia and Lymphoma** 1992, 7, 29-31.

Canals C, Marti JM, Martinez E, Sierra J, Punti C, Grañena A, Domingo A, Cubells J, Brunet S, Badell I, Ayats R, Valls A, Garcia J. Hematological recovery after autologous bone marrow transplantation in acute leukemia: Predictive factors. **J Hematotherapy** 1993; 3, 75-85.

Gilabert R, Ayats R. Effects of ASTA-Z on the hemopoietic and microenvironmental elements in human long term bone marrow culture and hematological recovery after autologous transplantation. **Med. Sci. Res** 1993, 21: 599-601.

Gilabert R, Ayats R. Cultivo de médula ósea a largo término: Una metodología útil para el estudio de las células hemopoéticas más inmaduras. **Biol Clin Hematol** 1993, 15; 69-76.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN ERITROPOESI I FACTORS DE MADURACIÓ / LINEA DE INVESTIGACION EN ERITROPOYESIS Y FACTORES DE MADURACION

Grup d'estudi de la fisiologia de l'esport de l'HSCSP
Grupo de estudio de la fisiología del deporte del HSCSP

I - PERSONAL

Responsable de Línia / Responsable de Línea

Angel F. Remacha Sevilla

Doctor en Medicina i Cirurgia

Especialista en Hematología i Hemoteràpia

Adjunt U.Hematología Biológica.

Becaris / Becarios

Fátima García-Die Sánchez-Guardamino

Llicenciada en Biología.

Col.laboradors Tècnics d'Investigació / Colaboradores Técnicos de Investigación

Mercedes Parellada Montoro (Tèc. Laboratori)

M^a. Jesús Barceló Rubira (ATS, Tèc. Laboratori)

II - INTRODUCCIO

L'estudi de l'eritropoesi és una de les àrees que més s'ha desenvolupat dintre de l'hemopoesi. L'incorporació de l'eritropoetina, del seu receptor, dels reticulocits i de les seves diferents fraccions, així com del receptor de la transferrina i els cultius dels precursors eritroides han proporcionat un ampli ventall de proves per avaluar l'eritropoesi.

Tots aquests estudis troben la seva aplicació en el camp de l'oncohematologia i en el coneixement de l'hemopoesi. També ha contribuït a l'aparició de nous fàrmacs com l'eritropoetina.

L'estudi dels factors de maduració és una àrea important i amplia d'investigació, el nostre equip s'ha interessat per

II - INTRODUCCION

El conocimiento de la eritropoyesis es uno de los aspectos de la hematología que más ha evolucionado en los últimos años con la aparición de nuevos parámetros de estudio como son la eritropoyetina, los cultivos de precursores eritroides, la automatización de reticulocitos y el estudio de sus fracciones madurativas, el receptor de la transferrina, el receptor de la eritropoyetina, etc. Todo ello se enmarca dentro del estudio de la hemopoyesis, de gran importancia para el conocimiento de la patología hematológica y en especial del trasplante de médula ósea y la utilización de nuevos fármacos, como la eritropoyetina.

Una parte del estudio de la patología eritroide es el estudio del metabolismo de los factores de maduración la vitamina

l'estudi de la patologia de la vitamina B12 en el SIDA, degut a que en aquests moments és la causa més freqüent d'hipovitaminèmia B12.

El grup d'estudi de la fisiologia de l'esport, que va ésser creat al nostre hospital, integrant grups de diferents serveis. Hem estat especialment interessats en els canvis que acontèixen durant una competició de llarga distància en atletes.

B12 y el ácido fólico, dentro de este amplio campo de estudio nuestro grupo se ha centrado en el estudio de dichos factores y sus proteínas transportadoras; con especial atención a los cambios observados en el SIDA, uno de los campos con varias incógnitas ya que existen evidencias de una cierta conexión entre la anemia y neuropatía de estos pacientes y el metabolismo de la vitamina B12.

Por último, se colabora con el grupo de estudio de la fisiología del deporte de nuestro hospital, con especial atención a los importantes cambios hematológicos que experimentan los atletas.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ / PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Estudi de l'activitat estimulante eritropoètica o eritropoetina en la patologia eritroide.

Estudio de la actividad estimulante eritropoyética o eritropoyetina en la patología eritroide.

Estudi de la patologia eritroide i de la eritropoetina en l'artritis reumatoide.

Estudio de la patología eritroide y la eritropoyetina en la artritis reumatoide.

Valoració de la patologia eritroide en els corredors de llargues distàncies.

Valoración de la patología eritroide en los corredores de largas distancias.

Adaptació bioquímica i hematològica a l'esforç màxim en corredors de llargues distàncies.

Adaptación bioquímica y hematológica al esfuerzo máximo en corredores de largas distancias.

Alteracions dels factors de maduració en malalts HIV (+)

Alteraciones de los factores de maduración en pacientes HIV(+)"

IV - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

FIS. Alteraciones de la vitamina B12 y del Hierro en los pacientes HIV positivos 1989-90 Y 90-91.

Inv. pral: *Angel F. Remacha*

3.070.000.-. (1989-1990 y 1990-1991).

Secretaria General de l'Esport de la Generalitat de Catalunya. Valoració de la patologia eritroide en els corredors de llargues distàncies. 1.800.000.- . (1990-1991).

Secretaria General de l'Esport de la Generalitat de Catalunya. Adaptació bioquímica i hematològica a l'esforç màxim en corredors de llargues distàncies. 1.705.000.-. (1993-1994).

Varias colaboraciones de investigación con la industria (**Menarini, Braunn, PENZA, Abbott**), realizadas a través de la FISP. (1990-1993).

V - CONFERENCIES, PONENCIES I COMUNICACIONS A CONGRESSOS / CONFERENCIAS, PONENCIAS Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

Riera A, Remacha A, Cadafalch J, Gimferrer E. Hypovitaminemia B-12 in HIV infected patients. **6th International conference on AIDS.** San Francisco, June 1990.

Gimferrer E, Ubeda E, Martin S, Remacha AF, Bou F, Sanz M. Clinical experiences with low dose "Iron tolerance test". **European Iron Club Meeting.** Oporto, Sept. 1990.

Remacha A, Pastor M, Oliver A, Tibau N, Parramón A, Barceló MJ, Ubeda J, Gimferrer E. Cambios en los niveles de Eritropoyetina sérica en pacientes en tratamiento con Eritropoyetina recombinante (Epo r-hu). **XXXII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Madrid, Oct. 1990.

Parra J, Remacha A, García A, Martí P, Durán-Sánchez P, Esteban-Altirriba J. La eritropoyetina en gestaciones normales entre las 20 y 25 semanas. **XII Reunión Nacional de Medicina Perinatal.** Valencia, Nov. 1990.

Riera A, Cadafalch J, Remacha A, Gimferrer E. Vitamin B12 Ileal malabsorption in HIV-Infected patients. **XX International Congress of Internal Medicine.** Stockhlm, June 1990.

Gimferrer E, Riera A, Ubeda J, Remacha A, Fernández N, Marigo GHJ, Royo MT. Non-transferrin plasma iron (NTPI) in hospital clinical practice. **10th International Conference on Iron and Iron Proteins.** Oxford, July 1991.

Riera A, Gimferrer E, Ubeda J, Cadafalch J, Remacha AF, Martin S, Fernández N, Marigo GJ, Royo MT. Iron metabolism in HIV/AIDS males. **10th International Conference on Iron and Iron Proteins.** Oxford, July 1991.

Remacha A, Riera A, Cadafalch J, Barceló MJ, García-Dié F, Ubeda J, Gimferrer J. La patología de la vitamina B-12 en pacientes HIV positivos. **I Congreso Nacional sobre el SIDA.** Madrid, Marzo 1991.

Remacha A, Riera A, Cadafalch J, Barceló MJ, García-Dié F, Ubeda J, Gimferrer J. Los factores de maduración en pacientes HIV positivos. **I Congreso Nacional sobre el SIDA.** Madrid, Marzo 1991.

Riera A, Gimferrer E, Cadafalch J, Remacha A, Ubeda J, Martín S. Estudio del patrón férrico en pacientes HIV positivos. **I Congreso Nacional sobre el SIDA**. Madrid, Marzo 1991.

Remacha A, Rodríguez A, Gimferrer E, Geli C, Díaz C. Peripheral erythroid abnormalities in Rheumatoid arthritis. **XIIth European Congress of Rheumatology**. Budapest, June-July 1991.

Badía R, Remacha A, de la Torre R, Segura J. Erythropoietin detection in biological fluids. **2nd IOC World Congress on Sport Sciences**. Barcelona, October 1991.

Remacha A, Ordoñez J, García-Die F, Ubeda J, Serra R, Estruch A. Erythropoietin and hematological changes during a long-distance race. **2nd IOC World Congress on Sport Sciences**. Barcelona, October 1991.

Domingo-Albós A, Brunet S, Pardo N, Ayats R, Soler J, Madoz P, García J, Sureda A, Remacha A, Nomdedeu J. Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin con dosis elevadas de quimio-radioterapia y autotransplante de médula ósea. **XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia**. Palma, Nov. 1991.

Remacha A, Ordoñez J, Gimferrer E, Estruch A, García-Die F, Barceló MJ. La Eritropoyetina (Epo) en corredores de largas distancias. **XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia**. Palma, Nov. 1991.

Remacha A, Ordoñez J, Gimferrer E, Estruch A, García-Die F, Barceló MJ. Cambios en la Eritropoyetina y en los parámetros hematológicos durante una carrera de larga distancia. **XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia**. Palma, Nov. 1991.

Remacha A, Parra J, Salamero F, Barceló MJ, García-Die F, Parellada M, Gimferrer E. La Eritropoyetina entre las 20 y 25 semanas de la gestación normal. **XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia**. Palma, Nov. 1991.

Remacha A, Rodríguez A, García-Die F, Barceló MJ, Gimferrer E. La Eritropoyetina en la anemia de tipo crónico de la artritis reumatoide. **XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia**. Palma, Nov. 1991.

Remacha A, Badía R, Segura J, Gimferrer E, García-Die F, Barceló MJ. Comparación de 4 métodos comerciales para la determinación de la Eritropoyetina. **XXXIII Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia**. Palma, Nov. 1991.

Capdevila E, Parra J, Salamero F, Port A, Esteban C, Remacha A, Oriol P. La Eritropoyetina (Epo) en la isoimmunización fetal grave. **V Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal**. Marbella, Jun. 1992.

Esteba C, Parra J, Salamero F, Martí A, Malveyh M, Remacha A, Esteban-Altirriba J. Cambios en el equilibrio ácido-básico, lactato y Eritropoyetina en vena umbilical pre y postcesárea electiva. **V Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal**. Marbella, Jun 1992.

Remacha A, Barceló MJ, García-Dié F, Parellada M, Gimferrer E. Valoración de las proteínas transportadoras (PT) de la vitamina B-12 mediante cromatografía de columna en Sephadex G-200. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Nov. 1992.

García-Dié F, Remacha A, Cadafalch J, Barceló MJ, Gimferrer E. Efecto de la Azidotimidina (AZT) sobre el test de síntesis de timidina (TST) (d-Uridna Suppression test). **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Nov. 1992.

García-Dié F, Remacha A, Barceló MJ, Parellada M, Gimferrer E. Automatización de la determinación de la Hb F. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Nov. 1992.

Oliver A, Martínez E, Martínez J, Montserrat I, Remacha A. Tratamiento combinado con Eritropoyetina (Epo) y "mini"-sangrías de la sobrecarga férrica en hemodiálisis (HD). **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Nov. 1992.

Remacha A, Brunet S, Puig J, Domingo A, Gimferrer E. Tratamiento con Eritropoyetina de los síndromes mielodisplásicos. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Nov. 1992.

Remacha A, Parra J, Salamero F, Barceló MJ, García-Dié F, Gimferrer E. Utilidad de la Eritropoyetina en la patología fetal. **XXXIV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Nov. 1992.

Remacha AF, Sureda A, Sola C, Amill B, García J. Analysis of reticulocyte subpopulations to monitor peripheral blood Stem Cell collection. **22nd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology.** Rotterdam, August 1993.

García-Dié F, Remacha AF, Cadafalch J, Barceló MJ, Parellada M. El test de síntesis de timidina (d-Uridine suppression test) en pacientes HIV-1 positivos. **XXXV Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona, Oct. 1993.

Martino R, Oliver A, Ballarín JA, Mateu R, Remacha A. Policitemia postransplante renal: implicación patogénica de los riñones nativos. **XXXV Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona, Oct. 1993.

Aulesa C, Jou JM, Olaso E, Montero J, Remacha AF, Yoldi F, Espigado I. El recuento de los reticulocitos y sus fracciones como expresión precoz de la recuperación medular. Comunicación al simposio: Avances en patología Eritrocitaria. **XXXV Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona, Oct. 1993.

Conferencias / Conferencias

Participación en el curso de formación continuada para postgraduados que organiza la Academia de Ciencias Médicas de Barcelona. Sección de Hematología. 1990.

Participación en la Jornada sobre Avance en Eritropatología que organiza la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia de la Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. 1990.

Participación en la Jornada sobre Avances en Reumatología que organiza la Societat Catalana de Reumatologia de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. 1990.

Moderador de la mesa "Anaemia and arthritis" durante el XIIth European Congress of Rheumatology". Budapest, July 1991.

Participación en el curso sobre Avances en Hormonología de la Societat Catalana d'Hormonologia de l'Academia de ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Barcelona, Mayo 1991.

Participación en la Jornada de Factores de Crecimiento Hematopoyéticos organizada por la Sociedad Vasca de Farmàcia Hospitalaria. San Sebastián, Nov. 1991.

Participación en la jornada "Factores estimulantes de colonia: Estado actual". Santiago de Compostela, Abril 1993.

Participación en las "Sessions d'Actualització en Medicina de L'Esport" organizadas por el Servei de Docència e Investigació. Secció de Medicina de l'Esport. Secretaria General de l'Esport de la Generalitat de Catalunya. Mayo 1993.

Participación en la jornada de la Societat Catalana de Reumatologia. Abril 1993.

Participación en la jornada de la Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia. Marzo 1993.

Participación en el Workshop sobre "Intra - and extracellular signalling in Hematopoiesis". Madrid, Mayo 1993.

Asistencia al 22nd Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. Rotterdam, August 1993.

Participación en la mesa redonda "Alteraciones hematológicas en la artritis reumatoide". IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Reumatología. Marbella, Nov.1993.

Profesor del curso de doctorado de la UAB "Bioquímica del ejercicio físico". Programa de doctorado de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Director Dr.J. Ordoñez Llanos. Durante los cursos 1991-92 y 1993-94.

Profesor del curso de doctorado de la UAB "Medicina del ejercicio físico". Director P.Casan. Curso 1993-94.

VI - PUBLICACIONS / PUBLICACIONES

Remacha A, Barceló MJ, Pastor M, Gimferrer E. The deoxyuridine suppression test in peripheral stimulated lymphocytes. **Eur J Hematol** 1990; 44:196-200.

Riera A, Cadafalch J, Remacha A, Gimferrer E. Vitamin B-12 ileal malabsorption in HIV-infected patients. **J Int Med** 1990; 228 (Suppl. 733):57.

Prevalence of folate deficiency in beta and delta-beta heterozygous thalassemia. **Haematologica** 1990; 75:585-586.

Remacha A, Riera A, Cadafalch J, Gimferrer E. Vitamin B-12 abnormalities in HIV infected patients. **Eur J Hematol** 1991; 47:60-64.

Remacha A. La Eritropoyetina. Presente y futuro. **Biol Clin Hematol** 1990; 12:35-36.

Remacha A, Barceló MJ, Gimferrer E. Valoración de la actividad estimulante eritropoyética o Eritropoyetina en las anemias. **Biol Clin Hematol** 1990; 12:99-105.

Remacha A, Barceló MJ, García-Díe F, Pastor M, Oliver A, Gimferrer E. La actividad estimulante eritropoyética o Eritropoyetina en las policitemias. **Biol Clin Hematol** 1990; 12:127-134.

Ortuño F, Remacha A, Soler J, Gimferrer E. Alteraciones del metabolismo del ácido fólico en las Beta y delta-beta talasemias heterocigotas. **Biol Clin Hematol** 1991; 13:33-36.

Remacha A, Oliver A, Calero F, et al. Influencia de la insuficiencia renal crónica y de su tratamiento en la eritropoyetina sérica. **Med Clínica** 1992;99:125-127.

Remacha A, Sambeat MA, Barceló MJ, Monés J, García-Díe F, Gimferrer E. Congenital Intrinsic Factor deficiency in a spanish patient. **Ann Hematol** 1992; 64:202-204.

Anemias perniciosas de presentación sutil o atípica. **Sangre** 1992; 37:109-114.

Remacha A. Alteraciones eritroides en corredores de largas distancias. **Apunts** 1992; 113:191-198.

Remacha A, Rodríguez de la Serna A, García-Díe F, Geli C, Díaz C, Gimferrer E. Erythroid abnormalities in Rheumatoid Arthritis: The role of Erythropoietin. **J Rheumatol** 1992; 19:1687-1691.

Remacha A. Fisiología de la eritropoyetina: papel en la eritropoyesis. **Biol Clin Hematol** 1992; 14:1-16.

Estruch J, Domingo A, Gardella S, Remacha A, Ribera JM. Empleo de la eritropoyetina humana recombinante en pacientes con síndromes mielodisplásicos: propuesta de protocolo terapéutico. **Biol Clin Hematol** 1992; 14:17-24.

Gimferrer E, Riera A, Remacha A, Ubeda J. Hierro plasmático no transferrínico en la cirrosis hemática y en condiciones clínicas distintas a la sobrecarga de hierro idiopática o secundaria. **Biol Clin Hematol** 1992; 14:25-28.

Remacha A. Hematología y deporte. **Biol Clin Hematol** 1992; 14:147.

Remacha A. Cambios de la serie eritroide inducidos por el ejercicio. **Biol Clin Hematol** 1992; 14:169-176.

Martínez E, Remacha A, Roca-Cusachs A. Acute exacerbation of folate-dependent chronic megaloblastosis. **Biol Clin Hematol** 1992; 14:229-232.

Remacha A. Utilidad clínica de los métodos de determinación de la eritropoyetina. En: Fernández Rodríguez AM. **Eritropoyetina y anemia**. Boehringer Mannheim S.A. eds, Barcelona 1992; pp:37-55.

Remacha A. la Eritropoyetina en las anemias de tipo crónico. En: Fernández Rodríguez AM. **Eritropoyetina y anemia**. Boehringer Mannheim S.A., eds., Barcelona 1992; pp:207-215.

Remacha A, Rodríguez de la Serna A, Geli C, Díaz C, Gimferrer E. Role of the Erythropoietin in the Anemia of Chronic Disorders. **J Rheumatol** 1993; 20:402.

Remacha AF, Montagud M, Cadafalch J, Riera A, Martino R, Gimferrer E. Vitamin B12 transport proteins in patients with HIV-1 infection and AIDS. **Haematologica** 1993; 78:84-88.

Remacha AF, Sureda A, Sola C, Amill B, García J. Analysis of reticulocyte subpopulations to monitor peripheral blood Stem Cell collection. **Exp Hematol** 1993; 21:1059.

Remacha AF, Ordoñez J, García-Dié F, Estruch A, Gimferrer E. Cambios hematológicos inducidos por el ejercicio durante una carrera de largas distancias. **Sangre** 1993; 38:443-447.

Remacha AF, Ordoñez J, Barceló MJ, García-Dié F, Estruch A, Gimferrer E. Alteraciones eritroides en corredores de largas distancias. **Biol Clin Hematol** 1993; 15:193-197.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN CITOGENÈTICA DE LES HEMOPATIES MALIGNES / LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN CITOGENÉTICA DE LAS HEMOPATIAS MALIGNAS

I - PERSONAL

Responsable de la línia / Responsable de la línea

Dra. Anna Aventín. Doctor en Medicina.

Especialista en Hematologia.

Adjunt d'Hematologia

Becaris / Becarios

Pedro de Atauri.

Llt. en Biologia.

Becari FISP 1992.

Gregorio Martín-Henao.

Metge especialista en Hematología.

Becari FIS 1993.

Col.laboradors Tècnics / Colaboradores Técnicos

Elisabeth Moltó.

Tènic d'Anàlisis Clínics.

Tènic-Staff de Citogenètica.

Ruth Forner.

Tènic d'Anàlisis Clínics.

Tènic-Becari de Citogenètica.

Col.laboradors externs / Colaboradores externos

Cristina Mecucci, PhD.

Research Assistant

University of Perugia (Italy)

Col.laboradors Honoraris / Colaboradores Honorarios

Montserrat Espadaler.

Lda. en Biologia.

Col.laboradora 1992-1994

II - INTERÉS MÈDIC I SOCIAL DE LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

Les anomalies citogenètiques s'associen de manera característica o específica a determinades hemopaties malignes. Això ha demostrat ésser de gran importància clínica, tant a nivell de diagnòstic com de classificació i pronòstic d'aquestes malalties. La detecció de les aberracions cromosòmiques, permet la localització i l'estudi de gens-oncògens que contribueixen a descobrir els mecanismes patogènics de les neoplasies.

II - INTERÉS MÉDICO-SOCIAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Las anomalías citogenéticas se asocian de manera característica o específica a determinadas hemopatías malignas. Ello ha demostrado ser de gran importancia clínica a nivel del diagnóstico-clasificación y pronóstico de estas entidades. La identificación de estas aberraciones cromosómicas permite la localización y el estudio de genes-oncogenes que contribuyen a descubrir los mecanismos patogénicos de las neoplasias.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ / PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Caracterització citogenètica de les hemopaties malignes / Caracterización citogenética de las hemopatías malignas

- Contribución de los hallazgos citogenéticos en el diagnóstico y clasificación de las leucemias agudas
- Identificación de progenitores hemopoyéticos Ph+ y Ph- en pacientes con leucemia mieloide crónica
- Estudio citogenético de leucemias agudas congénitas

Citogenètica molecular mitjançant la hibridització "in situ" no radioactiva en les hemopaties malignes / Citogenética molecular mediante hibridación "in situ" no radioactiva en hemopatías malignas

- Identificación de anomalías cromosómicas numéricas en células en interfase
- Identificación de anomalías cromosómicas estructurales en células en metafase
- Detección de la t(15;17) en células en interfase de pacientes con leucemia aguda promielocítica
- Detección de la t(9;22) en células en interfase de pacientes con leucemia mieloide crónica

IV - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

CIRIT 1991. Adjudicación de técnicos especialistas. 420.000' - pts.

1 año

FIS 1992. Desarrollo y Aplicación de la técnica de hibridación in situ no radioactiva al estudio citogenético de las hemopatías malignas.

Responsable: *Dra. Anna Aventín*. Dotación: 1.300.000' - pts. 1 año.

EUROPEAN COMMUNITIES-BIOMEDI. A study on epidemiological and cytogenetic aspects of congenital leukemias.

Responsable: *Dr. Ludwine Casteleyn*. 384010 ECU. 1994-1996.

V - COMUNICACIONES A CONGRESSOS / COMUNICACIONES A CONGRESOS

López D, Pujol RM, Badell I, Alejo M., Aventín A, Soler J, de Moragas JM. Leucémie monoblastique congénitale et lésions cutanées papulonodulaires autoinvolutives. **Société Française de Dermatologie. Journées Dermatologiques.** Paris. Mars 1990.

Speleman F, Mangelschots K, Verduyssen M, Dal Cin P, Aventín A, Offner F, Laureys G, Leroy J, Van den Berghe H. Analysis of whole-arm translocations in malignant hematologic cells by non-isotopic in situ hybridization. **European Society of Human Genetics.** Corfú, May 1990.

Brunet S, Aventín A, Madoz P, del Río E, Espadaler M, Carreras E, Badell I, Domingo-Albós A, Baiget M. Origen de las recaídas leucémicas post-trasplante alogénico de médula ósea (TMO): Estudio Molecular, Citogenético y del Fenotipo Eritrocitario. **XXXII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Madrid, Octubre 1990.

Brunet S, Domingo-Albós A, Aventín A, del Río E, Sierra J, Muñiz E, Soler, J, Ayats R, Baiget M. Detección de quimeras mixtas (QM) en el post-trasplante alogénico de médula ósea (TMO): Estudios Moleculares a los +90 y +180 días. **XXXII Reunión de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Madrid, Octubre 1990.

Brunet S, Sureda A, Badell I, Torras A, Souto JC, Solís J, Ayats R, Muñiz E, Pera J, Aventín A, Cubells J, Domingo-Albós A. Trasplante alogénico de médula ósea en leucemia aguda en remisión completa: Presentación de 49 pacientes. **XXXIII Reunión de la Asociación de Hematología y Hemoterapia.** Palma de Mallorca, Noviembre 1991.

Soler J, Rubiol E, Brunet S, Vilella R, Martorell J, Aventín A, Viñas O, Soto R, Ortuño F, Guanyabens C. Phenotypic profile of large lymphocyte leukemia. **5th International workshop on CLL.** Sitges (Barcelona), April 1991.

Nomdedéu J, Aventín A, Espadaler M, de Atauri P, Brunet S. Clonal chromosomal abnormalities in two patients with bone marrow hypoplasia. **24th Congress of the International Society of Haematology.** London, August 1992.

De Atauri P, Aventín A, Espadaler M, Moltó E, Pedrosa P, Nomdedéu J. Detección de anomalías cromosómicas numéricas mediante la técnica de la hibridación in situ no radioactiva. **XXXIV Reunión de la Asociación de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Noviembre 1992.

Nomdedéu J, Aventín A, Guanyabens C, Brunet C, Ojeda M, Soler J, Bordes R, Pujol-Moix N. Anomalías citogenéticas típicas, t(8;21)(q22;q22) y t(11;19)(q23;p13), en dos casos de leucemia secundaria. **XXXIV Reunión de la Asociación de Hematología y Hemoterapia.** Sevilla, Noviembre 1992.

Nomdedéu J, Aventín A, Espadaler M, Guanyabens C, Brunet S, Ojeda B, Soler J, Pujol-Moix N. t(8;21) and t(11;19) in secondary leukemia. **European Society of Human Genetics 25th annual meeting.** Barcelona, May 1993.

Espadaler M, Aventín A, Martín-Henao GA, Moltó E, Martínez C, Forner R. Identificación de cromosomas "marker" y translocaciones cromosómicas complejas, mediante hibridación in situ no radioactiva, en hemopatías malignas. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona, Octubre 1993.

Martín-Henao GA, Aventín A, Espadaler M, Moltó E, Martínez C, Forner R. Correlación entre la morfología celular y citogenética mediante hibridación in situ fluorescente en el estudio de hemopatías malignas: Presentación de tres casos. **XXXV Reunión Nacional de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.** Pamplona, Octubre 1993.

VI - PUBLICACIONES / PUBLICACIONES

Aventín A, Mecucci C, Guanyabens C, Brunet S, Soler J, Bordes R, Van den Berghe H. Variant (2;18) translocation in a Burkitt conversion of follicular lymphoma. **Br J Haematol** 1990, 73: 367-369.

Pujol-Moix N, Soler J, Hernandez A, Aventín A. Intranuclear inclusions in Multiple Myeloma. **Am J Hematol** 1990, 35: 290-291.

Aventín A, Brunet S, de Andres L, Bordes R, Moltó E, Domingo A, Pujol-Moix N. Translocation 3;21 in a patient with secondary hematological malignancy. **Cancer Genet Cytogenet** 1990, 50: 227-229.

Meeting report. Morphologic, Immunologic, and cytogenetic classification of the chronic (Mature) and T lymphoid leukemias: Fourth Meeting of the Cooperative Study Group. **Cancer Res** 1990, 50: 2212

Hillion J, Mecucci C, Aventín A, Leroux D, Wkodarska I, Van den Berghe H, Larsen CJ. A variant t(2;18) in follicular lymphoma involves the 5' end of bcl-2 and IgK light chain gene. **Oncogene** 1991, 6: 169-172.

Speleman F, Mangelschots K, Verduyssen M, Dal Cin P, Aventín A, Offner F, Laureys G, Van den Berghe H, Leroy J. Analysis of whole-arm translocations in malignant hematologic cells by non-isotopic in situ hybridization. **Cytogenet Cell Genet** 1991, 56: 14-17.

Ribera JM, Aventín A, Millá F, Las Heras G. Isochromosome 14q in Chronic Myelomonocytic Leukemia. **Cancer Genet Cytogenet** 1991, 52: 139-140.

Brunet S, Aventín A, del Río E, Madoz E, Baiget M. Detección de quimeras mixtas en el post-trasplante alogénico de médula ósea: estudios moleculares a los +90 y +180 días. Valoración preliminar. **Biol Clin Hematol** 1991, 13: 15-22.

Brunet S, Aventín A, Muñiz-Diaz E, del Río E, Baiget M. Origen de las recaídas leucémicas post- trasplante alogénico de médula ósea: estudio molecular, citogenético y del fenotipo eritrocitario. **Biol Clin Hematol** 1991, 13: 115-125.

Aventín A. Isochromosome 11q in acute erythroblastic leukemia. **Leuk Res** 1992, 16:727.

LÍNIA D'INVESTIGACIÓ EN PATOLOGIA PLAQUETÀRIA / LÍNEA DE INVESTIGACIÓN EN PATOLOGÍA PLAQUETARIA

I - PERSONAL

Responsable de la línia / Responsable de la línea

Núria Pujol Moix

Cap Clínic del Servei d'Hematologia

Professora Titular de Medicina de la UAB

Becaris / Becarios

- De la FISP:

Concepció Boqué Genovard. Llicenciada en Medicina (1988-89).

M^è Luisa B Moreno Torres. Doctora en Medicina (1990-91).

Carme Azqueta Molluna. Llicenciada en Biologia (1989-91)

M^è Angels Romero Cadenas. Llicenciada en Biologia (1990-93).

- Becari de postgrau de la Direcció General de Investigació Científica y Técnica (DGICYT)

Elvira Griera Martínez. Llicenciada en Ciències Biològiques (1989-90)

Col.laboradors i assessors externs / Colaboradores y asesores externos

- De l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Eduardo Muñoz Díaz. Doctor en Medicina.

Metge Adjunt del Servei d'Hemoteràpia.

Conxita de Castellarnau. Doctora en Ciències Biològiques.

Investigadora del Laboratori de Biologia Vasculat.

- D'altres centres

Ginés Escolar. Doctor en Medicina

Cap de Secció del Servei d'Hemoteràpia i Hemostasia de l'Hospital Clínic de
Barcelona

Col.laborador tècnic / Colaborador técnico

Angel Hernández

II - INTERÉS MÈDIC I SOCIAL DE LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

L'objectiu de la línia d'investigació "Patologia plaquetària" consisteix en aprofundir en el coneixement de la fisiopatologia dels processos patològics que afecten a les plaquetes mitjançant: 1) el desenvolupament de diversos mètodes citològics d'anàlisi del sistema megacariocític-plaquetari i 2) avaluació integral del malalt amb patologia plaquetària incloent la clínica, l'aplicació dels mètodes citològics i el resultat dels estudis immunològics, bioquímico-funcionals, cinètics, etc, realitzats per altres investigadors.

A pesar de que existeixen nombrosos investigadors sobre diferents facetes de les plaquetes, considerem que els dos aspectes sobre els quals es centra la nostra línia d'investigació son relativament inèdits en el nostre ambient. Per tant, el desenvolupament de la mateixa pot contribuir a un millor coneixement de la patologia plaquetària i, secundàriament, al seu diagnòstic i tractament.

A partir de 1986 s'havien començat a desenvolupar algunes tècniques citològiques per a l'estudi del sistema megacariocític-plaquetari. En el període 1990-93, els avanços aconseguits ja han pogut ser aplicats al diagnòstic assistencial dels malalts amb trombocitopènia.

II - INTERÉS MÉDICO Y SOCIAL DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo de la línea de investigación "Patología plaquetaria" consiste en profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de los procesos patológicos que afectan a las plaquetas, mediante: 1) el desarrollo de diversos métodos citológicos de análisis del sistema megacariocítico-plaquetario y 2) evaluación integral del paciente con patología plaquetaria incluyendo la clínica, la aplicación de los métodos citológicos y el resultado de los estudios inmunológicos, bioquímico-funcionales, cinéticos, etc, realizados por otros investigadores.

A pesar de que existen numerosos investigadores sobre distintas facetes de las plaquetas, consideramos que los dos aspectos sobre los cuales se centra nuestra línea de investigación son relativamente inéditos en nuestro ambiente. Por tanto, el desarrollo de la misma puede contribuir a un mejor conocimiento de la patología plaquetaria y, secundariamente a su diagnóstico y tratamiento.

A partir de 1986 se habían comenzado a desarrollar algunas técnicas citológicas al estudio del sistema megacariocítico-plaquetario. En el período 1990-93, los avances conseguidos ya se han podido aplicar al diagnóstico asistencial de los pacientes con trombocitopenia.

III - PROJECTES QUE INTEGREN LA LÍNIA D'INVESTIGACIÓ

- **Un mètode de quantificació de megacariòcits medul·lars, combinant la immunohistoquímica i la morfometria** va donar lloc a diverses publicacions i comunicacions i a la *tesi doctoral de Concepció Boqué Genovart* (llegida el 1991). L'estudi havia sigut parcialment finançat per la DGICYT (Codi PA86-0140).

- L'establiment d'un **protocol diagnòstic de les trombocitopènies familiars**, a partir de 1991, a més d'aconseguir augmentar l'eficiència diagnòstica en aquesta patologia, ha produït diverses publicacions i comunicacions. Aquesta línia ha estat parcialment finançada pel FIS (Codi 91E0295)

- En relació amb la línia anterior, s'està portant a terme una sèrie d'estudis multidisciplinaris (clínica, genètica, ultraestructura, detecció del CD43 en plaquetes i limfòcits) encaminats a aprofundir en la fisiopatologia de la **síndrome de Wiskott-Aldrich**. Hi participen altres àrees del Departament d'Hematologia, de l'hospital i d'altres centres.

- La línia iniciada més recentment (1992) està centrada en l'estudi dels **progenitors megacariocítics i megacariòcits en diferents tipus de trombocitopènia** amb el doble objectiu de millorar el diagnòstic d'aquest tipus de malalts i contribuir a l'estudi de la fisiologia de la megacariocitopoesi i de la seva regulació. Part de la mateixa serveix de base a la *tesi doctoral de M^a Angels Romero Cadenas* i rebrà finançació del FIS (Codi 94/1568).

III - PROYECTOS QUE INTEGRAN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

- Un **método de cuantificación de megacariocitos medulares, combinando la inmunohistoquímica y la morfometría** dió lugar a diversas publicaciones y comunicaciones y a la *tesis doctoral de Concepción Boqué Genovart* (leída en 1991). El estudio había sido parcialmente financiado por la DGICYT (Código PA86-0140).

- El establecimiento de un **protocolo diagnóstico de las trombocitopenias familiares**, a partir de 1991, además de conseguir aumentar la eficiencia diagnóstica en esta patología, ha producido diversas publicaciones y comunicaciones. Esta línea ha sido financiada parcialmente por el FIS (Código 91E0295)

- En relación con la línea anterior, se están llevando a cabo una serie de estudios multidisciplinarios (clínica, genética, ultraestructura, detección del CD43 en plaquetas y limfocitos) encaminados a profundizar en la fisiopatología del **síndrome de Wiskott-Aldrich**. En él participan otras áreas del Departamento de Hematología del hospital y otros centros.

- La línea iniciada más recientemente (1992) está centrada en el estudio de los **progenitores megacariocítics y de los megacariocitos en distintos tipos de trombocitopenia** con el doble objetivo de mejorar el diagnóstico de este tipo de pacientes y de contribuir al estudio de la fisiología de la megacariocitopoyesis y de su regulación. Parte de la misma sirve de base a la *tesis doctoral de M^a Angels Romero Cadenas* y va a recibir financiación del FIS (Código 94/1568).

IV - TESIS DOCTORALS / TESIS DOCTORALES

Contribución de la citogenética al estudio de las hemopatías malignas

Anna Aventín Artisan (Medicina)

Direcció: Núria Pujol Moix.

Universitat Autònoma de Barcelona, 1990

Apte "cum laude"

Estudio de los megacariocitos en hemopatías mieloides primarias. Inmuno-histoquímica e histomorfometría sobre biopsias de médula ósea y citomorfometría sobre aspirados medulares

Concepción Boqué Genovard (Medicina)

Direcció: Núria Pujol Moix.

Universitat de Barcelona, 1991.

Apte "cum laude".

Patogènia de la mielofibrosi: paper dels factors de creixement.

Fèlix Rueda Palacio (Ciències Biològiques)

Direcció: Miquel Ll Rutllant Bañeres i Núria Pujol Moix.

Universitat Autònoma de Barcelona, 1992

Apte "cum laude"

Cultivos de los precursores hemopoyéticos del hombre.

Pilar Sardá Vidal (Ciències Biològiques)

Direcció: Núria Pujol Moix.

Universitat de Barcelona, 1992.

Apte "cum laude"

V - BEQUES I AJUDES / BECAS Y AYUDAS

FIS No. 89/0275. Morfología, morfometría e inmunocitoquímica ultraestructurales de plaquetas y detección de anticuerpos en el sistema megacariocítico-plaquetar en el SIDA y en el complejo relacionado con el SIDA.

Responsable: *Núria Pujol Moix*. 1989-1990.

FIS No. 91E0295. Desarrollo de un protocolo diagnóstico de las trombocitopenias familiares para su correcta clasificación y su correcto diagnóstico diferencial con otras trombocitopenias.

Responsable: *Núria Pujol Moix*. 1991-1993.

FIS No. 94/1568. Estudio de los progenitores megacariocíticos (CFU-Meg) y de los megacariocitos en las trombocitopenias. Aspectos cuantitativos, morfológicos y referentes a la ploidía en las diferentes etapas madurativas.

Responsable: *Núria Pujol Moix*. (Concedido en 1993 para el período 1994-1996)

Comunicaciones a les reunions anuals de l'Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

Moreno Torres MLB, Pujol Moix N, Azqueta C, Romero MA, Hernandez A, Muñiz Díaz E. Revaluación del "Megacariocitograma" en las trombocitopenias". **XXXII Reunión.** Madrid, octubre de 1990.

Azqueta C, Romero MA, Moreno Torres MLB, Hernandez A, Boqué C, Pujol Moix N. Cuantificación de megacariocitos en biopsias de médula ósea y grumos medulares incluidos en parafina, en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+). **XXXII Reunión.** Madrid, octubre de 1990.

Pujol Moix N, Muñiz Díaz E, Hernandez A, Moreno Torres MLB, Azqueta C, Romero MA, Domingo Albós A. Síndrome de Sebastian (Macrotrombocitopenia familiar con inclusiones leucocitarias). Estudio de dos casos en una familia española. **XXXII Reunión.** Madrid, octubre de 1990.

Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Hernandez MA, Guanyabens C, Soto R, Pujol-Moix N. Comparación del estudio de la inmunoglobulinas de superficie mediante citometría de flujo y microscopía de fluorescencia. **XXXII Reunión.** Madrid, octubre de 1990.

Soler J, Ortuño F, Rubiol E, Estivill X, Brunet S, López M, Soto R, Bosch A, Azqueta C, Domingo A, Pujol Moix N. Estudio inmunocitoquímico de la proteína H-RAS p21 en leucemias agudas. **XXXIII Reunión.** Palma de Mallorca, noviembre de 1991.

Soler J, Rubiol E, Clemente C, Brunet S, Guanyabens C, Baiget M, Sureda A, Ortuño F, Romero A, Pujol Moix N, Domingo A. Patrones inmunofenotípicos en leucemias de linfocitos granulados. **XXXIII Reunión.** Palma de Mallorca, noviembre de 1991.

Pujol Moix N, Muñiz-Díaz E, López M, Roig I, Brunet S, Arilla M, Hernández A, Azqueta C, Romero A, Madoz P. La macrotrombocitopenia crónica constitucional. ¿Una entidad poco frecuente?. **XXXIII Reunión.** Palma de Mallorca, noviembre de 1991.

Romero MA, Pujol Moix N, Azqueta C, Hernández A, Rueda F. Estudio inmunohistoquímico de los factores de crecimiento PDGF y TGF_ en los megacariocitos medulares en mielofibrosis y en otros síndromes mieloproliferativos. **XXXIII Reunión.** Palma de Mallorca, noviembre de 1991.

Romero MA, Pujol Moix N, Azqueta C, Muñiz-Díaz E, Hernández A, Soler J. Cultivo de precursores plaquetarios en las trombocitopenias. **XXXIII Reunión.** Palma de Mallorca, noviembre de 1991.

Azqueta C, Pujol Moix N, Hernandez A, Romero MA, Soler J. Morfometría ultraestructural de plaquetas en trombocitopenias autoinmunes idiopáticas y en trombocitopenias asociadas al VIH. **XXXIII Reunión.** Palma de Mallorca, noviembre de 1991.

Moreno Torres MLB, Rodriguez Galindo C, Pujol N, Ortega Aramburu JJ. Microtrombocitopenias hereditarias. **XXXIV Reunión.** Sevilla, noviembre de 1992.

Nomdedéu J, Aventín A, Guanyabens C, Brunet S, Ojeda M, Soler J, Bordes R, Pujol-Moix N. Anomalías citogenéticas típicas, t(8;21)(q22;q22) y t(11;19) (q23;p13), en dos casos de leucemia secundaria. **XXXIV Reunión**. Sevilla, noviembre de 1992.

Pujol-Moix N, Muñiz-Díaz E, Hernández A, Romero MA, Callís M, Salvadó J, Puig J. Macrotrombocitopenia constitucional con inclusiones leucocitarias: estudio de 9 casos. **XXXV Reunión**. Pamplona, octubre de 1993.

Comunicacions a altres congressos i reunions

Salmeron M, Badell I, Bernacer M, Riera L, Solís J, Pujol R, Estivill X, Banchs I, Volpini V, Fuentes JJ, Pujol N, Cubells J. Síndrome de Wiskott-Aldrich, detección de portadoras. **XXIII Reunión de la Sociedad Española de Pediatría**. Palma de Mallorca, diciembre de 1991.

Muñiz-Díaz E, Pastoret C, Arilla M, Ibañez M, Guanyabens C, Pujol-Moix N, Domingo-Albos A, Madoz P. Caracterización de anticuerpos dirigidos contra criptoantígenos de las plaquetas detectados en el curso del estudio inmunológico de 356 casos de trombocitopenia de supuesto mecanismo inmune. **III Congreso Nacional de la "Sociedad Española de Transfusión Sanguínea**. Marbella, junio de 1992.

Muñiz-Díaz E, Pujol-Moix N, López M, Roig I, Brunet S, Arilla M, Hernandez A, Ibañez M, Azqueta C, Romero A, Madoz P. Constitutional macrothrombocytopenias (CM), Widespread yet ignored. Case reports. **Second European Symposium on platelet and granulocyte immunobiology**. Bamberg (Alemania), maig de 1992.

Pujol-Moix N, Badell I, Hernandez A, Salmeron N, Romero MA, Azqueta C, Cubells J. Platelet ultrastructure in two children with the Wiskott-Aldrich syndrome. **Second European Symposium on platelet and granulocyte immunobiology**. Bamberg (Alemania), maig de 1992.

Nomdedeu J, Aventín A, Espadaler M, Guañabens C, Brunet S, Ojeda B, Soler J, Pujol-Moix N. t(8;21) and t(11;19) in secondary leukemia. **European Society of Human Genetics: 25 th Annual Meeting**. Barcelona, maig de 1993.

Muñiz-Díaz E, Madoz P, Pujol-Moix N, Ibañez M, Arilla M, Pastoret C, Brunet S, Guanyabens C, Badell I, Puig L. Methodological approach for the accurate classification and diagnosis of the thrombocytopenias with an assumed immune mechanism. A study of 150 cases. **International Society of Blood Transfusion, European Region: IV Regional Congress**. Barcelona, juny de 1993.

Muñiz-Díaz E, Madoz P, Pujol-Moix N, Arilla M, Ibañez M, Pastoret C, Puig L. Serological characterization and glycoprotein specificity of the antibodies detected in drug abusers with HIV-associated thrombocytopenia. **First International Workshop on: Platelets, endothelial cells: From autoimmunity to immunomodulation**. Veyruer du Lac-Anneey (França), octubre de 1993.

VII - PUBLICACIONS / PUBLICACIONES

Castellote JC, Grau E, Linde MA, Pujol-Moix N, Rutllant ML. Detection of both type 1 and type 2 plasminogen activator inhibitors in human monocytes. **Thromb Haemostas** 1990, 63, 67-71.

Pujol-Moix N, Soler J, Hernandez A, Aventin A. Intranuclear inclusions in multiple myeloma. **Am J Hematol** 1990, 35, 290-291.

Ortuño F, Soler J, Vilella R, Bordes R, Guanyabens C, Rubiol E, Pujol-Moix N. Immunophenotype of blast cells in acute myelofibrosis. **Leukemia Res** 1990, 14, 849-856.

Soler J, Guanyabens C, Soto R, Domingo A, Pujol Moix N. CD4+ T cell chronic lymphocytic leukemia. **Biol Clin Hematol** 1990, 12, 83-85.

Ayats R, Mateo J, Bordes R, Curell R, Soler J, Pujol Moix N. Interés de los estudios medulares en la etapa postrasplante. **Biol Clin Hematol** 1990, 12, 89-98.

Moreno Torres MLB, Pujol Moix N, Azqueta C, Romero MA, Hernandez A, Muñiz Díaz E. Revaluación del "Megacariocitograma" en las trombocitopenias. **Sangre** 1990, 35 (suplemento 2), 84.

Azqueta C, Romero MA, Moreno Torres MLB, Hernandez A, Boqué C, Pujol Moix N. Cuantificación de megacariocitos en biopsias de médula ósea y grumos medulares incluidos en parafina, en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+). **Sangre** 1990, 35 (suplemento 2), 85.

Pujol Moix N, Muñiz Díaz E, Hernandez A, Moreno Torres MLB, Azqueta C, Romero MA, Domingo Albós A. Síndrome de Sebastian (Macrotrombocitopenia familiar con inclusiones leucocitarias). Estudio de dos casos en una familia española. **Sangre** 1990, 35 (suplemento 2), 139.

Ortuño F, Soler J, Rubiol E, Hernandez MA, Guanyabens C, Soto R, Pujol-Moix N. Comparación del estudio de la inmunoglobulinas de superficie mediante citometría de flujo y microscopía de fluorescencia. **Sangre** 1990, 35 (suplemento 2), 147.

Rueda F, Piñol G, Martí F, Pujol-Moix N. Abnormal levels of platelet-specific proteins and mitogenic activity in myeloproliferative diseases. **Acta Haematol** 1991, 15, 12-15.

Aventín A, Brunet S, De Andrés L, Bordes R, Moltó E, Domingo A, Pujol Moix N. Translocation (3;21) in a patient with secondary hematological malignancy. **Cancer Genet Cytogenet** 1991, 50, 227-229.

Pujol-Moix N, Muñiz-Díaz E, Moreno-Torres MLB, Hernandez A, Madoz P, Domingo A. Sebastian platelet syndrome. Two new cases in a Spanish family. **Ann Hematol** 1991 62, 235-237, 1991.

Miralles A, Martinez E, Pujol Moix N, Garcia A, Garcia J. Shock térmico en oocitos murinos. **Clin Invest Gin Obst** 1991, 18, 40-44.

Muñiz-Díaz E, Pujol Moix N. La macrotrombocitopenia constitucional ¿Una entidad poco frecuente?. **Biol Clin Hematol** 1991, 13, 161-162.

Pujol Moix N, Muñiz-Díaz E. Macrotrombocitopenias constitucionales sin anomalías funcionales. **Biol Clin Hematol** 1991, 13, 163-180.

Soler J, Ortuño F, Rubiol E, Estivill X, Brunet S, López M, Soto R, Bosch A, Azqueta C, Domingo A, Pujol Moix N. Estudio inmunocitoquímico de la proteína H-RAS p21 en leucemias agudas. **Sangre** 1991, 36 (suplemento 2), 17.

Pujol Moix N, Muñiz-Díaz E, López M, Roig I, Brunet S, Arilla M, Hernández A, Azqueta C, Romero A, Madoz P. La macrotrombocitopenia crónica constitucional. ¿Una entidad poco frecuente?. **Sangre** 1991, 36 (suplemento 2), 86.

Soler J, Rubiol E, Clemente C, Brunet S, Guanyabens C, Baiget M, Sureda A, Ortuño F, Romero A, Pujol Moix N, Domingo A. Patrones inmunofenotípicos en leucemias de linfocitos granulados. **Sangre** 1991, 36 (suplemento 2), 93.

Romero MA, Pujol Moix N, Azqueta C, Hernández A, Rueda F. Estudio inmunohistoquímico de los factores de crecimiento PDGF y TGF- β en los megacariocitos medulares en mielofibrosis y en otros síndromes mieloproliferativos. **Sangre** 1991, 36 (suplemento 2), 97.

Romero MA, Pujol Moix N, Azqueta C, Muñiz-Díaz E, Hernández A, Soler J. Cultivo de precursores plaquetarios en las trombocitopenias. **Sangre** 1991, 36 (suplemento 2), 97.

Azqueta C, Pujol Moix N, Hernandez A, Romero MA, Soler J. Morfometría ultraestructural de plaquetas en trombocitopenias autoinmunes idiopáticas y en trombocitopenias asociadas al VIH. **Sangre** 1991, 36 (suplemento 2), 99.

Romero Cadenas MA, Pujol Moix N, Azqueta C, Muñiz-Díaz E, Hernandez A. Cultivo de precursores plaquetarios en las trombocitopenias. **Biol Clin Hematol** 1992, 14, 213-220.

Muñiz-Díaz E, Pujol-Moix N, López M, Roig I, Brunet S, Arilla M, Hernandez A, Ibañez M, Azqueta C, Romero A, Madoz P. Constitutional macrothrombocytopenias (CM): Widespread yet ignored. Case reports. **Platelets** 1992, 3, 287.

Pujol-Moix N, Badell I, Hernandez A, Salmeron N, Romero MA, Azqueta C, Cubells J. Platelet ultrastructure in two children with the Wiskott-Aldrich syndrome. **Platelets** 1992, 3, 288.

Moreno Torres MLB, Rodríguez Galindo C, Pujol N, Ortega Aramburu JJ. Microtrombocitopenias hereditarias. **Sangre** 1992, 37 (suplemento 4), 50.

Nomdedéu J, Aventín A, Guanyabens C, Brunet S, Ojeda M, Soler J, Bordes R, Pujol-Moix N. Anomalías citogenéticas típicas, t(8;21)(q22;q22) y t(11;19)(q23;p13), en dos casos de leucemia secundaria. **Sangre** 1992, 37 (suplemento 4), 87.

Muñiz-Diaz E, Pastoret C, Arilla M, Ibañez M, Guanyabens C, Pujol-Moix N, Domingo-Albos A, Madoz P. Caracterización de anticuerpos dirigidos contra criptoantígenos de las plaquetas detectados en el curso del estudio inmunológico de 356 casos de trombocitopenia de supuesto mecanismo inmune. **Biol Clin Hematol** 1992, 14, 263.

Muñiz-Diaz E, Domingo P, López M, Pujol-Moix N, Fuster M, Madoz P. Trombocitopenia asociada a la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Estudio inmunológico de 60 pacientes adictos a drogas por vía parenteral. **Med Clin** 1993, 101, 761-765.

Pujol-Moix N, Muñiz-Díaz E, Hernández A, Romero MA, Callís M, Salvadó J, Puig J. Macrotrombocitopenia constitucional con inclusiones leucocitarias: estudio de 9 casos. **Sangre** 1993, 38: 93.

QUÈ VOL FER LA FISP
¿Qué quiere hacer la FISP?

Què vol fer la FISP?

Amb la creació de l'IRO i l'acord assolit amb l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la FISP dona per complida amb èxit una primera etapa de funcionament, ja que ha propiciat la creació d'una Institució que esta cridada a ser punt de referència de la recerca oncològica i genètica de Catalunya i ha col.laborat en que la recerca d'alt nivell en un Hospital universitari català tan emblemàtic com és el de la Santa Creu i Sant Pau, sigui considerada com un objectiu prioritari i pugui ser organitzada amb un alt grau d'autonomia.

Ara doncs, cal començar una nova etapa, on a més de col.laborar amb el esmentat Institut de Recerca i afavorir la col.laboració entre ambdues institucions i amb tercers, s'han fixat els següents objectius:

- 1.-Donar suport logístic de gestió i de servei a altres investigadors o grups d'investigadors.
- 2.-Seguir èssent un element catalitzador i canalitzador d'esforços per potenciar la recerca i la formació en Ciències de la Salut.
- 3.-Dedicar esforços i recursos en potenciar la recerca interdisciplinària i la col.laboració entre equips d'investigació de diferents centres.

Les àrees de coneixement que la FISP inicialment es proposa potenciar en els propers anys són:

- Recerca fonamental i clínica en neurociències.**
- Sistemes dopaminèrgics, conducta i malalties psiquiàtriques.**

¿Qué quiere hacer la FISP?

Con la creación del IRO y el acuerdo logrado con el Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la FISP considera culminada con éxito una primera etapa de funcionamiento, al haber propiciado la creación de una institución que está llamada a ser punto de referencia de la investigación oncológica y genética de Catalunya y ha colaborado en que la investigación de alto nivel, en un Hospital Universitario tan emblemático como el de la Santa Creu i Sant Pau, sea considerada como objetivo prioritario y organizada con un alto grado de autonomía.

Es pues, el momento de empezar una nueva etapa en la que, además de seguir colaborando con los mencionados Institutos de Investigación y de seguir propiciando la colaboración entre las dos instituciones y con terceros, se marcan los siguientes objetivos:

- 1-Dar soporte logístico de gestión y servicio a otros investigadores o a otros grupos de investigadores.
- 2-Seguir siendo un elemento catalizador y canalizador de esfuerzos, para potenciar la investigación y la formación en las Ciencias de la Salud.
- 3-Dedicar esfuerzos y recursos para potenciar la investigación interdisciplinaria y la colaboración entre equipos de investigación de diferentes centros.

Las áreas de conocimientos que, inicialmente, tiene la intención de potenciar la FISP, en los próximos años son las siguientes:

- Investigación fundamental y clínica en neurociencias.**
- Sistemas dopaminérgicos, conducta y enfermedades psiquiátricas.**

- Estudi de les causes i manteniment de les conductes addictives.
- Anàlisi i tractament de la imatge digital en la diagnosi mèdica.
- Patologia molecular de les malalties genètiques i hereditaries.
- Terapia genica de les malalties hereditaries i de component genètic (càncer, arterioesclerosi, diabetis, trastorns neurològics i psiquiàtrics).
- Mecanismes de regulació de l'hemopoiesi i les seves desviacions patològiques.
- Biologia del càncer i mecanismes involucrats en la metastasi.
- Noves estratègies en el tractament del càncer i de les hemopaties malignes.
- Mecanismes involucrats en la trombogènesi i l'aterotrombosi.
- Noves estratègies terapèutiques antitrombotiques.
- Epidemiologia càrdio-vascular i cardiologia preventiva.
- Investigació farmacològica.

- Estudio de las causas y mantenimiento de las conductas adictivas.
- Análisis y tratamiento de la imagen digital en la diagnosis médica.
- Patología molecular de las enfermedades genéticas y hereditarias.
- Terapia génica de las enfermedades hereditarias y de componente genético (cáncer, arteriosclerosis, diabetes, trastornos neurológicos y psiquiátricos).
- Mecanismos de regulación de la hematopoyesis y de las desviaciones patológicas de la misma.
- Biología del cáncer y mecanismos involucrados en la metástasis.
- Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer y de las hemopatías malignas.
- Mecanismos involucrados en la trombogénesis y en la aterotrombosis.
- Nuevas estrategias terapéuticas antitrombóticas.
- Epidemiología cardiovascular y cardiología preventiva.
- Investigación farmacológica.

Què ofereix la FISP?

Facilitar la col.laboració entre diferents grups d'investigació i investigadors i així mateix a investigadors, a les institucions sanitàries i d'investigació:

Informació:

Sobre fons de finançament públics i privats i sobre altres grups interessats en temes comuns de recerca.

¿Qué ofrece la FISP?

Facilitar la colaboración entre diferentes grupos de investigación e investigadores y, asimismo a los investigadores y a las instituciones sanitarias y de investigación:

Información:

Sobre fondos de financiación públicos y privados y sobre otros grupos interesados en temas comunes de investigación.

Assessorament:

Sobre com accedir al fons de finançament, públics i privats. Sobre la normativa legal i fiscal de la gestió econòmica. Sobre la confecció de memòries, sol·licituts de beques i propostes d'assaigs clínics.

Gestió:

Dels fons de finançament que els grups d'investigació aconseguen, donant informació periòdica i/o puntual de l'estat de comptes de cada investigador, grup i/o projecte.

Ajudes:

Finançament total o parcial d'una línia d'investigació o activitat formativa prèviament aprovada pel comitè científic de la FISP. Avanç del finançament d'un projecte de recerca que està dotat econòmicament per una altra Institució en tant no arriben els fons concedits.

Serveis:

Suport a la preparació de memòries, treballs i/o tesis, preparació de diapositives, posters i vídeos, organització de reunions, conferències, congressos, etc..., per mitjà d'un grup especialitzat de la FISP, la FISPServeis.

Asesoramiento:

Acerca de cómo acceder a los fondos de financiación públicos y privados. Sobre la normativa legal y fiscal de la gestión económica. Sobre la confección de memorias, solicitudes de becas y propuestas de ensayos clínicos.

Gestión:

De los fondos de financiación que consigan los grupos de investigación, proporcionando información periódica y/o puntual del estado de cuentas de cada investigador, grupo y/o proyecto.

Ayudas:

Financiación total o parcial de una línea de investigación o actividad formativa previamente aprobada por el comité científico de la FISP. Adelanto de la financiación de un proyecto de investigación que esté dotado económicamente por otra institución, mientras no lleguen los fondos concedidos.

Servicios:

Soporte para la preparación de memorias, trabajos y/o tesis, preparación de diapositivas, pósters y vídeos, organización de reuniones, conferencias, congresos, etc., a través de un grupo especializado de la FISP, FISPServeis.

