



SIM PLAQQ 2024

SIMPOSIO
BIOLOGÍA Y CLÍNICA
DE LAS PLAQUETAS

SYMPOSIUM
BIOLOGY AND CLINICAL
ASPECTS OF PLATELETS

Espacio Circus
Oviedo

9th and 10th May



Universidad de Oviedo



University of Oviedo

Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.



Attribution-NonCommercial-No Derivative Works (by-nc-nd): Commercial use of the original work or the generation of derivative works is not permitted.

Usted es libre de copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, bajo las condiciones siguientes:



You are free to copy, distribute and publicly communicate the work, under the following conditions:

Reconocimiento – Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el licenciadore:



Attribution – You must acknowledge the work in the manner specified by the licensor:

Libro de Resúmenes SIMPLAQ 2024. Universidad de Oviedo

Book of Abstracts SIMPLAQ 2024. University of Oviedo

La autoría de cualquier artículo o texto utilizado del libro deberá ser reconocida complementariamente.

The authorship of any article or text used from the book must be additionally acknowledged.

No comercial – No puede utilizar esta obra para fines comerciales.



Non-commercial – You may not use this work for commercial purposes.

Sin obras derivadas – No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.



No derivative works – You cannot alter, transform or generate a derivative work from this work.

© 2024 Universidad de Oviedo

© 2024 University of Oviedo

Algunos derechos reservados.

Some rights reserved.

Esta obra ha sido editada bajo una licencia Reconocimiento-No comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional de Creative Commons.

This work has been published under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 4.0 International license.

Se requiere autorización expresa de los titulares de los derechos para cualquier uso no expresamente previsto en dicha licencia. La ausencia de dicha autorización puede ser constitutiva de delito y está sujeta a responsabilidad. Consulte las condiciones de la licencia en: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.es>

Express authorization of the rights holders is required for any use not expressly provided for in said license. The absence of such authorization may constitute a crime and is subject to liability. Consult the license conditions at: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.es>

Diseño gráfico, diseño de logotipo, diseño y maquetación del programa impreso y desarrollo web SIMPLAQ (<https://simplaq.es>)
mg.lab
WEB <https://mglab.es>

Graphic design, logo design, design and layout of the printed program and web development SIMPLAQ (<https://simplaq.es>)
mg.lab
WEB <https://mglab.es>

Diseño (incluye elementos diseñados por mg.lab dentro del proyecto SIMPLAQ) y maquetación del libro de resúmenes
Zenepha L.G.
EMAIL zenepha.lg@yahoo.com

Design (includes elements designed by mg.lab within the SIMPLAQ project) and layout of the book of abstracts
Zenepha L.G.
EMAIL zenepha.lg@yahoo.com

Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo
Edificio de Servicios - Campus de Humanidades
ISNI: 0000 0004 8513 7929
33011 Oviedo - Asturias
985 10 95 03 / 985 10 59 56
servipub@uniovi.es
www.publicaciones.uniovi.es

Publications Service of the University of Oviedo
Edificio de Servicios - Campus de Humanidades
ISNI: 0000 0004 8513 7929
33011 Oviedo - Asturias
985 10 95 03 / 985 10 59 56
servipub@uniovi.es
www.publicaciones.uniovi.es

ISBN 978-84-10135-19-2
Depósito Legal AS 1145-2024

ISBN 978-84-10135-19-2
Legal Deposit AS 1145-2024



LIBRO DE RESÚMENES

BOOK OF ABSTRACTS

Espacio Circus
Oviedo

9 y 10 de mayo
9th and 10th May



ÍNDICE

Cartas de Bienvenida.....	3
Programa.....	17
Resúmenes.....	21
Sesión 1.....	22
Sesión 2.....	28
Sesión 3.....	36
Sesión 4.....	44
Sesión 5.....	53 y 58
Ponentes y Organizadores.....	65
Patrocinios.....	71
Visita fotográfica a Asturias.....	73

INDEX

Welcome Letters.....	3
Programme at a glance.....	17
Abstracts.....	21
Session 1.....	22
Session 2.....	28
Session 3.....	36
Session 4.....	44
Session 5.....	53 and 58
Speakers and Organisers.....	65
Sponsors.....	71
A photographic visit to Asturias.....	73

CARTAS DE BIENVENIDA

WELCOME LETTERS

Bienvenida de los organizadores científicos

Nos gustaría con esta carta daros la bienvenida a todos los participantes, entidades organizadoras y colaboradoras, patrocinadores, ponentes y asistentes al Simposio “Biología y Clínica de Plaquetas” (Simplaq2024), que además ha obtenido el aval científico de las Sociedades Españolas de Trombosis y Hemostasia (SETH) y Hematología y Hemoterapia (SEHH): es en gran medida gracias a vosotros, y a vuestro interés, que este evento toma forma, y en ésta, su segunda edición, se celebra en Oviedo.

Simplaq se concibe como un foro de encuentro entre científicos básicos y clínicos con actividad investigadora y asistencial en la fisiología y patología plaquetaria, así como en las aplicaciones terapéuticas de plaquetas y sus derivados, con el fin de actualizar conocimientos y definir nuevos objetivos a través de la investigación, especialmente la investigación que combine diferentes perspectivas (básica, clínica) y también diferentes disciplinas.

El estudio de las plaquetas es un ámbito científico apasionante sobre el que los investigadores tienen la certeza de estar sólo iniciando el conocimiento de la estructura y funciones de estos fragmentos celulares. Los recientes logros científicos que se han descrito acerca de estos pequeños elementos formes de la sangre han permitido notables avances terapéuticos que están cambiando los conceptos previos y estableciendo nuevos paradigmas diagnósticos y terapéuticos. Gracias al conocimiento generado en torno a las plaquetas, se han ido incorporando nuevos parámetros diagnósticos que permiten orientar las actuaciones terapéuticas en un amplio abanico de patologías, desde las propias que afectan a la serie megacariocítica a otras de carácter sistémico. No obstante, existe aún una imperiosa necesidad de contar con estudios diagnósticos más reproducibles y comparables, que sean menos dependientes de las variables externas a las muestras obtenidas y que cuenten con una mayor especificidad diagnóstica. La mejora de las herramientas en el ámbito del diagnóstico permitiría clasificar de forma más correcta muchas de las trombocitopenias/trombocitopatías hereditarias, adecuar y personalizar la monitorización de las terapias antiagregantes o la predicción de los riesgos de sangrado o trombosis en distintos escenarios clínicos. La confluencia de la investigación básica y clínica,

Welcome from the scientific organisers

With this letter we would like to welcome all the participants, organising and collaborating entities, sponsors, speakers and attendees to the Symposium “Biology and Clinical Aspects of Platelets” (Simplaq2024), which has also obtained the scientific endorsement of the Spanish Societies of Thrombosis and Hemostasis (SETH) and Hematology and Hemotherapy (SEHH): it is largely thanks to you, and your interest, that this event takes shape, and that, in this second edition, it is held in Oviedo.

Simplaq is conceived as a meeting forum between basic scientists and clinicians with research and healthcare activity in platelet physiology and pathology, as well as in the therapeutic applications of platelets and their derivatives, in order to update knowledge and define new objectives through research, especially research that combines different perspectives (basic, clinical) and also different disciplines.

The study of platelets is an exciting scientific field in which researchers are certain that they are only beginning to understand the structure and functions of these cellular fragments. The recent scientific achievements that have been described about these small formed elements of the blood have allowed notable therapeutic advances that are changing previous concepts and establishing new diagnostic and therapeutic paradigms. Thanks to the knowledge generated around platelets, new diagnostic parameters have been incorporated that make it possible to guide therapeutic actions in a wide range of pathologies, from those that affect the megakaryocytic lineage to others of a systemic nature. However, there is still an urgent need to have more reproducible and comparable diagnostic studies, which are less dependent on variables external to the samples obtained and which have greater diagnostic specificity. Improving tools in the field of diagnosis would make it possible to correctly classify many of the hereditary thrombocytopenias/thrombocytopathies, adapt and personalize the monitoring of antiplatelet therapies or predict the risks of bleeding or thrombosis in different clinical scenarios. The confluence, in this Symposium, of basic and clinical research, with healthcare diagnosis and therapy, forms the necessary breeding ground to continue advancing and to ensure that,

con el diagnóstico y la terapéutica asistenciales en este congreso, conforman el caldo de cultivo necesario para seguir avanzado y procurar que el conocimiento científico generado desemboque en calidad de la asistencia sanitaria en el ámbito de las plaquetas.

Siendo un campo de estudio y aplicación clínica más reciente, los productos derivados de plaquetas (especialmente el plasma rico en plaquetas) han contribuido en los últimos años a lograr un avance en el tratamiento de patologías tan prevalentes como la artrosis, con un aumento del número y la calidad de las publicaciones científicas, dado el interés que despierta en la población general. Este tipo de terapia regenerativa es solo el principio de un esperanzador horizonte de productos más desarrollados y personalizados, que mejorarán la calidad de vida de los pacientes en un futuro no tan lejano, y que además cuentan con aplicación en múltiples especialidades clínicas, desde la cirugía maxilofacial hasta la medicina estética. Es por tanto necesario que confluyan, para el avance adecuado en este campo, las aportaciones de expertos de diferentes disciplinas: hematología, hemoterapia, oftalmología, medicina reproductiva, traumatología, cardiología... son las disciplinas representadas en Simplaq2024.

Dado el carácter de las investigaciones en este campo, el conocimiento generado y tratado durante el simposio tiene claro impacto en los aspectos clínicos de patologías plaquetarias, medicina transfusional o terapias avanzadas que utilizan derivados de plaquetas. Simultáneamente, se profundiza en aspectos de fisiología, biología celular y molecular, aplicables incluso a otros campos hermanos. En particular, esta edición cubrirá la aplicación de diferentes tecnologías de ómica (proteómica, transcriptómica de célula única) al estudio de las plaquetas, donde se tratarán temas de interés en cualquier campo que utilice estas herramientas, como pueda ser las *pipelines* de análisis de datos masivos y el tratamiento de los datos.

Es a través del debate que pretendemos generar nuevos puentes de colaboración, que puedan alimentar el avance en la generación de conocimiento y las consecuentes aplicaciones que puedan resultar en beneficio para nuestra sociedad. Todo esto es posible cuanto más diversa sea la audiencia, y os invitamos a participar activamente, a hacer preguntas y comentarios críticos, y a salir el viernes con más ideas y enamorados de los megacariocitos y las plaquetas, si cabe, aún más.

the scientific knowledge generated, leads to quality healthcare in the field of platelets.

Being a more recent field of study and clinical application, platelet derived products (especially platelet-rich-plasma) have contributed, in recent years, to achieve progress in the treatment of pathologies that are as prevalent as osteoarthritis, accompanied with an increase in the number and the quality of the scientific publications, given the interest it arouses in the general population. This type of regenerative therapy is just the beginning of a hopeful horizon of more developed and personalized products, which will improve the quality of life of patients in the not-so-distant future, and which also have application in multiple clinical specialties, from maxillofacial surgery to aesthetic medicine. It is therefore necessary that, for adequate progress in this field, the contributions of experts from different disciplines come together: hematology, hemotherapy, ophthalmology, reproductive medicine, traumatology, cardiology... are the disciplines represented in Simplaq2024.

Given the nature of the research in this field, the knowledge generated and discussed during the symposium has a clear impact on the clinical aspects of platelet pathologies, transfusion medicine or advanced therapies that use platelet derived products. Simultaneously, aspects of physiology, cellular and molecular biology that are delved into, are even applicable to other sister fields. In particular, this edition will cover the application of different omics-based technologies (proteomics, single-cell transcriptomics) to the study of platelets, where topics of interest in any field that uses these tools will be discussed, such as high throughput data analysis and data processing pipelines.

It is through debate that we aim to generate new bridges of collaboration, which can fuel progress in the generation of knowledge and the consequent applications that can benefit our society. All this is possible with a diverse audience, and we invite you to actively participate, ask questions and make critical comments, and to leave by Friday with more ideas and, if possible, in deeper love with megakaryocytes and platelets.

Cristina Pascual Izquierdo

*Miembro de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH);
Presidenta del Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI), de la SEHH*

Desde la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) damos la enhorabuena a los organizadores del Simposio “Biología y Clínica de Plaquetas” – Simplaq2024, un encuentro de alta calidad científica en el que se resumen los aspectos más novedosos de la fisiología de las plaquetas y su destacado papel en diversas enfermedades. Por ello, desde la SEHH estamos orgullosos de avalar y apoyar esta cita internacional, que reunirá en Oviedo a los principales expertos en este fascinante campo de la Hematología.

La Hematología y Hemoterapia es una especialidad médica que incluye el diagnóstico biológico especializado, la atención clínica de pacientes con hemopatías benignas, malignas, con trastornos de la hemostasia, así como el uso terapéutico de la sangre, los hemoderivados, el trasplante hematopoyético y otras formas de inmunoterapia y terapia celular. La esencia de esta especialidad es el funcionamiento integrado e indisoluble de la clínica con el laboratorio, lo que la convierte en una especialidad médica única.

Por otro lado, los valores fundamentales que rigen la actividad de la SEHH son la excelencia científica y profesional, la colaboración, el entusiasmo y la perseverancia, y por ello, apostamos de manera constante por organizar y apoyar iniciativas como el Simplaq2024, en línea con una de nuestras misiones: la formación integral y continuada de sus miembros. Además, desde la SEHH trabajamos para incentivar y promover la investigación a través de 22 grupos de trabajo, entre los que se encuentra el Grupo Español de Trombocitopenia Inmune (GEPTI), el cual tengo el honor de presidir.

Estoy segura de que eventos científicos como este, contribuyen enormemente al fomento de la colaboración entre profesionales y entidades, también entre diferentes especialidades, y nos anima a los profesionales a seguir aprendiendo y formándonos en esta maravillosa especialidad.

Por último, vuelvo a felicitar a los organizadores del simposio, deseando que sea todo un éxito.



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

From the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy (SEHH) we congratulate the organisers of the Symposium on “Biology and Clinical Aspects of Platelets” – Simplaq2024, a meeting of high scientific quality in which the most innovative aspects of platelet physiology, and their prominent role in various diseases, are summarized. For this reason, we are proud from the SEHH to endorse and support this international event, which will bring together in Oviedo the main experts in this fascinating field of Hematology.

Hematology and Hemotherapy is a medical specialty that includes specialized biological diagnosis, the clinical care of patients with benign and malignant hemopathies or with hemostasis disorders, as well as the therapeutic use of blood, blood products, hematopoietic transplantation and other forms of immunotherapy and cellular therapy. The essence of this specialty is the integrated and inseparable functioning of the clinic with the laboratory, which makes it a unique medical specialty.

On the other hand, the fundamental values that govern the activity of the SEHH are scientific and professional excellence, collaboration, enthusiasm and perseverance, and for this reason, we are constantly committed to organising and supporting initiatives such as Simplaq2024, in line with one of our missions: the comprehensive and continuous training of its members. Furthermore, at the SEHH we work to encourage and promote research through 22 working groups, among which is the Spanish Immune Thrombocytopenia Group (GEPTI), which I have the honour of chairing.

I am sure that scientific events like this contribute enormously to the promotion of collaboration between professionals and entities, also between different specialties, and encourage us professionals to continue learning and training in this wonderful specialty.

Finally, I once again congratulate the organisers of the symposium, wishing it a complete success.



María Eva Mingot Castellano

Miembro de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

Para la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, avalar científicamente el Simposio Biología y Clínica de Plaquetas constituye un motivo de satisfacción y de compromiso con el fomento de la generación de conocimiento y la puesta en común del mismo entre profesionales especializados.

Nos parece, por tanto, necesaria y oportuna la celebración de este Simposio, en el mismo año en que celebraremos el Curso Internacional de Plaquetas (Murcia, septiembre), lo que demuestra que es una materia de singular importancia e interés en la actualidad. Esto se evidencia de forma inequívoca al tratarse de un Simposio orientado al estudio de las plaquetas como componentes celulares con actividad pleiotrópica y mediadora con el endotelio, hematíes y leucocitos, y que participan en multitud de eventos fisiológicos y patológicos de alta morbilidad y mortalidad, como la trombosis y enfermedad cardiovascular, la inflamación, la sepsis y las neoplasias. El objetivo educativo, unido al científico-médico, hace que, sin duda, sea una actividad alineada con los objetivos y fines de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

El programa científico demuestra la inmejorable calidad tanto de contenidos como de ponentes, el carácter multidisciplinar e internacional del Simposio y el esfuerzo por establecer nexos de unión entre investigadores básicos y clínicos, para poder avanzar en la investigación traslacional.

Reiteramos nuestro apoyo e impulso de la segunda edición del Simposio Biología y Clínica de Plaquetas, desde el compromiso con el desarrollo de actividades formativas y científicas de máxima calidad.



For the Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis, the scientific endorsement of the Symposium on Biology and Clinical Aspects of Platelets constitutes a reason for satisfaction and a result of our commitment to promote the generation of knowledge and to share it among specialized professionals.

It seems to us, therefore, necessary and timely to hold this Symposium, in the same year in which we will hold the International Platelet Course (Murcia, September), which shows that it is a subject of singular importance and interest today. This is unequivocally evident as it is a Symposium aimed at the study of platelets, as cellular components with pleiotropic and mediating activity with the endothelium, red blood cells and leukocytes, and that participate in a multitude of physiological and pathological events of high morbidity and mortality, such as thrombosis and cardiovascular disease, inflammation, sepsis and neoplasms. The educational objective, together with the scientific-medical objective, makes it, without a doubt, an activity aligned with the objectives and purposes of the Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis.

The scientific program demonstrates the unbeatable quality of both content and speakers, the multidisciplinary and international nature of the Symposium and the effort to establish links between basic and clinical researchers, in order to advance in translational research.

We reiterate our support and promotion of the second edition of the Symposium on Biology and Clinical Aspects of Platelets, from the commitment to encourage the development of training and scientific activities of the highest quality.



José Antonio Vega

*Decano de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad de Oviedo*

En pocos años, las plaquetas han pasado de ser los trombocitos (θρόμβος, coágulo, y Κύτος, célula) a ser un elemento clave, no solo de la trombosis y la hemostasia, sino también de muchos otros procesos fisiopatológicos como la inflamación y la aterogénesis, la defensa antimicrobiana del huésped y el crecimiento tumoral y la metástasis.

Estos elementos de la sangre son fragmentos celulares anucleados de morfología irregular que contienen, especialmente en gránulos, moléculas biológicamente activas. Las plaquetas sanguíneas son fuente de factores de crecimiento (PDGF, TGFβ, etc.) que estimulan e inhiben el crecimiento y/o la proliferación de algunos tipos celulares, lo que ha hecho de ellas elementos interesantes en el campo de la medicina regenerativa y en terapias avanzadas.

En consecuencia, el conocimiento profundo de la estructura y función de las plaquetas es cada vez más importante en la investigación y en muchos campos de la medicina moderna. El Grupo de Investigación en Plaquetas del Instituto de Investigación sanitaria del Principado de Asturias (ISPA) y el Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo, ha tenido el acierto de organizar, para los próximos días 9 y 10 de mayo, un Simposio sobre “Biología y Clínica de Plaquetas” - Simplaq2024, que seguramente permitirá avanzar en el conocimiento científico y médico de estos elementos sanguíneos.



University of Oviedo

In just a few years, platelets have gone from being thrombocytes (θρόμβος, clot, and Κύτος, cell) to being a key element, not only of thrombosis and hemostasis, but also of many other pathophysiological processes such as inflammation and atherogenesis, antimicrobial host defence and tumour growth and metastasis.

These blood elements are anucleated cellular fragments of irregular morphology that contain, especially in granules, biologically active molecules. Blood platelets are a source of growth factors (PDGF, TGFβ, etc.) that stimulate and inhibit the growth and/or proliferation of some cell types, which has made them interesting elements in the field of regenerative medicine and advanced therapies.

Consequently, a thorough understanding of the structure and function of platelets is increasingly important in research and in many fields of modern medicine. The Platelet Research Group of the Health Research Institute of the Principality of Asturias (ISPA) and the Department of Medicine of the University of Oviedo, has had the good fortune to organise, coming May 9th and 10th, a Symposium focusing on “Biology and Clinical Aspects of Platelets” - Simplaq2024, that will surely advance scientific and medical knowledge around and about these blood elements.



Rubén Martín Payo

*Director del Departamento de Medicina
Universidad de Oviedo*

Como director del Departamento de Medicina, es un honor y un placer presentar el Simposio Biología y Clínica de Plaquetas, que se celebrará en Oviedo, los días 9 y 10 de mayo y que gracias al magnífico trabajo de los comités científico y organizador, desarrollará un programa atractivo y de gran calidad, con ponentes de reconocido prestigio a nivel internacional.

Se trata de un simposio integrador y multidisciplinar, dirigido a profesionales de sociedades científicas, grupos de investigación, profesionales de la salud y estudiantes universitarios. Sin duda alguna, contribuirá al desarrollo del conocimiento relacionado con las

plaquetas que, como no podía ser de otro modo, son el eje central del simposio.

Como se puede apreciar en el programa, su abordaje se realizará con diferentes temáticas, perspectivas y enfoques. El programa abarca contenidos relacionados con las patologías que afectan a las plaquetas, abordajes terapéuticos, relación de las plaquetas con patologías de otros órganos y sistemas, megacariocitopoyesis o inmunidad, entre otras cuestiones.

Un simposio de estas características tiene un alcance social que es bueno poner de manifiesto, ya que toda la sociedad puede sentirse orgullosa, y se beneficia, de profesionales con conocimientos actualizados y de grupos que desarrollan investigación puntera y de referencia a nivel mundial.

El propio formato de simposio permite compaginar de forma óptima el papel protagonista de los ponentes con la deseable participación de los asistentes, que podrán compartir conocimientos, experiencias o formular preguntas que inviten a la reflexión, contribuyendo de ese modo, entre todos, enriquecer aún más la calidad científica del encuentro y al deseable avance del conocimiento.

En nombre de los comités científico y organizador y en el mío propio, esperamos que el Simposio satisfaga vuestras expectativas y resulte provechoso. Estamos seguros de que así será. Y, como no todo va a ser ciencia, esperamos que también disfrutéis mucho de vuestra estancia en nuestra tierra, en nuestro paraíso natural.

As director of the Department of Medicine, it is an honour and a pleasure to present the Symposium Biology and Clinical Aspects of Platelets, which will be held in Oviedo, 9th-10th May, and which, thanks to the magnificent work of the scientific and organising committees, will cover an attractive and high-quality program, with speakers of recognized international prestige.

This is an integrative and multidisciplinary symposium, aimed at professionals from scientific societies, research groups, health professionals and university students. Without a doubt, it will contribute to the development of knowledge related to platelets, which are, as it could not be otherwise, the central axis of the symposium.

As it can be seen in the program, it will touch different themes, perspectives and approaches. The program covers content related to pathologies that affect platelets, therapeutic approaches, the relationship of platelets with pathologies of other organs and systems, megakaryocytopoiesis or immunity, among other issues.

A symposium of these characteristics has a social reach that is important to highlight, since the entire society can feel proud, and benefit from professionals with up-to-date knowledge and groups that develop cutting-edge and world-renowned research.

The symposium format itself makes it possible to optimally combine the leading role of the speakers with the desirable participation of the attendees, who will be able to share knowledge, experiences or ask questions that invite to reflection, thus contributing, together, to further enrich the scientific quality of the meeting and the desirable advancement of knowledge.

On behalf of the scientific and organising committees and on my own behalf, we hope that the Symposium meets your expectations and is beneficial. We are sure that it will be so. And, since not everything is going to be science, we hope that you also really enjoy your stay in our land, in our natural paradise.



University of Oviedo



Fundación para la Investigación y la Innovación
Biosanitaria del Principado de Asturias

Faustino Blanco González

*Director de la Fundación para la Investigación y la Innovación
Biosanitaria de Asturias (FINBA)*



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

En primer lugar, quisiera dar la bienvenida a Asturias a un evento del máximo interés científico dentro del fascinante mundo de las plaquetas, donde se producirá ese deseado diálogo científico entre investigadores básicos y clínicos tan necesario sobre nuevos conocimientos en relación con estos componentes celulares de la sangre, con una perspectiva multidisciplinar que procura entender y tratar aquellas patologías mediadas por las plaquetas, así como de la evolución de las terapias basadas en plaquetas y sus múltiples aplicaciones.

El conocimiento de la fisiología y patología de las plaquetas forma parte del núcleo básico de las competencias que el hematólogo/a debe atesorar ya que supone uno de los principales motivos de consulta en su práctica clínica habitual, siendo particularmente interesante porque le aporta una importante base científica en la formación integral del profesional.

Nos encontramos con una especialidad enormemente rica en su desempeño profesional y donde el ámbito de las terapias avanzadas incentiva como nunca la investigación para incrementar el conocimiento y la calidad de la práctica clínica, con el noble objetivo de mejorar la salud de nuestros pacientes.

First of all, I would like to welcome all participants to Asturias, and to an event of maximum scientific interest within the fascinating world of platelets, where the necessary scientific dialogue between basic researchers and clinicians will take place. New knowledge in relation to these cellular components of blood will be presented with a multidisciplinary approach that seeks to understand and treat pathologies mediated by platelets, as well as to understand and progress in the development of platelet-based therapies and their multiple applications.

Knowledge of the physiology and pathology of platelets is part of the basic core of the skills that the hematologist must possess, since it is one of the main reasons for consultation in their usual clinical practice, being particularly interesting because it provides an important scientific basis in the comprehensive training of the professional.

Hematology, as a clinical specialty, is enormously rich in its professional performance and it encourages research like never before to increase knowledge and the quality of clinical practice (including the field of advanced therapies), with the noble objective of improving the health of our patients.

Por este motivo, recibimos en FINBA y Asturias con una gran satisfacción el próximo Simposio “Biología y Clínica de Plaquetas”, Simplaq2024, y manifestamos todo nuestro apoyo a las actividades científicas que se lleven a cabo. Al tiempo felicitar a Judit Fernández, Inmaculada Soto, Ángel Bernardo y Laura Gutiérrez por la organización de este evento de la más alta calidad científica, una iniciativa que parte del Grupo de Investigación en Plaquetas del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), liderado por Laura Gutiérrez (Profesora Contratada I3 en el Departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo) e investigadores clínicos asociados de dicho Grupo de Investigación, también facultativos del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Expertos profesionales nacionales e internacionales repasarán durante el Simposio los últimos avances de gran relevancia clínica en el campo de su especialidad, lo que significará una gran esperanza de futuro en el vastísimo campo de la Hematología, con un triple objetivo: el académico, el científico y el médico.

Uno de los objetivos de nuestra Fundación, a través de su Instituto de Investigación Sanitaria, es favorecer sinergias interdisciplinarias. El Simposio, al cual han otorgado su aval científico la SEHH y la SETH, consigue reunir ponentes de diferentes disciplinas, más allá de la Hematología y la Hemoterapia, como es el caso de la Oftalmología, la Cardiología, la Traumatología o la Medicina Reproductiva; por lo que estamos seguros de que el evento será todo un éxito que tendrá enorme trascendencia científica en los próximos años. En definitiva, estamos viviendo una época de generación de conocimiento como nunca antes se había producido en el mundo de las plaquetas, lo que justifica sobradamente esta reunión.

Bienvenidos a Asturias, una tierra que acoge el talento científico en nuestro paraíso natural.

For this reason, we, at FINBA, and Asturias, welcome the next Symposium on “Biology and Clinical Aspects of Platelets”, Simplaq2024, with great satisfaction, and we express all our support for the scientific activities carried out. At the same time, I congratulate Judit Fernández, Inmaculada Soto, Ángel Bernardo and Laura Gutiérrez for the organisation of an event of the highest scientific quality, an initiative that parts from the Platelet Research Group of the Health Research Institute of the Principality of Asturias (ISPA), led by Laura Gutiérrez (Associate Professor I3 in the Department of Medicine of the University of Oviedo) and associated clinical researchers from said Research Group, who are also physicians from the Central University Hospital of Asturias (HUCA).

National and international professional experts will review during the Symposium the latest advances of great clinical relevance in the field of their specialty, which will mean great hope for the future in the vast field of Hematology, and in particular, platelet research, with a triple objective: academic, scientific and healthcare.

One of the objectives of our Foundation, through its Health Research Institute, is to promote interdisciplinary synergies. The Symposium, to which the SEHH and SETH have given their scientific endorsement, manages to bring together speakers from different disciplines, beyond Hematology and Hemotherapy, such as Ophthalmology, Cardiology, Traumatology or Reproductive Medicine; therefore, we are sure that the event will be a success of considerable scientific significance in the coming years. In short, we are living in a time of knowledge generation like never before in the world of platelets, which more than justifies this meeting.

Welcome to Asturias, a land that hosts scientific talent in our natural paradise.



SERVICIO DE SALUD
DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

GERENCIA ÁREA SANITARIA IV

Beatriz López Muñiz

Gerente Área Sanitaria IV

Es para mí un placer dar la bienvenida a Oviedo a los participantes del Simposio “Biología y Clínica de Plaquetas” – Simplaq 2024, en su segunda edición.

El conocimiento de la biología y clínica de las plaquetas es relevante no sólo desde el punto de vista de la Hematología, sino también de otras muchas especialidades clínicas. Este Simposio se plantea como un encuentro multidisciplinar con el objetivo general de ampliar conocimientos sobre la biología, la patología y las aplicaciones terapéuticas de las plaquetas. Pero más allá de esa ampliación de conocimientos, siempre necesaria, la importancia de esta actividad radica en su triple enfoque: académico, científico y clínico. La docencia y la investigación son dos pilares fundamentales de la asistencia sanitaria de calidad, de ahí la necesidad de establecer nodos de comunicación y colaboración entre los tres ámbitos (docente, investigador y asistencial). Eventos como éste, lo hacen posible.

El Simposio presenta un programa científico con expertos nacionales e internacionales de diferentes ámbitos y especialidades, con el que se pretende establecer puentes entre la investigación básica y la clínica, así como promover la divulgación de conocimiento, todo ello orientado hacia el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Felicitar al Grupo de Investigación en Plaquetas del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), formado por investigadores básicos y clínicos, entre los que se encuentran facultativos especialistas del Hospital Universitario Central de Asturias, por la iniciativa de organizar estas jornadas. Espero que este Simposio sirva de marco para el intercambio de conocimiento, el debate y la búsqueda de sinergias.

Bienvenidos a Asturias.

It is a pleasure for me to welcome the participants of the Symposium on “Biology and Clinical Aspects of Platelets” – Simplaq 2024, to Oviedo, in its second edition.

Knowledge of the biology and clinical features of platelets is relevant not only from the point of view of Hematology, but also from many other clinical specialties. This Symposium is presented as a multidisciplinary meeting with the general objective of expanding knowledge about the biology, pathology and therapeutic applications of platelets. But beyond this expansion of knowledge, always necessary, the importance of this activity lies in its triple focus: academic, scientific and clinical. Teaching and research are two fundamental pillars of quality healthcare, hence the need to establish nodes of communication and collaboration between the three areas (academic, scientific and healthcare). Events like this make it possible.

The Symposium presents a scientific program with national and international experts from different fields and specialties, which aims to establish bridges between basic and clinical research, as well as to promote the dissemination of knowledge, all oriented towards the diagnosis and treatment of patients.

I congratulate the Platelet Research Group of the Health Research Institute of the Principality of Asturias (ISPA), made up of basic and clinical researchers, among whom are specialist physicians from the Central University Hospital of Asturias, for the initiative of organising these conferences. I hope that this Symposium serves as a framework for the exchange of knowledge, debate and the search for synergies.

Welcome to Asturias.

Quisiera comenzar agradeciendo a los organizadores del Simposio de Biología y Clínica de Plaquetas – SIMPLAQ 2024, que tiene lugar en mayo de 2024 en Oviedo, por contar con nuestra Consejería de Ciencia, Empresas, Formación y Empleo. Como Directora General de Universidad del Principado de Asturias es para mí un honor y un placer poder participar en la presentación del simposio.

Nuestra Consejería de Ciencia apuesta firmemente por la ciencia y la investigación de calidad en Asturias. Creemos, además, en la colaboración público-privada como único camino del éxito científico, especialmente en el ámbito del conocimiento de Ciencias de la Salud. Prueba de ello es nuestra participación, colaboración y apoyo constantes tanto a la FINBA (Fundación para la Investigación y la Innovación Biosanitaria del Principado de Asturias) como al ISPA (Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias), cuyos ejes fundamentales están cimentados sobre el Gobierno del Principado, la Universidad de Oviedo y el Ayuntamiento de Oviedo con un importantísimo respaldo del sector privado.

Fundación e Instituto, FINBA e ISPA, colaboran en la organización de este simposio con Universidad de Oviedo y la FOU (Fundación Universidad de Oviedo), como promotores de la iniciativa.

Creemos que es una suerte y un privilegio que podamos contar en Asturias con la calidad científica e investigadora de la FINBA y del ISPA y muestra de ello son muchos de los avances que se presentan en este simposio. Por ello, no podemos más que manifestar nuestro apoyo a iniciativas como esta, en la que se fomentan la difusión científica y el establecimiento de redes de colaboración público-privadas para el avance científico en beneficio de toda la sociedad.

Termino felicitando y agradeciendo a los promotores, organizadores, colaboradores y participantes por hacer posible la celebración de este Simposio en Asturias.

Sois muy bienvenidos en Asturias y desde la Consejería de Ciencia os deseamos unas jornadas muy fructíferas tanto en el aspecto académico y profesional como en el personal. Igualmente os pedimos que reservéis algo de vuestro tiempo libre para conocer y disfrutar de nuestra querida región, que tiene mucho que ofrecer.



**Principado de
Asturias**

Consejería de
Ciencia, Empresas,
Formación y Empleo

Cristina González-Morán

Directora General de Universidad del Principado de Asturias

I would like to begin by thanking the organisers of the Symposium on Biology and Clinical Aspects of Platelets – SIMPLAQ 2024, which takes place in May 2024 in Oviedo, for counting with our Consejería of Science, Business, Training and Employment. As General Director of the University of the Principality of Asturias, it is an honour and a pleasure for me to be able to participate in the presentation of the symposium.

Our Science Department is firmly committed to science and quality research in Asturias. We also believe in public-private collaboration as the only path to scientific success, especially in the field of Health Sciences. Proof of this is our constant participation, collaboration and support to both the FINBA (Foundation for Biosanitary Research and Innovation of the Principality of Asturias) and the ISPA (Health Research Institute of the Principality of Asturias), whose fundamental axes are founded on the Government of the Principality, the University of Oviedo and the Oviedo City Council with very important support from the private sector.

Foundation and Institute, FINBA and ISPA, collaborate in the organization of this symposium with the University of Oviedo and the FOU (University of Oviedo Foundation), as promoters of the initiative.

We believe that it is fortunate and a privilege that we can count on the scientific and research quality of FINBA and ISPA in Asturias and proof of this are many of the advances presented in this symposium. Therefore, we can only express our support for initiatives like this one, which promote scientific dissemination and the establishment of public-private collaboration networks for scientific advancement for the benefit of the entire society.

I conclude by congratulating and thanking the promoters, organisers, collaborators and participants for making the celebration of this Symposium in Asturias possible.

You are very welcome in Asturias and from the Consejería of Science we wish you very fruitful days both academically, professionally and personally. We also ask you to reserve some of your free time to get to know and enjoy our beloved region, which has a lot to offer.



Principado de
Asturias

Consejería
de Salud

Concepción Saavedra

Consejera de Salud del Principado de Asturias

Cada vez son más los campos de la medicina que precisan un análisis, un conocimiento y una perspectiva multidisciplinar para enfrentarnos a los aspectos más novedosos de la investigación biomédica. Estos son esenciales para la prevención de la enfermedad y el cuidado de la salud de los pacientes que, en el fondo, es la verdadera razón de ser la Consejería de Salud y del Servicio de Salud del Principado de Asturias.

En el caso de la hematología y la investigación sobre uno de los componentes más fascinantes de nuestra sangre como son las plaquetas, es necesario aglutinar diferentes fuentes de conocimiento. Igual que lo es favorecer la interacción entre investigadores básicos y clínicos, para un avance seguro, certero y efectivo en el conocimiento. Por lo que el Simposio Biología y Clínica de Plaquetas (SIMPLAQ 2024) es una excelente ocasión para ello.

Por eso, quiero en primer lugar agradecer al Grupo de Investigación en Plaquetas del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), con su directora Laura Gutiérrez a la cabeza, por esta iniciativa y por conseguir que este simposio se celebre por primera vez en Asturias.

In the last years, an increasing number of medical fields require analysis, knowledge and a multidisciplinary perspective to confront the most innovative aspects of biomedical research. These are essential for the prevention of disease and the health care of patients, which, in essence, is the true reason for being the Ministry of Health and the Health Service of the Principality of Asturias.

It is in the field of hematology and the ongoing research on one of the most fascinating components of our blood, platelets, where it is necessary to bring together different sources of knowledge. Just as it is necessary to promote the interaction between basic and clinical researchers, for a safe, accurate and effective advance in knowledge. Therefore, the Symposium on Biology and Clinical Aspects of Platelets (SIMPLAQ 2024) is an excellent opportunity.

For this reason, I first want to thank the Platelet Research Group of the Health Research Institute of the Principality of Asturias (ISPA), with its director Laura Gutiérrez at the forefront, for this initiative and for ensuring that this symposium is held for the first time in Asturias.

Contar con la aportación de expertos de primera línea mundial en esta materia de dentro y fuera de nuestro país es una excelente ocasión para que nuestros investigadores, clínicos y docentes conozcan de primera mano una visión más profunda de este campo que abra nuevos caminos para la investigación y el tratamiento de enfermedades hematológicas.

Del mismo modo, se trata de una gran oportunidad para mostrar la calidad y el alto nivel de la investigación en nuestra región, y para compartir los avances y logros alcanzados.

A todos los asistentes, les agradezco también su interés y su compromiso con la ciencia, con seguir formándose para poder ofrecer lo mejor de su conocimiento y experiencia al conjunto de la sociedad.

Asturias es tierra de acogida. Toda la comunidad autónoma constituye un marco ideal para la organización de eventos de carácter científico, pero además, ofrece una combinación única de paisajes, cultura y gastronomía por lo que les animo a que aprovechen su estancia y descubran todos los tesoros que el Principado de Asturias tiene para ofrecer.

Having the contribution of world-class experts in this subject from inside and outside our country is an excellent opportunity for our researchers, clinicians and teachers, to learn first-hand a deeper vision of this field that opens new paths for research and the treatment of hematological diseases.

Likewise, it is a great opportunity to show the quality and high level of research in our region, and to share the progress and achievements made.

To all attendees, I also thank you for your interest and commitment to science, to continue training to be able to offer the best of your knowledge and experience to society as a whole.

Asturias is a welcoming land. The entire region constitutes an ideal setting for the organisation of scientific events, but it also offers a unique combination of landscapes, culture and gastronomy, so I encourage you to take advantage of your stay and discover all the treasures that the Principality of Asturias has to offer.




PROGRAMA

PROGRAMME AT A GLANCE

9 de mayo | 9th May

14:00 Reception

15:00 Welcome
Scientific Organisers
Institutional and Local Authorities

SESSION 01. 
**Megakaryopoiesis and platelets – basics
and new aspects breaking the paradigm**

Chair: Laura Gutiérrez
University of Oviedo and ISPA, Oviedo

15:40 Megakaryopoiesis and
development

Pavel Davizón Castillo
Bloodworks Northwest Research Institute and
University of Washington, Seattle (USA)

16:10 C3G, a new player in
megakaryopoiesis and platelet
function


Carmen Guerrero Arroyo
IBMCC, Universidad de Salamanca, IBSAL,
Salamanca

16:40 New insights in platelets and the
immune continuum

Rick Kapur
Sanquin Research and Landsteiner Laboratory,
Amsterdam (The Netherlands)

17:10 Megakaryocyte homeostasis and
immune cell crosstalk

Florian Gärtner
Department of Medicine I, LMU Klinikum, Munich
(Germany)

17:40-18:00 
Coffee Break

SESSION 02. 
Immune Thrombocytopenia

Chair: Inmaculada Soto Ortega
HUCA and ISPA, Oviedo

18:00 Old and new treatment options for
ITP: promoting production and fighting
destruction

María Eva Mingot Castellano
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto
de Biomedicina de Sevilla

18:30 Tapering of medication in the ITP
patient: rationale and update

David Valcárcel Ferreiras
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

19:00 Refractory ITP & personalized ITP
treatment – Round Table

Participants: Inmaculada Soto Ortega, María Eva
Mingot Castellano & David Valcárcel Ferreiras

10 de mayo | 10th May

8:30 Reception

SESSION 03. 
**Platelets in disease (within and beyond
hemostasis)**

Chair: Patricia Martínez Botía
ISPA, Oviedo

9:00 Inherited thrombocytopenias: much
more than a disorder of platelets

María Luisa Lozano
Hospital General Universitario Morales
Meseguer, Murcia

9:30 Platelets in Haemophilia

Ángel Bernardo Gutiérrez
HUCA and ISPA, Oviedo

10:00 Platelet signalling - acetylation

Antonio Moscardó Martínez
IIS La Fe, Valencia

10:30 Proteomics insights to platelet
phenotype and function

Joseph E. Aslan
Oregon Health & Science University, Portland
(USA)

11:00 Platelets as mirror of the health
status

Patricia Martínez Botía
ISPA, Oviedo

11:30-12:00

Coffee Break

SESSION 04.

Breakthrough in diagnostics and treatment of platelet dysfunction

Chair: Daniel Martínez Carballeira

HUCA and ISPA, Oviedo

12:00 Diagnostics: from functional assays to sequencing

José Rivera Pozo

Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

12:30 Antiplatelet treatment in cardiovascular disease

José Rozado Castaño

HUCA and ISPA, Oviedo

13:00 Treatment of platelet production defects (neither more, nor less): TPO receptor agonists, kinase inhibitors and cytoreducers

Daniel Martínez Carballeira

HUCA and ISPA, Oviedo

13:30 Gene therapy and Bernard Soulier syndrome

Pedro Real Luna

GENyO, Granada

14:00-15:00

Lunch

SESSION 05.

Platelet-based therapy and platelet-derived bio-products

Chair: María del Carmen Muñoz Turrillas

Centro Regional de Transfusión de Toledo-Guadalajara

15:00 Molecular profiling of platelet rich plasma (PRP) and platelet secretomes

Andrea Acebes Huerta

PlaBiTe and ISPA, Oviedo

15:30 Platelet-based products in Traumatology

Judit Fernández Fuertes

HUCA, University of Oviedo and ISPA, Oviedo

16:00 Platelet-derived bio-products in the treatment of ocular pathologies

Jesús Merayo Lloves

University of Oviedo, University Institute Fernández-Vega and ISPA, Oviedo

16:30-16:50

Coffee Break

16:50 Extracellular vesicles in disease and platelet concentrates:

A proteomics perspective

Angel García Alonso

Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Santiago de Compostela

17:20 Application of platelet-based bioproducts in reproductive medicine

Alicia Francos Pérez

Clínica EMBY, Oviedo

17:50 Safety of platelet-derived bio-products: Zooming into pathogen reduction treatments (PRTs) and platelet transfusion

María del Carmen Muñoz Turrillas

Centro Regional de Transfusión de Toledo-Guadalajara

18:20 Closing remarks

Scientific Organisers

18:30-19:30

Wine

Flute Ensemble from “Ángel Muñiz Toca” Music Academy. Conductor: Rubén Martínez Bastián.

Music selection during the event by Zenepha L.G.

RESÚMENES

ABSTRACTS



9th May

SESSION 01.

Megakaryopoiesis and platelets – basics and new aspects breaking the paradigm


Chair: Laura Gutiérrez

University of Oviedo and ISPA, Oviedo

- 15:40 **Megakaryopoiesis and development**
Pavel Davizón Castillo
Bloodworks Northwest Research Institute and University of Washington,
Seattle (USA)

 - 16:10 **C3G, a new player in megakaryopoiesis and platelet function**
Carmen Guerrero Arroyo
IBMCC, Universidad de Salamanca, IBSAL, Salamanca

 - 16:40 **New insights in platelets and the immune continuum**
Rick Kapur
Sanquin Research and Landsteiner Laboratory, Amsterdam (The Netherlands)

 - 17:10 **Megakaryocyte homeostasis and immune cell crosstalk**
Florian Gärtner
Department of Medicine I, LMU Klinikum, Munich (Germany)
- 

Megakaryopoiesis and development

Pavel Davizón Castillo

Bloodworks Northwest Research Institute and University of Washington, Seattle (USA)

Megakaryopoiesis, the intricate process driving the differentiation of hematopoietic bone marrow precursors into megakaryocytes, the progenitors of platelets, plays a pivotal role in hemostasis and thrombosis. In this presentation, Dr. Davizon-Castillo will provide an overview of the latest advancements in understanding the biology of megakaryocytes and platelets. The primary focus of this presentation will center on the application of multi-Omics approaches as powerful tools for uncovering the functional and metabolic pathways that govern megakaryocyte development and platelet formation and function in health and disease. Such an approach has been effective in studying the role of inflammation on megakaryocytes and platelets in aging and in age-related diseases like myeloproliferative neoplasms (MPNs).

Their ongoing investigations have led to the identification of autophagy as a critical regulator governing megakaryocytes and platelets in polycythemia vera (PV), a subtype of Philadelphia-negative MPNs. We will provide mechanistic insight into how inflammation orchestrates the reprogramming of megakaryocytes via autophagy, leading to the generation of platelets displaying a deregulated hemostatic profile in inflammatory diseases such as PV. Furthermore, this presentation will explore potential therapeutic strategies aimed at restoring the hemostatic role of platelets in inflammatory diseases, thus providing potential therapeutic alternatives to ameliorate the elevated risk for thrombosis and hemorrhage in these conditions.

Megacariopoyesis y desarrollo

La megacariopoyesis es un proceso intrincado que promueve la diferenciación de los precursores hematopoyéticos de la médula ósea en megacariocitos, que a la vez dan origen a las plaquetas. Este proceso desempeña un papel fundamental en la hemostasia y la trombosis ya que desórdenes que afectan el número plaquetario o que causan alteraciones cualitativas de las plaquetas rompen el balance hemostático. En esta presentación, el Dr. Davizón-Castillo proporcionará una visión general de los últimos avances en la comprensión de la biología de los megacariocitos y las plaquetas. El enfoque principal de esta presentación se centrará en la aplicación de estrategias multiómicas como poderosas herramientas para descubrir las vías funcionales y metabólicas que regulan el desarrollo de los megacariocitos, así como la formación y función plaquetaria en la salud y la enfermedad. Tal enfoque ha sido efectivo en el estudio del papel de la inflamación en los megacariocitos y las plaquetas en el envejecimiento y en enfermedades relacionadas con la edad avanzada, como son las neoplasias mieloproliferativas (NMP).

Sus investigaciones en curso han identificado a la autofagia como un regulador importante de los megacariocitos y las plaquetas en la policitemia vera (PV), un subtipo de NMP Filadelfia negativas. Dicha presentación proporcionará información mecanística sobre cómo la inflamación asociada a las NMP orquesta la reprogramación de los megacariocitos a través de la autofagia. Tales efectos promueven la generación de plaquetas con un perfil hemostático deregulado en enfermedades inflamatorias, como la PV. Además, esta presentación explorará estrategias terapéuticas dirigidas a restablecer el papel hemostático de las plaquetas en enfermedades inflamatorias, ofreciendo así alternativas terapéuticas potenciales para mejorar el riesgo elevado de trombosis y hemorragia asociado con patologías inflamatorias.

C3G, a new player in megakaryopoiesis and platelet function

Carmen Guerrero Arroyo

IBMCC, Universidad de Salamanca, IBSAL, Salamanca

C3G is a guanine nucleotide exchange factor (GEF) for Rap GTPases, which are essential in platelet function. Using mouse models featuring platelet-specific overexpression or ablation of C3G, we have uncovered novel roles of C3G in regulating various aspects of platelet biology.

C3G is involved in the differentiation of immature hematopoietic cells into megakaryocytes. Bone marrow cells from transgenic C3G, but not from transgenic C3G Δ Cat (a mutant lacking the catalytic domain) mice, exhibit increased expression of differentiation markers CD41 and CD61 upon thrombopoietin (TPO) treatment. Additionally, C3G overexpression increases the number of CD41+ megakaryocytes with high DNA content. C3G-transgenic megakaryocytes, from fresh bone marrow explants, show increased migration from the osteoblastic to the vascular niche and an enhanced ability to form proplatelets. Furthermore, transgenic expression of C3G boosts platelet counts in response to TPO injection *in vivo* and induces adipogenesis in the bone marrow under pathological conditions.

Furthermore, C3G participates in the principal platelet pathways regulating Rap1b activity, leading to the activation of integrin α IIb β 3. Consequently, transgenic expression of C3G increases platelet activation and aggregation, while C3G-knockout platelets show a significant delay in platelet activation and aggregation, resulting in decreased thrombus formation *in vivo*. C3G undergoes phosphorylation at Tyr504 through a mechanism involving PKC-Src. This phosphorylation is positively regulated by ERKs through the inhibition of the tyrosine phosphatase Shp2. Moreover, C3G participates in the ADP-P2Y₁₂-PI3K-Rap1b pathway and serves as a mediator of thrombin-TXA₂ activities. However, C3G inhibits the synthesis of TXA₂ through the regulation of cPLA₂.

C3G, un nuevo actor en la megacariopoyesis y la función plaquetaria

C3G es un factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) para las GTPasas Rap, proteínas esenciales en la función plaquetaria. Utilizando modelos de ratón con sobreexpresión o ablación de C3G específica de plaquetas, hemos descubierto nuevas funciones de C3G en la regulación de diversos aspectos de la biología de las plaquetas.

C3G participa en la diferenciación de células hematopoyéticas inmaduras en megacariocitos. Las células de la médula ósea de ratones transgénicos C3G, pero no de ratones transgénicos C3G Δ Cat (un mutante que carece del dominio catalítico), exhiben una mayor expresión de marcadores de diferenciación CD41 y CD61 tras el tratamiento con trombopoyetina (TPO). Además, la sobreexpresión de C3G aumenta el número de megacariocitos CD41+ con alto contenido de ADN. Los megacariocitos transgénicos C3G, procedentes de explantes frescos de médula ósea, muestran una mayor migración desde el nicho osteoblástico al vascular y una mayor capacidad para formar proplaquetas. Además, la expresión transgénica de C3G aumenta el recuento de plaquetas en respuesta a la inyección de TPO *in vivo* e induce la adipogénesis en la médula ósea en condiciones patológicas.

Además, C3G participa en las principales vías plaquetarias que regulan la actividad de Rap1b, lo que lleva a la activación de la integrina α IIb β 3. En consecuencia, la expresión transgénica de C3G aumenta la activación y agregación plaquetaria, mientras que las plaquetas knockout para C3G muestran un retraso significativo en la activación y agregación plaquetaria, lo que resulta en una disminución de la formación de trombos *in vivo*. C3G sufre fosforilación en Tyr504 mediante un mecanismo que involucra a PKC-Src. Esta fosforilación está regulada positivamente por las ERK mediante la inhibición de la tirosina

C3G contributes to platelet-mediated angiogenesis in tumors and other contexts through the modulation of α -granule secretion. Furthermore, overexpression of C3G in platelets significantly increases mouse melanoma cell metastasis. Specifically, C3G regulates α -granule secretion via PKC δ , without affecting δ -granules or lysosomes. Mechanistically, C3G activates RalA in a GEF-dependent manner, facilitating vesicle docking while interfering with the formation of the trans-SNARE complex, thereby restricting vesicle fusion. As a result, C3G plays a crucial role in platelet spreading. C3G promotes the formation of lamellipodia during platelet spreading on specific substrates by enhancing actin polymerization via Src and Rac1-Arp2/3 pathways, but not Rap1. Accordingly, C3G deletion in platelets favors kiss-and-run exocytosis. Additionally, C3G-deficient platelets exhibit reduced phosphatidylserine exposure, resulting in decreased thrombin generation. This, along with defective actin polymerization and spreading, leads to impaired clot retraction. Therefore, platelet C3G plays a dual role by facilitating platelet spreading and clot retraction through the promotion of outside-in signaling while concurrently downregulating α -granule secretion by restricting granule fusion.

In summary, C3G plays specific platelet functions that are complementary to those of other Rap1b GEFs, such as CalDAG-GEFI, allowing tight modulation of Rap1 activity in platelets and megakaryocytes. In addition, through GEF-dependent and -independent mechanisms, C3G plays important roles in angiogenesis, tumor growth, and metastasis by regulating platelet secretion.

fosfatasa Shp2. Además, C3G participa en la vía ADP-P2Y₁₂-PI3K-Rap1b y sirve como mediador de las actividades de trombina-TXA₂. Sin embargo, C3G inhibe la síntesis de TXA₂ mediante la regulación de cPLA₂.

C3G contribuye a la angiogénesis mediada por plaquetas en tumores y otros contextos mediante la modulación de la secreción de gránulos α . Además, la sobreexpresión de C3G en plaquetas aumenta significativamente la metástasis de células de melanoma de ratón. Específicamente, C3G regula la secreción de gránulos α a través de PKC δ , sin afectar a los gránulos δ ni a los lisosomas. Mecánicamente, C3G activa RalA de una manera dependiente del GEF, lo que facilita la interacción de las vesículas con la membrana plasmática, pero interfiere con la formación del complejo trans-SNARE, restringiendo la fusión de las vesículas. Como resultado, C3G desempeña un papel crucial en la extensión plaquetaria sobre sustrato. C3G promueve la formación de lamelipodios durante la extensión plaquetaria sobre sustratos específicos al promover la polimerización de actina a través de las vías Src y Rac1-Arp2/3, pero no Rap1. En consecuencia, la delección de C3G en plaquetas favorece la exocitosis de tipo Kiss-and-run. Además, las plaquetas con deficiencia de C3G presentan una exposición reducida a la fosfatidilserina, lo que da lugar a una menor generación de trombina. Esto, junto con una extensión y polimerización de actina defectuosas, conduce a una retracción deficiente del coágulo. Por lo tanto, el C3G plaquetario desempeña una doble función al facilitar la extensión plaquetaria y la retracción del coágulo, promoviendo la señalización de tipo outside-in y, al mismo tiempo, regula negativamente la secreción de gránulos α al restringir la fusión de los gránulos.

En resumen, C3G desempeña funciones plaquetarias específicas que son complementarias a las de otros Rap1b GEF, como CalDAG-GEFI, lo que permite una precisa modulación de la actividad de Rap1 en plaquetas y megacariocitos. Además, a través de mecanismos dependientes e independientes de su actividad GEF, C3G realiza funciones importantes en la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metástasis al regular la secreción plaquetaria.

New insights in platelets and the immune continuum

Rick Kapur

Sanquin Research and Landsteiner Laboratory,
Amsterdam (The Netherlands)

Platelets are classically known for their role in regulating hemostasis. It is, however, becoming increasingly clear that platelets can also convey important non-hemostatic immune functions, such as during infection and inflammation. Platelets can battle invading pathogens and communicate with various other cells thereby regulating immune functions. In this talk the sophisticated mechanisms will be discussed by which platelets can elicit an immunomodulatory response. This may also occur in the setting of the autoimmune bleeding disorder immune thrombocytopenia (ITP). In ITP, platelets are destroyed by the immune system, however, platelets may also participate in the immune response in ITP and thereby not only be victims but also be in charge of their own fate. Due to the large degree of heterogeneity and despite the availability of several treatment options, therapeutic management can be challenging in ITP patients. Immune functions of platelets may potentially also be exploited to ultimately help guide and improve personalized therapeutic management in ITP.

Nuevos conocimientos sobre las plaquetas y el continuo inmunológico

Las plaquetas son clásicamente conocidas por su papel en la regulación de la hemostasia. Sin embargo, cada vez está más claro que las plaquetas también pueden ejecutar importantes funciones inmunes no hemostáticas, como durante la infección y la inflamación. Las plaquetas pueden combatir patógenos invasores y comunicarse con otras células, regulando así las funciones inmunes. En esta charla se discutirán los sofisticados mecanismos mediante los cuales las plaquetas pueden provocar una respuesta inmunomoduladora. Esto también puede ocurrir en el contexto del trastorno hemorrágico autoinmune, trombocitopenia inmune (PTI). En la PTI, las plaquetas son destruidas por el sistema inmunológico; sin embargo, las plaquetas también pueden participar en la respuesta inmune en la PTI y, por lo tanto, no sólo ser víctimas sino también ser responsables de su propio destino. Debido al gran grado de heterogeneidad y a pesar de la disponibilidad de varias opciones de tratamiento, el manejo terapéutico puede ser un desafío en los pacientes con PTI. Las funciones inmunes de las plaquetas también podrían explotarse para, en última instancia, ayudar a guiar y mejorar el manejo terapéutico personalizado en la PTI.

Megakaryocyte homeostasis and immune cell crosstalk

Innate immune sensing by plasmacytoid dendritic cells controls megakaryocyte homeostasis

Florian Gärtner

Department of Medicine I, LMU Klinikum, Munich
(Germany)

Platelets are anucleated cells that circulate in the blood to maintain vascular barrier function in health and disease. They are produced in the bone marrow (BM) by their precursors, the megakaryocytes (MKs), in a process known as thrombopoiesis. During thrombopoiesis, MKs release platelets, completely consuming their cell body. Consequently, continuous replenishment of fragmented MKs from MK progenitors (megakaryopoiesis) is required to ensure MK homeostasis and sustained platelet production.

Here we identify a homeostatic circuit that balances thrombopoiesis and megakaryopoiesis in BM tissue. Patrolling plasmacytoid dendritic cells (pDCs), a unique subset of innate immune cells specialised in antiviral immunity, sense MK turnover by detecting cell-free DNA released from apoptotic MKs. Innate immune signalling via the MYD88-IRF7 pathway activates pDCs to release IFN- α , which in turn triggers megakaryopoiesis to replenish MKs and maintain platelet homeostasis during steady state and stress. Thus, our data establish innate immune sensing by pDCs as a key mechanism controlling cellular homeostasis in the BM and blood. Perturbed pDC function, such as strong activation during viral infection with SARS-CoV-2, increases megakaryopoiesis, leading to marked hyperplasia of the megakaryocytic lineage. Our data may therefore provide a mechanistic explanation for the changes in platelet counts often observed during inflammation and infection, and open up new avenues for therapeutic intervention.

Homeostasis de megacariocitos y comunicación entre células inmunitarias

La detección inmune innata mediante células dendríticas plasmocitoides controla la homeostasis de los megacariocitos

Las plaquetas son células anucleadas que circulan en la sangre para mantener la función de la barrera vascular en la salud y la enfermedad. Son producidas en la médula ósea (MO) por sus precursores, los megacariocitos (MK), en un proceso conocido como trombopoyesis. Durante la trombopoyesis, los MK liberan plaquetas y consumen por completo su cuerpo celular. En consecuencia, se requiere una reposición continua de MK fragmentados a partir de los progenitores de MK (megacariopoyesis) para garantizar la homeostasis de MK y la producción sostenida de plaquetas.

Aquí identificamos un circuito homeostático que equilibra la trombopoyesis y la megacariopoyesis en el tejido de la MO. Las células dendríticas plasmocitoides (pDC), un subconjunto único de células inmunes innatas especializadas en inmunidad antiviral, detectan el recambio de MK al detectar el ADN libre de células liberado por las MK apoptóticas. La señalización inmune innata a través de la vía MYD88-IRF7 activa las pDC para liberar IFN- α , lo que a su vez desencadena la megacariopoyesis para reponer los MK y mantener la homeostasis plaquetaria durante el estado estacionario y el estrés. Por lo tanto, nuestros datos establecen la detección inmune innata por parte de las pDC como un mecanismo clave que controla la homeostasis celular en la MO y la sangre. La función pDC perturbada, como una fuerte activación durante la infección viral por SARS-CoV-2, aumenta la megacariopoyesis, lo que lleva a una marcada hiperplasia del linaje megacariocítico. Por lo tanto, nuestros datos pueden proporcionar una explicación mecanística de los cambios en los recuentos de plaquetas que a menudo se observan durante la inflamación y la infección, y abrir nuevas vías para la intervención terapéutica.

SESSION 02.

Immune Thrombocytopenia

Chair: Inmaculada Soto Ortega
HUCA and ISPA, Oviedo



- 18:00 Old and new treatment options for ITP: promoting production and fighting destruction
María Eva Mingot Castellano
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla
- 18:30 Tapering of medication in the ITP patient: rationale and update
David Valcárcel Ferreiras
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
- 19:00 Refractory ITP & personalized ITP treatment – Round Table
Participants: Inmaculada Soto Ortega, María Eva Mingot Castellano & David Valcárcel Ferreiras



Old and new treatment options for ITP: promoting production and fighting destruction

María Eva Mingot Castellano

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disorder that occurs as a result of antibodies against platelets, that mediate their destruction. The logical reasoning from a therapeutic point of view seems to try to reduce this destruction by reducing the production of antibodies or blocking the activity of the macrophage system. On the other hand, we currently know that platelet production is also altered in these patients and that the use of platelet growth factors is very useful.

After the discovery of thrombopoietin (TPO) and the development of TPO analogues, cases of therapeutic success have been described in refractory ITP patients; however, the development of neutralizing antibodies in these patients led to the withdrawal of use and additional development of first generation TPO analogues. Currently, the second generation of thrombopoietic growth factors (or TPO receptor agonists -TPO-RAs) stimulate c-MPL (the TPO receptor) but do not share homology with the original hormone. Second-generation thrombopoietic growth factors have been shown to obtain response in 50-80% of ITP patients with low toxicity, and therefore offer a very suitable therapeutic option. The first of those agents to enter clinical trials and to be approved by the FDA is romiplostim, which is administered subcutaneously once a week. Eltrombopag is the second TPO-RA approved by the FDA and has an advantage over romiplostim since the latter is administered orally. Lusutrombopag and Avatrombopag are the latest TPO-RAs approved to be introduced via oral formulation.

Viejas y nuevas opciones de tratamiento para la PTI: promoviendo la producción y luchando contra la destrucción

La Púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es un trastorno autoinmune se produce como consecuencia de anticuerpos contra las plaquetas, esponsables de su destrucción. El razonamiento lógico desde el punto de vista terapéutico parece ser el intentar disminuir dicha destrucción reduciendo la producción de anticuerpos o bloqueando la actividad del sistema macrofágico. Por otro lado, actualmente sabemos que la producción de plaquetas también está alterada en estos pacientes y que el uso de factores de crecimiento plaquetar es de gran utilidad.

Tras el descubrimiento de la trombopoyetina (TPO) y el desarrollo de análogos de la TPO, han sido descritos casos de éxito terapéutico en pacientes de PTI refractarios, sin embargo, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes en estos pacientes llevó a la retirada del uso y desarrollo adicional de los análogos de TPO de primera generación. En la actualidad, la segunda generación de los factores de crecimiento trombopoyético (o agonistas del receptor de la TPO -AR-TPO-) estimulan c-MPL (el receptor de TPO) pero no comparten homología con la hormona original. Los factores de crecimiento trombopoyéticos de segunda generación han mostrado tener respuesta en el 50-80% de los pacientes de PTI con una toxicidad baja, y por lo tanto ofrecen una opción terapéutica muy adecuada. El primero de esos agentes en entrar en ensayos clínicos y ser aprobado por la FDA es romiplostim, que se administra por vía subcutánea una vez a la semana. Eltrombopag es el segundo AR-TPO aprobado por la FDA y supone una ventaja con respecto a romiplostim ya que, éste último, se administra por vía oral.

The use of these medications as a second line of treatment in chronic refractory ITP is clearly indicated in clinical guidelines. Although not yet described in guidelines, their use in newly diagnosed and persistent ITP patients is becoming more frequent as a treatment to try to avoid premature splenectomies.

Experiences have been described in pregnant women treated with these drugs, the most extensive being the one related to romiplostim. Among the most common side effects are headaches and myalgia for romiplostim and avatrombopag, and hypertransaminasemia for eltrombopag. Secondary myelofibrosis has been described in 1-10% of subjects, reversible in most cases after discontinuation of the drug.

Among the 2nd line immunomodulatory treatment options, fostamatinib is one of the therapeutic innovations recently included in the pharmacopoeia of routine clinical practice. It is a splenic tyrosine kinase (SYK) inhibitor that blocks phagocytosis of autoantibody-coated platelets by the reticuloendothelial system. When opsonizing immunoglobulin binds to Fc receptors on macrophages, cytoskeletal rearrangements allow them to initiate phagocytosis. Cellular changes are mediated by a signaling cascade involving several kinases. Among these, splenic tyrosine kinase (SYK) plays a central role in activating mediators of phagocytosis. SYK is a non-receptor tyrosine phosphorylating enzyme that is responsible for triggering signaling pathways through ERK, p38 or JNK. Fostamatinib is an orally administered prodrug that was designed to deliver the active metabolite R940406 (R406), which is a SYK inhibitor. Its approval is based on the results of two phase III trials, FIT-1 and FIT-2, in adult patients with persistent or chronic primary ITP. Platelet response, established at counts $\geq 50 \times 10^9/L$ at ≥ 4 of the last 6 visits between weeks 14 and 24, was achieved in 16.8% of patients (vs the 2.1% amongst those who received the placebo).

Lusutrombopag y Avatrombopag son los últimos AR-TPO aprobados para ser introducidos mediante formulación oral.

El uso de estos medicamentos como segunda línea de tratamiento en PTI crónica refractaria está claramente indicado en las guías clínicas. Aunque todavía no descrito en guías, su uso en pacientes de PTI de nuevo diagnóstico y persistentes, es cada vez es más frecuente como tratamiento para intentar evitar las esplenectomías prematuras.

Se han descrito experiencias en mujeres gestantes tratadas con estos fármacos, siendo la más extensa la relacionada con romiplostim. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran las cefaleas y mialgias para romiplostim y avatrombopag, e hipertransaminasemia para eltrombopag. Se han descrito cuadros de mielofibrosis secundaria en 1-10% de los sujetos, reversible en la mayoría de los casos tras la suspensión del fármaco.

Entre las opciones de tratamiento de 2^a línea inmunomoduladoras, fostamatinib es una de las innovaciones terapéuticas recientemente incluidas en la farmacopea de la práctica clínica habitual. Se trata de un inhibidor de la tirosinkinasa esplénica (SYK) que bloquea la fagocitosis de plaquetas recubiertas de autoanticuerpos por el sistema reticuloendotelial. Cuando la inmunoglobulina opsonizante se une a los receptores Fc de los macrófagos, los reordenamientos del citoesqueleto les permiten iniciar la fagocitosis. Los cambios celulares están mediados por una cascada de señalización que involucra varias quinasas. Entre estas, la tirosina quinasa del bazo (SYK) desempeña un papel central al activar mediadores de fagocitosis. SYK es una enzima fosforilante de tirosina no receptora que es responsable de desencadenar vías de señalización a través de ERK, p38 o JNK. Fostamatinib es un profármaco administrado por vía oral que fue diseñado para administrar el metabolito activo R940406 (R406), que es un inhibidor de SYK. Su autorización se basa en los resultados de dos ensayos de

In a long-term extension study, with a mean duration of 19 months, 75% of patients discontinued treatment due to lack of response or adverse events in 34% or 21% of cases, respectively. Patients were more likely to respond when fostamatinib was used as second-line therapy rather than third line (or later). Regarding the safety profile, although most adverse events were mild or moderate, the discontinuation rate due to these events was 21% in the aforementioned studies. It should be noted that fostamatinib has a detrimental effect on osteogenesis in patients under 18 years of age who have not reached full skeletal maturity, as well as on ossification in any patient after a fracture. Finally, its antiangiogenic action recommends against its use during pregnancy.

Considering the improvement that the incorporation of TPO-RAs and other drugs has brought in the treatment of ITP, there are still many questions regarding its pharmacokinetics or mechanism of action and applications: are there response prediction factors? Is there long-term toxicity? Can they be used concomitantly? How can they be used to prepare the thrombocytopenic patient for surgery? Can they be combined with immunosuppressive medications to achieve higher response rates in ITP? Could they be implemented in the treatment of gestational thrombocytopenia or in secondary immune thrombocytopenias? These aspects will be reviewed and further discussed during the Round Table.

fase III, FIT-1 y FIT-2, en pacientes adultos con PTI primaria persistente o crónica. La respuesta plaquetaria, establecida en recuentos $\geq 50 \times 10^9/l$ en ≥ 4 de las últimas 6 visitas entre las semanas 14 y 24, se logró en el 16,8 % de los pacientes (frente al 2,1 % en los que recibieron el placebo).

En un estudio de extensión a largo plazo, con una duración media de 19 meses, el 75% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por falta de respuesta o efectos adversos en el 34% o 21% de los casos, respectivamente. Los pacientes tenían más probabilidades de responder cuando fostamatinib se usaba como terapia de segunda línea en lugar de tercera línea (o más). En cuanto al perfil de seguridad, aunque la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados, la tasa de interrupción por estos eventos fue del 21% en los estudios antes mencionados. Hay que señalar que fostamatinib tiene un efecto perjudicial sobre la osteogénesis en pacientes menores de 18 años que no han alcanzado la madurez esquelética completa, así como sobre la osificación en cualquier paciente tras una fractura. Finalmente, su acción antiangiogénica desaconseja su uso durante el embarazo.

Considerando un hecho la mejora que ha aportado la incorporación de AR-TPO y otros fármacos en el tratamiento de PTI, siguen existiendo muchas preguntas con respecto a su farmacocinética o mecanismo de acción y aplicaciones: ¿existen factores de predicción a respuesta?, ¿hay toxicidad a largo plazo?, ¿se pueden usar de manera concomitante?, ¿cómo utilizarlos para preparar al paciente trombocitopénico a cirugía?, ¿se pueden combinar con medicamentos inmunosupresores para conseguir mayores tasas de respuesta en PTI?, ¿se podrían implementar en el tratamiento de trombocitopenia gestacional o en trombocitopenias inmunes secundarias? Estos aspectos se revisarán y discutirán en profundidad durante la Mesa Redonda.

Tapering of medication in the ITP patient: rationale and update

David Valcárcel Ferreira

Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

In most adults, immune thrombocytopenia (ITP) follows a chronic course in which platelet counts fluctuate around a variable figure from one patient to another, requiring individualized treatment consideration based on both this aspect (the patient's typical platelet count) and other patient-related factors, including the need for other medications (especially antiplatelet or anticoagulant agents) and the patient's lifestyle, as these factors impact the bleeding risk of each specific patient.

With the introduction of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) over a decade ago, we have had a therapeutic tool that is both effective and with a favorable toxicity profile. Initially, these drugs, which primarily stimulate megakaryocytes to increase platelet counts, were considered as indefinite treatment due to severe thrombocytopenia in pivotal trials after discontinuation. However, with increased experience and their application in earlier treatment lines, a significant proportion of patients (20-30%) have been able to stop treatment and maintain a safe platelet count range (especially above 30 or $50 \times 10^9/L$), termed sustained treatment-free response (STFR). This has been documented in three prospective studies, two with eltrombopag and one with romiplostim, confirming that nearly one in three patients receiving second-line treatment with a TPO-RA will achieve STFR. More recently, similar data have been shown with avatrombopag in retrospective studies.

Additionally, a similar response has been documented with molecules having a different mechanism of action, such as rituximab, an anti-CD20 drug sometimes used in ITP patients, where around 20% of patients achieve sustained responses at 5 years. The latest addition to the therapeutic arsenal for ITP is fostamatinib,

Tapering en el paciente con PTI: justificación y actualización

En la mayoría de los adultos la trombocitopenia inmune (PTI) tiene un curso crónico en el que las plaquetas oscilan en torno a una cifra variable de un paciente a otro, lo que hace que sea necesario individualizar la necesidad de tratamiento en cada caso, teniendo en cuenta tanto este aspecto (la cifra de plaquetas habitual del paciente) como otros aspectos relacionados con el paciente entre los que habría que destacar tanto la necesidad de toma de otros fármacos (especialmente antiagregantes o anticoagulantes) como el estilo de vida del paciente, ya que estos factores impactan en el riesgo de sangrado de cada paciente concreto.

Desde la incorporación de los análogos del receptor de la trombopoyetina (arTPO) hace algo más de 10 años, contamos con una herramienta terapéutica a la vez eficaz y con un perfil de toxicidad favorable. En un primer momento estos fármacos, cuya principal acción es la estimulación de los megacariocitos para incrementar la cifra de plaquetas, se consideraron un tratamiento indefinido, ya que la mayoría (pero no todos) los pacientes en los ensayos pivotaes presentaban una severa trombocitopenia, similar o mayor que la basal, en el momento de parar el tratamiento. Sin embargo, según se ha ido ganando experiencia con el empleo de estos fármacos y con su uso en fases más precoces se ha podido comprobar que un porcentaje significativo de pacientes (entre un 20 y un 30%) podrá parar el tratamiento y mantener una cifra de plaquetas en un rango de seguridad (recuentos superiores a 30 y especialmente $50 \times 10^9/L$) en lo que se denomina respuesta mantenida libre de tratamiento (RMLT). Además de múltiples estudios retrospectivos, este hecho se ha podido documentar en 3 estudios prospectivos, dos con eltrombopag y uno con romiplostim, en el que se ha confirmado que casi uno de cada tres pacientes que reciben tratamiento de segunda línea con un arTPO alcanzará una RMLT. Más recientemente se han mostrado datos similares con el empleo de avatrombopag en el contexto de estudios retrospectivos.

which inhibits the Syk pathway, has an inhibitory effect on antibody production by B lymphocytes and macrophage phagocytic capacity. Successful cases of treatment discontinuation followed by STFR have been reported. The main challenge to date is to effectively predict which patients will successfully respond to treatment discontinuation, although early treatment initiation and patients exhibiting complete and sustained responses seem to have a higher likelihood of success. The optimal discontinuation protocol remains unclear, but suggestions from guidelines such as those proposed by GEPTI may aid in the day-to-day management of these patients. The mechanisms behind STFR are not fully defined and remain speculative, with two main hypotheses emerging. The first suggests that drugs can shift the immune response from a more cytotoxic to a more immunotolerant profile through the overactivation of pathways like TGF-B. The second hypothesis proposes that sustained platelet (count) response leads to prolonged exposure to antigens, eventually inducing immune tolerance. However, further evidence is needed to confirm one of the hypotheses.

In summary, current data confirm that a small but significant percentage of patients receiving second-line treatment for ITP will achieve STFR. The factors associated with this response and the underlying pathophysiological mechanisms are still not fully understood.

References | Bibliografía

1. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. *Blood Rev.* 2020 May;41:100647. PMID: 31818701.
2. Newland A, Godeau B, Priego V, Viallard JF, López Fernández MF, Orejudos A, Eisen M. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(2):262-73. PMID: 265376
3. Cooper N, Ghani W, Vianelli N, Valcárcel D, Yavaşoğlu I, Melikyan A, et al. Sustained response off treatment in eltrombopag-treated patients with itp who are refractory or relapsed after first-line steroids: Primary analysis of the phase II taper trial. *Hemasphere.* 2022;6:193-4.
4. Guillet S, Crickx E, Azzaoui I, Chappert P, Boutin E, Viallard JF, et al. Prolonged response after TPO-RA discontinuation in primary ITP: results of a prospective multicenter study. *Blood.* 2023 Jun 8;141(23):2867-77. PMID: 3689345
5. Schifferli A, Kühne T. Thrombopoietin receptor agonists: a new immune modulatory strategy in immune thrombocytopenia? *Semin Hematol.* 2016 Apr;53 Suppl 1:S31-4. PMID: 27312161
6. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune: Disponibles online en: https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2024/01/12/GUIA_GEPTI_2023.pdf

Por último, una respuesta similar se ha podido documentar con moléculas con un mecanismo de acción diferente; por ejemplo, rituximab, un fármaco anti-CD20 usado en ocasiones en pacientes con PTI suele mostrar una respuesta inicial, que en general es de corta duración, no obstante, alrededor de un 20% de los pacientes logra respuestas mantenidas a los 5 años. El último fármaco en incorporarse al arsenal terapéutico en la PTI ha sido fostamitinib, un fármaco que inhibe la vía de Syk, lo que tiene impacto tanto en la producción de anticuerpos mediante su acción sobre linfocitos B y sobre la capacidad de fagocitosis de los macrófagos. Aunque, igual que ocurría con los arTPO, inicialmente este tratamiento se ha planteado como un tratamiento indefinido, ya se han reportado casos exitosos de discontinuación del tratamiento seguido de RMLT. El problema principal es que hasta la fecha es difícil establecer de forma eficaz qué tipo de pacientes son los que van a lograr discontinuar el tratamiento, aunque parece que el inicio del tratamiento en fases más precoces y los pacientes que presentan respuestas completas y mantenidas en el tiempo son los que tienen una mayor probabilidad de éxito. Tampoco está del todo claro cuál es la pauta más correcta para proceder a la discontinuación, aunque las sugerencias de algunas guías, como la propuesta del GEPTI, pueden ser de ayuda en el manejo del día a día de estos pacientes. Los mecanismos detrás de estas RMLT no están completamente definidos y son todavía bastante especulativos, no obstante, sobresalen dos grandes hipótesis principales. La primera es que los fármacos son capaces de generar un cambio en la respuesta inmune, de un perfil más citotóxico a un perfil más inmunotolerante a través de la sobreactivación de diferentes vías como puede ser TGF-B. La segunda hipótesis, sugiere que la respuesta mantenida del conteo plaquetar acaba induciendo una exposición prolongada a antígenos que induciría tolerancia inmune. En todo caso, todavía es un área en estudio que requiere más evidencia para poder afirmar que alguna de estas hipótesis es la correcta.

En resumen, podemos concluir que los datos disponibles en la actualidad confirman que un pequeño, pero significativo, porcentaje de pacientes que reciben tratamiento de segunda línea para su PTI lograrán una RMLT. Los factores asociados a alcanzar esta respuesta así como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes están todavía por conocer completamente.

Refractory ITP & personalized ITP treatment – Round Table

**Daniel Martínez Carballeira and
Inmaculada Soto Ortega**

HUCA and ISPA, Oviedo

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired disease characterized by accelerated platelet destruction and deficient platelet production by megakaryocytes. It is typically defined by a transient or persistent reduction in platelet count ($<100.000/\text{mL}$) and an increased risk of bleeding. It is estimated that the prevalence rate of ITP is 2 to 4 per 100,000 inhabitants per year in both adults and children.

Refractory ITP is currently defined as the lack of response to one or more treatments, including TPO-RA and rituximab, resulting in low platelet counts; it is serious if it is associated with bleeding or risk of bleeding that requires treatment. Approximately 20% of children and 60-70% of adults will have chronic/persistent ITP. Refractoriness leads to a deterioration in quality of life and implies complicated management, especially when hemorrhagic symptoms are present.

Before considering a patient's refractoriness to treatment, it is important to ensure that their condition truly responds to ITP and not to another entity with similar symptoms¹.

The treatment of chronic refractory ITP is problematic, as many patients have fewer symptoms, the response to treatment is unclear, and treatments can have adverse side effects², so refractory ITP remains the greatest challenge in the treatment of the disease. It is unknown which patients will respond to each of the different treatments currently available. The pathogenic mechanism involved in ITP in each individual patient is also unknown: is it primarily humoral immunity, cellular immunity, complement, platelet desialylation, or a combination of all of these? The underlying pathophysiology probably varies from one patient to another, but there are no tests available to detect it³.

PTI refractaria y tratamiento personalizado de la PTI - Mesa Redonda

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de plaquetas y una producción deficiente de las mismas por parte de los megacariocitos. Se define típicamente por una reducción transitoria o persistente del recuento plaquetario ($<100.000/\text{mL}$) y por un incremento en el riesgo de sangrado. Se estima que la tasa de prevalencia de la PTI es de 2 a 4 por cada 100.000 habitantes y año tanto en adultos como en niños.

La PTI refractaria se define actualmente como la ausencia de respuesta a uno o más tratamientos, incluidos AR-TPO y rituximab, cuya consecuencia es la presentación de recuentos plaquetarios bajos; es grave si se asocia con un sangrado o riesgo de sangrado que requiera tratamiento. Aproximadamente un 20% de los niños y un 60-70% de los adultos tendrán una PTI crónica/persistente. La refractariedad conduce a un deterioro en la calidad de vida e implica un manejo complicado, especialmente cuando está presente la clínica hemorrágica.

Antes de considerar refractariedad de un paciente al tratamiento, conviene asegurarse de que su condición responde realmente a una PTI y no a otra entidad con sintomatología similar¹.

El tratamiento de la PTI crónica refractaria es problemático, pues muchos pacientes tienen menos síntomas, la respuesta al tratamiento no está clara y los tratamientos pueden tener efectos secundarios adversos² por lo que la PTI refractaria sigue siendo el mayor desafío en el tratamiento de la enfermedad. Se desconoce qué pacientes responderán a cada uno de los diferentes tratamientos actualmente disponibles. También se ignora el mecanismo patogénico involucrado en la PTI de cada paciente individual: ¿es principalmente inmunidad humoral, inmunidad celular, complemento, desialilación plaquetaria o una combinación de todas ellas? La fisiopatología subyacente probablemente varía de un paciente a otro, pero no se dispone de ensayos para detectarla³.

A major frustration for physicians and patients is the uncertainty in terms of therapeutic efficacy, as there are no reliable clinical or laboratory parameters to predict who is likely to respond to a specific class of therapy. Therefore, the main challenges in this disease include making the diagnosis itself, lack of basic scientific data on the underlying pathophysiology, predicting outcomes in both treated and untreated patients, determining what class of drug will be effective in a specific patient, avoidance of therapies that cause harm and the need for specific targeted therapies⁴. By not knowing the responsible component of the immune system in a specific patient, a truly personalized therapy cannot be offered⁴.

To the best of our knowledge, predictive biomarkers for personalized medicine in ITP have not been fully explored. Despite the potential application of platelet autoantibody serologic results to predict treatment response, it has been shown that anti-GPIb/IX antibodies cannot predict a patient's lack of response to glucocorticoids or IVIG². The current status of predictive biomarkers for personalized medicine in ITP is inconclusive and identifying predictive biomarkers may be useful to design the therapeutic strategy².

Over the next 5 to 10 years, drugs that are currently in clinical development will be approved, which will mean that around six different classes of therapy will be available for ITP, in both adults and children. It is hoped that over the next decade a more personalized approach to the treatment of ITP will be offered and biomarkers will become available to suggest which patients will respond to a specific class of therapy. A substantial investment in basic science is needed before this goal is achieved.

References | Bibliografía

1. Pascual Izquierdo C, Canaro Hirnyk, M, Sánchez González B, Mingot Castellano ME. Recomendaciones del GEPTI para el diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune. 2023. SETH
2. Gilanchi S, Faranoush M, Daskareh M, Sadat Sadjjadiet F, Hali Z, Ghassempour A, Rezaei Tavirania M. Proteomic-Based Discovery of Predictive Biomarkers for Drug Therapy Response and Personalized Medicine in Chronic Immune Thrombocytopenia. *BioMed Research International*. Volume 2023, Article ID 9573863, 16 pages <https://doi.org/10.1155/2023/9573863>
3. González-López T, Newland A and Provan D. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Adult Primary Immune Thrombocytopenia: Our Personal View. *Medicina* 2023; 59:815. <https://doi.org/10.3390/medicina59040815>
4. Drew Provan & Adrian C Newland (2022) Investigational drugs for Immune thrombocytopenia, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 31:7, 715-727, DOI 10.1080/13543784.2022.2075340

Una frustración importante para médicos y pacientes es la incertidumbre en términos de eficacia terapéutica, pues no existen parámetros clínicos o de laboratorio confiables para predecir quién tiene probabilidades de responder a una clase específica de terapia. Por lo tanto, los principales retos en esta enfermedad incluyen hacer el diagnóstico en sí, la falta de datos científicos básicos sobre la fisiopatología subyacente, predecir los resultados tanto en pacientes tratados como no tratados, determinar qué clase de fármaco será eficaz en un paciente específico, evitar terapias que causen daño y la necesidad de terapias dirigidas específicas⁴. Al desconocer en un paciente específico el componente del sistema inmunológico responsable, no se puede ofrecer una terapia verdaderamente personalizada⁴.

Hasta donde se sabe, los biomarcadores de predicción para la medicina personalizada en la PTI no se han explorado por completo. A pesar de la posible aplicación de los resultados serológicos de los autoanticuerpos plaquetarios para predecir la respuesta al tratamiento, se ha demostrado que los anticuerpos anti-GPIb/IX no pueden predecir la falta de respuesta de un paciente a los glucocorticoides o IVIG². El estado actual de los biomarcadores predictivos para la medicina personalizada en la PTI no es concluyente e identificar biomarcadores predictivos puede ser útil para diseñar la estrategia terapéutica².

Durante los próximos 5 a 10 años, se aprobarán medicamentos que están actualmente en desarrollo clínico, lo que significará que se dispondrá de alrededor seis clases diferentes de terapia para la PTI, tanto en adultos como en niños. Se espera que durante la próxima década se pueda ofrecer un enfoque más personalizado para el tratamiento de la PTI y se disponga de biomarcadores para sugerir qué pacientes responderán a una clase específica de terapia. Pero es necesaria mucha más ciencia básica antes de alcanzar este objetivo.

10th May

SESSION 03.

Platelets in disease (within and beyond hemostasis) ●

Chair: Patricia Martínez Botía

ISPA, Oviedo



- 9:00 Inherited thrombocytopenias: much more than a disorder of platelets
María Luisa Lozano
Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia
- 9:30 Platelets in Haemophilia
Ángel Bernardo Gutiérrez
HUCA and ISPA, Oviedo
- 10:00 Platelet signalling - acetylation
Antonio Moscardó Martínez
IIS La Fe, Valencia
- 10:30 Proteomics insights to platelet phenotype and function
Joseph E. Aslan
Oregon Health & Science University, Portland (USA)
- 11:00 Platelets as mirror of the health status
Patricia Martínez Botía
ISPA, Oviedo



Inherited Thrombocytopenias: Much More Than a Platelet Disorder

María Luisa Lozano

Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia

Inherited thrombocytopenias are a group of disorders characterized by low platelet counts due to genetic mutations. Current knowledge indicates an increasing complexity and prevalence of these disorders, and accurate diagnosis and understanding of their diverse clinical presentations is critical. Physicians and researchers working in this field should become familiar with the major types of inherited thrombocytopenia, avoid misdiagnosis as immune thrombocytopenia (ITP), and recognize forms that predispose to other diseases. By 2024, more than 45 entities of varying complexity and prognosis shall be identified, expanding our understanding from a limited number of disorders at the beginning of the century. The prevalence remains unknown, but as advanced sequencing technologies become more commonplace in clinical scenarios, they are helping to improve the detection of these disorders. Bleeding quantification tools, such as the ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT), are useful in identifying patients with platelet dysfunction but do not aid in the differential diagnosis of inherited thrombocytopenia without platelet dysfunction. However, distinguishing between defects in platelet number and function is not straightforward due to overlap.

Late recognition is a recurring theme, with cases diagnosed in the second or later decades of life. Inherited thrombocytopenia should be suspected in families with multiple affected members or when there is a documented decrease in platelet count since birth. The absence of a family history may be due to recessive inheritance or de novo mutations.

Trombocitopenias hereditarias: Mucho más que un trastorno plaquetario

Las trombocitopenias hereditarias son un grupo de trastornos caracterizados por un bajo recuento de plaquetas debido a alteraciones genéticas. Los conocimientos actuales indican una complejidad y prevalencia crecientes de estos trastornos, por lo que es fundamental un diagnóstico preciso y la comprensión de sus diversas presentaciones clínicas. Los médicos e investigadores que trabajan en este campo deben familiarizarse con los principales tipos de trombocitopenia hereditaria, evitar diagnósticos erróneos como trombocitopenia inmune (PTI) y reconocer las formas que predisponen a otras enfermedades. En 2024 se habrán identificado más de 45 entidades de diversa complejidad y pronóstico, y se continuará ampliando nuestros conocimientos respecto al limitado número de trastornos de principios de siglo. La prevalencia sigue siendo desconocida, pero a medida que las tecnologías de secuenciación masiva se hacen más habituales en los escenarios clínicos, están ayudando a mejorar la detección de estos trastornos. Las herramientas de cuantificación de hemorragias, como el ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT), son útiles para identificar a los pacientes con disfunción plaquetaria, pero no ayudan en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia hereditaria sin alteraciones de función. Sin embargo, distinguir entre defectos en el número y en la función de las plaquetas no es sencillo debido al solapamiento.

El reconocimiento tardío es un tema recurrente, con casos diagnosticados en la segunda o últimas décadas de la vida. La trombocitopenia hereditaria debe sospecharse en familias con múltiples miembros afectados o cuando existe una disminución documentada del recuento de plaquetas desde el nacimiento. La ausencia de antecedentes familiares puede deberse a una herencia recesiva o a mutaciones de novo.

Inherited thrombocytopenias are now classified into three groups based on clinical presentation: those with thrombocytopenia alone, syndromic forms with additional defects present at birth, and those predisposed to develop disorders later in life. The evaluation process includes a comprehensive clinical assessment, including family history and bleeding tendencies. Referral to hematology for low platelet counts is common, and the challenge, especially in the group of individuals with isolated thrombocytopenia, is to differentiate these cases from ITP.

Approximately 50% of cases are associated with additional disorders, often more severe than the bleeding itself. Syndromic manifestations associated with these conditions are often misattributed to other disorders, and timely diagnosis for optimal patient care is currently expected in cases of Wiskott-Aldrich syndrome, MYH9-related disorders, and others, emphasizing the importance of considering genetic factors in patients with thrombocytopenia.

Treatment options include thrombopoietin receptor agonists, especially in MYH9-RD or Wiskott-Aldrich syndrome, and allogeneic transplantation in those predisposed to severe hematologic disorders. Regular monitoring is recommended for those predisposed to additional disorders.

In summary, the landscape of inherited thrombocytopenias is rapidly evolving, and it is imperative to become familiar with their diverse clinical presentations and the challenges of accurate diagnosis. Timely recognition is critical for appropriate management given the potential for additional serious disorders associated with these conditions.

En la actualidad, las trombocitopenias hereditarias se clasifican en tres grupos en función de su presentación clínica: las que sólo exhiben trombocitopenia, las formas sindrómicas con defectos adicionales presentes al nacer y las predispuestas a desarrollar trastornos en etapas posteriores de la vida. El proceso de evaluación conlleva una valoración clínica exhaustiva, incluyendo los antecedentes familiares y la tendencia hemorrágica. La derivación a hematología por recuentos bajos de plaquetas es frecuente, y el reto, especialmente en el grupo de individuos con trombocitopenia aislada, es diferenciar estos casos de la PTI.

Aproximadamente el 50% de los casos están asociados a trastornos adicionales, a menudo más graves que la propia tendencia hemorrágica. Las manifestaciones sindrómicas asociadas a estas afecciones suelen atribuirse erróneamente a otros trastornos, y actualmente se espera que se realice una identificación precoz para una atención óptima del paciente en los casos de síndrome de Wiskott-Aldrich, trastornos relacionados con MYH9 y otros, lo que subraya la importancia de tener en cuenta la posibilidad de causas hereditarias en pacientes que presentan trombocitopenia.

Las opciones de tratamiento incluyen agonistas del receptor de tromboxano, especialmente en MYH9-RD o síndrome de Wiskott-Aldrich, y trasplante alogénico en aquellos predispuestos a trastornos hematológicos graves. Se recomienda un seguimiento regular de los pacientes predispuestos a otras enfermedades.

En resumen, el panorama de las trombocitopenias hereditarias está evolucionando rápidamente, y es imperativo familiarizarse con sus diversas presentaciones clínicas y los retos que plantea un diagnóstico preciso. El reconocimiento oportuno es fundamental para un tratamiento adecuado, dado el potencial de trastornos graves adicionales asociados a estos trastornos.

Platelets in Haemophilia

Ángel Bernardo Gutiérrez

HUCA and ISPA, Oviedo

Platelets, among many other functions, have a key role in hemostasis; until now, their best characterised role is in the field of primary hemostasis, but there is more and more data supporting the notion that the intervention of platelets at a functional level is key in the clinical manifestations of coagulopathies, acquired or congenital, such as hemophilia. However, to date, there is no data that explains the mechanism and pathophysiological consequences of the interaction between platelets and the coagulation system, when the latter is altered. In the case of hemophilic patients, Factor levels and response to treatment are not associated with the presentation of hemorrhagic diathesis in some patients, which remains a mystery to be resolved.

In this presentation, a review of the literature of the incipient studies of the impact that platelets have on congenital coagulopathies will be made, and the results obtained in this regard in our cohort of 55 hemophilic patients from the Principality of Asturias, exhaustively characterized, will be presented. On the one hand, through a thrombin generation (TGT) study in our cohort of patients, it was revealed that the TGT is capable of better assessing the hemostatic status of patients than the classic factorial dosaging and that it has predictive capacity on the risk of bleeding in the studied population.

On the other hand, functional and molecular studies (proteomics) of platelets were carried out in the patient cohort. The results obtained confirm the anergy of the platelets of the hemophilic patient, which had been previously described, and we define the stimulation pathways that are affected. The analysis of the platelet proteome shows a clear difference between platelets from hemophilic patients and healthy donors, but no differences are observed at the functional or molecular level (proteome) that distinguish patients according to severity, bleeding diathesis or treatment regime. The results obtained suggest that the platelets of hemophilic patients are dysfunctional to a certain extent, but in the same way. This phenotypic and functional change could be secondary to a state of low-grade inflammation characteristic in these patients, which points to be the cause of the hemorrhagic tendency that is not attributable to Factor levels, and which should then be considered of multifactorial etiology (lifestyle, immune system-hemostasis interaction, therapeutic control of bleeding diathesis, development of arthropathy, etc.).

Plaquetas en Hemofilia

Las plaquetas, entre otras muchas funciones, tienen un rol clave en la hemostasia; hasta ahora su implicación mejor conocida es en el ámbito de la hemostasia primaria, pero cada vez hay más datos apoyando la noción de que la intervención de las plaquetas a nivel funcional es clave en las manifestaciones clínicas de las coagulopatías, adquiridas o congénitas, como es el caso de la hemofilia. Sin embargo, a día de hoy, no hay datos que expliquen el mecanismo y consecuencias fisiopatológicas de esta interacción entre plaquetas y el sistema de coagulación, cuando éste último está alterado. En el caso de pacientes hemofílicos, los niveles de Factor y la respuesta a tratamiento no se asocian con la presentación de diátesis hemorrágica en algunos pacientes, lo cual sigue siendo una incógnita a resolver.

En esta presentación se hará una revisión de la literatura de los incipientes estudios del impacto que las plaquetas tienen en las coagulopatías congénitas, y se expondrán los resultados obtenidos en este sentido en nuestra cohorte de 55 pacientes hemofílicos del Principado de Asturias, exhaustivamente caracterizados. Por un lado, mediante estudio de generación de trombina (TGT) en nuestra cohorte de pacientes, se puso de manifiesto que el TGT valora mejor el estado hemostático en pacientes que las dosificaciones factoriales clásicas y que presenta capacidad predictiva sobre el riesgo de sangrado en la población estudiada.

Por otro lado, se realizaron estudios funcionales y moleculares (proteómica) de plaquetas en la cohorte de pacientes. Los resultados obtenidos confirman la anergia de las plaquetas del paciente hemofílico, lo cual había sido descrito anteriormente, y definimos las vías de estimulación que se encuentran afectadas. El análisis del proteoma plaquetario muestra una clara diferencia entre plaquetas de pacientes hemofílicos y donantes sanos, pero no se observan diferencias a nivel funcional o molecular (proteoma) que distingan a pacientes según gravedad, diátesis hemorrágica o régimen de tratamiento. Los resultados obtenidos sugieren que las plaquetas de pacientes hemofílicos son disfuncionales en cierta medida, pero de igual manera. Este cambio fenotípico y funcional podría ser secundario a un estado de inflamación de bajo grado característico en estos pacientes, y apunta a ser la causa de la tendencia hemorrágica que no es atribuible a niveles de Factor, y que deba considerarse entonces de etiología multifactorial (estilo de vida, interacción sistema inmune-hemostasia, control terapéutico de la diátesis hemorrágica, desarrollo de artropatía, etc.).

Platelet signalling – acetylation

Antonio Moscardó Martínez

IIS La Fe, Valencia

It is well established that metabolic imbalances such as diabetes, obesity or hyperlipidemia play a crucial role in the onset, development and prognosis of cardiovascular pathologies. However, and despite the recognized participation of platelets in the hemostatic / thrombotic process, our knowledge of the energy metabolism of platelets, and how metabolic alterations can modulate platelet function, is very scarce. Recently it has been revealed that acetylation in lysine residues of non-histone proteins can be an important link between metabolism and cellular function, although this point had not been explored in human platelets. We have described how the acetylation of multiple proteins constitutes a new mechanism of signal transmission in platelets, regulated by the balance between acetylating and deacetylating enzymes, mainly sirtuins. We find how in human platelets at rest a large amount of proteins appears with various levels of acetylation, which partially changes when platelets are activated and aggregated. In addition, we describe how the inhibition of enzymes responsible for deacetylation, especially sirtuins, reduces various aspects of platelet function including aggregation, granule release or calcium increases in the cytoplasm. Part of these effects could be mediated by the acetylation of AKT kinase, which would prevent its activation. Other studies have shown how HDAC6 deacetylase is also an important regulator of various platelet responses through the control of α -tubulin acetylation. In addition, a recent proteomic study has confirmed the presence in platelets of several hundred of acetylated proteins, and their regulation by acetylase enzymes. On the other hand, in preliminary studies in our laboratory, we are trying to understand the complex relationship between glucose and insulin levels and the acetylation of platelet proteins, and how these factors could affect platelet function. In conclusion, we think that the acetylation of proteins can constitute an important link between metabolism and platelet function, although many questions remain to be resolved.

Señalización en plaquetas - acetilación

Está claramente establecido que los desequilibrios metabólicos tales como la diabetes, la obesidad o la hiperlipidemia juegan un papel crucial en la aparición, desarrollo y pronóstico de las patologías cardiovasculares. Sin embargo, y pese a la reconocida participación de las plaquetas en el proceso hemostático/trombótico, es muy escaso nuestro conocimiento sobre el metabolismo energético de las plaquetas, y cómo alteraciones metabólicas pueden modular la función plaquetaria. Recientemente se ha desvelado que la acetilación en residuos de lisina de proteínas no histonas puede ser un importante nexo entre metabolismo y función celular, aunque este punto no se había explorado en plaquetas humanas. Nosotros hemos descrito cómo la acetilación de múltiples proteínas constituye un nuevo mecanismo de transmisión de señales en las plaquetas, regulado por el equilibrio entre enzimas acetilantes y deacetilantes, principalmente las sirtuinas. Encontramos cómo en plaquetas humanas en reposo aparece una gran cantidad de proteínas con diversos niveles de acetilación, que cambia parcialmente cuando las plaquetas se activan y agregan. Además, describimos cómo la inhibición de las enzimas encargadas de la deacetilación, especialmente las sirtuinas, reduce diversos aspectos de la función plaquetaria incluyendo la agregación, liberación de gránulos o incrementos de calcio en el citoplasma. Parte de estos efectos podrían estar mediados por la acetilación de la cinasa AKT, la cuál impediría su activación. Otros estudios han demostrado cómo también la deacetilasa HDAC6 es un importante regulador de diversas respuestas plaquetarias a través del control de la acetilación de la α -tubulina. Además, un reciente estudio proteómico ha confirmado la presencia en las plaquetas de varios cientos de proteínas acetiladas, y su regulación por enzimas acetilasas. Por otra parte, en estudios preliminares en nuestro laboratorio estamos tratando de entender la compleja relación entre los niveles de glucosa e insulina y la acetilación de proteínas en las plaquetas, y cómo estos factores podrían afectar a la función de las plaquetas. En conclusión, pensamos que la acetilación de proteínas puede constituir un importante nexo entre metabolismo y función plaquetaria, aunque quedan muchas preguntas que resolver al respecto.

Proteomics insights to platelet phenotype and function

Joseph E. Aslan

Oregon Health & Science University, Portland (USA)

As the primary cellular mediators of hemostasis, platelets are optimized to limit bleeding through adhesion, secretion and aggregation responses at sites of vascular injury. Platelets also interact with dysfunctional endothelium, where they secrete proinflammatory molecules and form aggregates with leukocytes to fuel vascular inflammation in a manner relevant to the pathogenesis of chronic diseases, including atherosclerosis. Ongoing efforts aiming to understand platelet activities in disease have unveiled a spectrum of platelet functional phenotypes associated with inflammatory, thrombotic and other conditions. Despite the identification of some key molecular alterations that highlight differences between these platelet phenotypes, it remains unclear how subpopulations of platelets with different phenotypes develop, how they should be defined, and, ultimately, how they should be targeted. This presentation will summarize past and ongoing efforts to understand platelet biology in health and disease using proteomics tools. In addition to reviewing historical findings from the field, Dr. Aslan will highlight how his team has developed a high-throughput, proteomics-based workflow to systematically measure and map intracellular signaling events and pathways underlying platelet function in specific experimental and physiological settings. Dr. Aslan will discuss how omics tools can help to specify platelet agonist receptor signaling responses critical to vascular health, including signaling pathways activated by platelet glycoprotein receptor GPVI and protease activated receptors PAR1 and PAR4. Ultimately, this work will provide a systematic model for mechanisms of platelet regulation while informing efforts to detect, assess and target platelet activities specific to vascular diseases and thrombosis.

Acercamiento proteómico al fenotipo y función de las plaquetas

Como principales mediadores celulares de la hemostasia, las plaquetas están optimizadas para limitar el sangrado a través de respuestas de adhesión, secreción y agregación en los lugares de lesión vascular. Las plaquetas también interactúan con el endotelio disfuncional, donde secretan moléculas proinflamatorias y forman agregados con leucocitos para alimentar la inflamación vascular de una manera relevante para la patogénesis de enfermedades crónicas, incluida la aterosclerosis. Los esfuerzos en curso que buscan comprender las actividades de las plaquetas en la enfermedad han desvelado un espectro de fenotipos funcionales de las plaquetas asociados con condiciones inflamatorias, trombóticas, entre otras. A pesar de la identificación de algunas alteraciones moleculares clave que resaltan diferencias entre estos fenotipos de plaquetas, aún no está claro cómo se desarrollan subpoblaciones de plaquetas con diferentes fenotipos, cómo deben definirse y, en última instancia, cómo deben ser dirigidas. Esta presentación resumirá esfuerzos pasados y en curso para comprender la biología de las plaquetas en salud y enfermedad utilizando herramientas de proteómica. Además de revisar hallazgos históricos del campo, el Dr. Aslan destacará cómo su equipo ha desarrollado un flujo de trabajo de proteómica de alto rendimiento para medir y mapear sistemáticamente eventos y vías de señalización intracelulares que subyacen a la función plaquetaria en configuraciones experimentales y fisiológicas específicas. El Dr. Aslan discutirá cómo las herramientas ómicas pueden ayudar a especificar las respuestas de señalización de receptores agonistas de plaquetas críticas para la salud vascular, incluidas las vías de señalización activadas por el receptor de glicoproteínas plaquetarias GPVI y los receptores activados por proteasas PAR1 y PAR4. En última instancia, este trabajo proporcionará un modelo sistemático para los mecanismos de regulación de las plaquetas mientras informa esfuerzos para detectar, evaluar y modular las actividades plaquetarias específicas de enfermedades vasculares y trombosis.

Platelets as mirror of the health status

Patricia Martínez Botía

ISPA, Oviedo

Platelets are the enucleate components of the blood responsible for maintaining hemostasis. They form plugs (thrombi) at the site of endothelial damage to prevent blood loss, by means of the sequential activation and synergy of their surface receptors, which recognize the different exposed ligands and substrates. However, in the last decade, a number of non-hemostatic functions have been associated with platelets, such as immunomodulation, separation of the blood and lymphatic systems during embryonic development, and metastasis in cancer. Similarly, the therapeutic applications of platelets have been expanded beyond the hemostatic practice, to include those in regenerative medicine.

Additionally, while platelets were historically considered as a product that remains static both in health and disease (excluding thrombopathies themselves), current perspectives point to the opposite: platelets and their megakaryocytic progenitors respond differently, and thus are produced distinctively, depending on the physio(patho)logical conditions underneath. Furthermore, platelets could also be subject to changes in the circulation, where they are directly exposed to the environment. Therefore, it is proposed that platelets are produced with a distinct qualitative and functional profile under different pathological conditions, particularly when there is a subclinical inflammation. It is of interest then not only to understand those qualitative and quantitative changes in platelets, but also how megakaryocytes sense those pathological environments or stress cues in order to produce platelets with a tailored function.

Moreover, and in the particular context of inflammation, that fine-tuning is aimed at reducing their functionality as to hamper their contribution to the

Las plaquetas como reflejo de la salud

Las plaquetas son los componentes anucleados de la sangre responsables de mantener la hemostasia del cuerpo. Las plaquetas forman coágulos (trombos) en el lugar donde se ha producido un daño endotelial, para prevenir una hemorragia, o sangrado. Lo hacen a través de la activación secuencial y a la acción sinérgica de sus receptores de superficie, que reconocen los diferentes ligandos y sustratos expuestos en el lugar del daño vascular. Sin embargo, en la última década se ha ido descubriendo un considerable número emergente de funciones no hemostáticas de las plaquetas, como pueden ser la inmunomodulación, la separación de vasos linfáticos y sanguíneos durante el desarrollo embrionario, o la metástasis en cáncer. De manera similar, las aplicaciones terapéuticas de las plaquetas se han expandido desde aquellas meramente hemostáticas hasta aquellas consideradas en medicina regenerativa.

Mientras que hasta ahora se consideraba de manera global que las plaquetas son un producto que guarda las mismas características tanto en salud como en enfermedad (excluyendo a las trombopatías en sí), las perspectivas actuales sugieren lo contrario: las plaquetas, y los megacariocitos de los que proceden, responden de manera distinta, y por tanto son producidos de forma distintiva en diferentes condiciones (pato) fisiológicas; y no solo eso, sino que las plaquetas también podrían estar sujetas a cambios en circulación, cuando se ven expuestas al ambiente.

Es por ello que se plantea que las plaquetas son producidas con un perfil cualitativo y funcional distinto en diferentes condiciones patológicas o de estrés, especialmente llamativo cuando hay una inflamación subyacente. Es de interés, por tanto, entender estos cambios cualitativos y funcionales de las plaquetas, y comprender cómo los megacariocitos perciben ciertas condiciones patológicas o de estrés para producir unas plaquetas con una capacidad funcional específica, y que, en el contexto particular de inflamación, se concibe como una funcionalidad

already-exacerbated immune response. Understanding the many faces of megakaryopoiesis and platelet function in patients with both hematological and non-hematological diseases will contribute to the better characterization of the specific underlying pathology, and the development (or optimization) of the therapeutic uses of platelets and their products, through their targeted manipulation, as well as the identification of potential biomarkers.

limitada para no contribuir a una respuesta inmune exacerbada. Comprender las muchas facetas de la megacariopoyesis y la función plaquetaria en pacientes afectados por condiciones hematológicas y no hematológicas contribuirá a una mejor caracterización de la patología específica subyacente, y contribuirá al desarrollo (u optimización) de los usos terapéuticos de las plaquetas y sus derivados, a través de una manipulación dirigida de los mismos; además de la potencial identificación de biomarcadores.

The megakaryocyte-platelet axis in health and disease

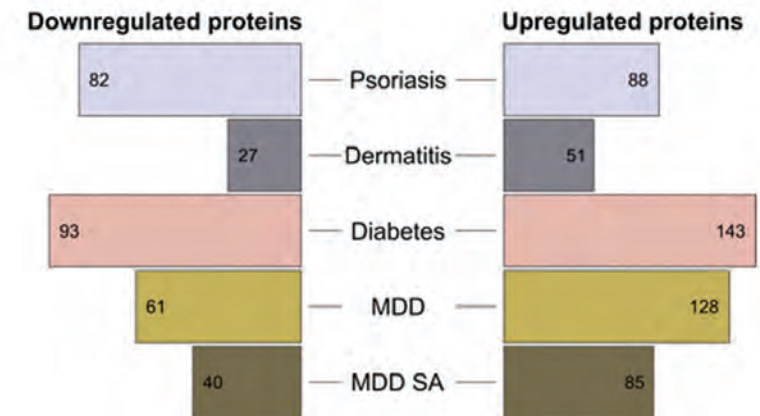
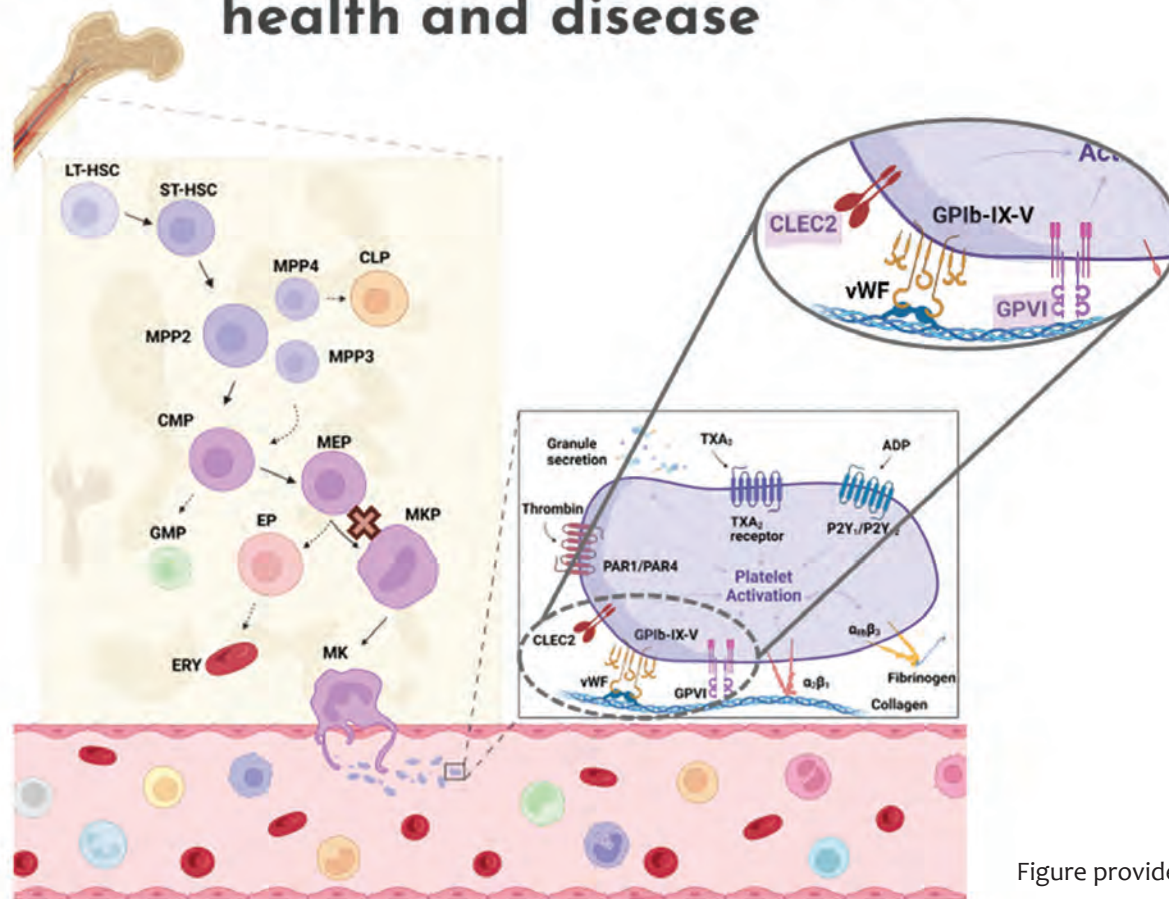


Figure provided by Patricia Martínez-Botía.

SESSION 04.

Breakthrough in diagnostics and treatment of platelet dysfunction

Chair: Daniel Martínez Carballeira

HUCA and ISPA, Oviedo



- 12:00 Diagnostics: from functional assays to sequencing
José Rivera Pozo
Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia
- 12:30 Antiplatelet treatment in cardiovascular disease
José Rozado Castaño
HUCA and ISPA, Oviedo
- 13:00 Treatment of platelet production defects (neither more, nor less): TPO receptor agonists, kinase inhibitors and cytoeffectors
Daniel Martínez Carballeira
HUCA and ISPA, Oviedo
- 13:30 Gene therapy and Bernard Soulier syndrome
Pedro Real Luna
GENyO, Granada



Diagnosics: from functional assays to sequencing

José Rivera Pozo

Hospital General Universitario Morales Meseguer,
Murcia

Inherited platelet disorders (IPD) are rare diseases caused by defects in approximately 75 genes involved in platelet formation and/or function. Most IPD patients suffer from bleeding, many show clinically relevant syndromes affecting different organs and tissues, and some are at high risk of developing hematological neoplasms. Early diagnosis is crucial for personalized management of patients, but it remains a challenge. Diagnosis begins with a detailed clinical evaluation of the patient to exclude acquired causes, assess bleeding complications, and detect any additional syndromes. Familial background and consanguinity can support the suspicion of IPD. Laboratory diagnosis can be carried out using different tests and assays that can be categorized as screening or diagnostic. Standard blood smear staining, which is simple, inexpensive, and widely accessible, can provide essential information to support IPD diagnosis. Immunofluorescence staining of blood smears with antibodies or other ligands against different proteins has been recently developed as a powerful diagnostic test. In addition to common tests such as PFA-100, light transmission aggregometry, and platelet flow cytometry, new methods such as the Total Thrombus Analyzer System may be useful for characterizing patients with IPD.

Diagnóstico: de los ensayos funcionales a la secuenciación

Los trastornos plaquetarios congénitos (TPC) son enfermedades raras causadas por defectos en aproximadamente 75 genes implicados en la formación y/o función de las plaquetas. La mayoría de los pacientes con TPC sufren hemorragias, muchos presentan síndromes clínicamente relevantes que afectan a diferentes órganos y tejidos, y algunos tienen un alto riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas. El diagnóstico precoz es crucial para el tratamiento personalizado de los pacientes, pero sigue siendo un reto. El diagnóstico comienza con una evaluación clínica detallada del paciente para excluir causas adquiridas, evaluar las complicaciones hemorrágicas y detectar cualquier síndrome adicional. Los antecedentes familiares y la consanguinidad pueden apoyar la sospecha de TPC. El diagnóstico de laboratorio puede realizarse mediante diferentes pruebas y ensayos que pueden clasificarse como de cribado o de diagnóstico. La tinción estándar de frotis sanguíneo, que es sencilla, barata y ampliamente accesible, puede proporcionar información esencial para apoyar el diagnóstico de los TPC. La tinción por inmunofluorescencia de frotis sanguíneos con anticuerpos u otros ligandos contra diferentes proteínas se ha desarrollado recientemente como una potente prueba diagnóstica. Además de las pruebas de uso extendido como la PFA-100, la agregometría por transmisión de luz y la citometría de flujo de plaquetas, nuevos métodos como el Total Thrombus Analyzer System pueden ser útiles para caracterizar a los pacientes con TPC.

Definitive diagnosis of IPD requires identification of the underlying molecular defect. The classical approach of genetic diagnosis by Sanger sequencing of candidate genes is costly and time-consuming, and unfeasible if the patient's phenotype does not suggest a target gene(s). The use of high-throughput sequencing (HTS), with either customized gene panels or whole exome sequencing, has greatly facilitated the genetic diagnosis of IPD in the last two decades. Moreover, new sequencing approaches, such as long-read sequencing (third-generation sequencing), can help to unravel complex molecular alterations, such as structural variants or large deletions, which are difficult to detect by the standard HTS based in short-reads sequencing. New omics techniques, such as transcriptomics and proteomics, are also being introduced in the characterization of IPD. These new approaches can help to discover new genes causing IPD and/or help to distinguish benign from new pathogenic variants.

The Spanish Group of Inherited Platelet Disorders (Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas, (GEAPC) has been running a multicenter project since 2008 to facilitate the diagnosis and characterization of IPD in Spain. So far, we have studied about 400 patients from 300 unrelated families, the largest series ever obtained in Spain and one of the largest worldwide. More than forty different IPD types have been identified in this project, and we have reported a few families with the rarest congenital platelet diseases. These contributions will be commented on in this presentation.

El diagnóstico definitivo de los TPC requiere la identificación del defecto molecular subyacente. El enfoque clásico del diagnóstico genético mediante secuenciación Sanger de genes candidatos es costoso y laborioso, e inviable si el fenotipo del paciente no sugiere un gen o genes diana. El uso de la secuenciación de alto rendimiento (HTS), con paneles de genes personalizados o secuenciación del exoma completo, ha facilitado enormemente el diagnóstico genético de los TPC en las dos últimas décadas. Además, los nuevos enfoques de secuenciación, como la secuenciación de lecturas largas (secuenciación de tercera generación), pueden ayudar a desvelar alteraciones moleculares complejas, como variantes estructurales o grandes deleciones, que son difíciles de detectar por la HTS estándar basada en la secuenciación de lecturas cortas. También se están introduciendo nuevas técnicas ómicas, como la transcriptómica y la proteómica, en la caracterización de los TPC. Estos nuevos enfoques pueden ayudar a descubrir nuevos genes causantes de IPD y/o ayudar a distinguir las variantes benignas de las nuevas variantes patogénicas.

El Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC) desarrolla desde 2008 un proyecto multicéntrico para facilitar el diagnóstico y la caracterización de los TPC en España. Hasta el momento, hemos estudiado unos 400 pacientes de 300 familias no emparentadas, la mayor serie jamás obtenida en España y una de las mayores del mundo. En este proyecto se han identificado más de cuarenta tipos diferentes de TPC, y hemos descrito algunas familias con las enfermedades plaquetarias congénitas más raras. Estas contribuciones se comentarán en esta presentación.

Antiplatelet treatment in cardiovascular disease

José Rozado Castaño

HUCA and ISPA, Oviedo

Introduction

The increase in the incidence and prevalence of cardiovascular disease (CVDs) in the last decades has become a leading cause of morbidity and mortality worldwide, mainly because of population growth, aging and the increase of cardiovascular risk factors such as tobacco use, unhealthy diet, obesity, physical inactivity and harmful use of alcohol.

The root cause of CVDs has been proven to be atherosclerosis, a chronic inflammatory process. In patients with CVD, platelet activation is triggered by an injured or dysfunctional vascular endothelium, which leads to platelet aggregation and subsequent pathologic thrombus formation and ischemic events. The effort to combat this process of platelet aggregation have led researchers to discover antiplatelet treatments, which are a keystone of the treatment and secondary prevention of CVDs.

Discussion

Nowadays, there are three groups of antiplatelet drugs approved for treating and preventing ischemic events in CVDs: irreversible cyclooxygenase-1 inhibitor such as aspirin (acetylsalicylic acid); adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonists like clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, and cangrelor; and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors such as abciximab, eptifibatide, and tirofiban. Aspirin was first introduced into cardiovascular prophylaxis in the 1980s, and the subsequent introduction of P2Y12 inhibitors not only provided an alternative

Tratamiento antiagregante plaquetario en la enfermedad cardiovascular

Introducción

El aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (ECVs) en las últimas décadas se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, principalmente debido al crecimiento de la población, el envejecimiento y el aumento de factores de riesgo cardiovascular como son el tabaquismo, la dieta poco saludable, la obesidad, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol.

La aterosclerosis, considerado un proceso inflamatorio crónico, se reconoce como la causa fundamental de las ECVs. En pacientes con ECV, la activación plaquetaria desencadenada por un endotelio vascular lesionado o disfuncional conduce a la agregación plaquetaria y la posterior formación patológica de trombos arteriales que dan lugar a los eventos isquémicos característicos de esta entidad. El esfuerzo por combatir este proceso de agregación plaquetaria ha llevado a los investigadores a descubrir tratamientos inhibidores de la actividad plaquetaria, que son la piedra angular del tratamiento y la prevención secundaria de las ECVs.

Discusión

Actualmente, existen tres grupos de antiagregantes plaquetarios aprobados para tratar y prevenir eventos isquémicos en las ECV: Inhibidores irreversibles de la ciclooxigenasa-1 como la aspirina (ácido acetilsalicílico); Antagonistas del receptor P2Y12 de adenosina difosfato como clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y

for aspirin-intolerant patients but also the potential for high intensity platelet inhibition due to simultaneous blockade of both pathways. Clopidogrel (second-generation thienopyridine) without hematological side effects of ticlopidine, was approved as an antiplatelet medication in 1997. Afterwards, prasugrel and ticagrelor (other P2Y₁₂ receptor inhibitors) were introduced, overcoming clopidogrel's disadvantages such as slow onset of action and variation among individuals in antiplatelet response. Ticagrelor requires no hepatic metabolism and leads to reversible inhibition. And Glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors clinically approved (abciximab, eptifibatide, and tirofiban) attach to the glycoprotein IIb/IIIa receptor, preventing fibrinogen from binding to the receptor. They are powerful antiplatelet agents currently indicated in the percutaneous intervention periprocedure of acute coronary syndrome (ACS).

In primary prevention, as occurs in patients without clinical or angiographic CVDs but documented cardiovascular risk factors, there is little evidence of benefit of any antiplatelet medication, and such therapy carries the risk of excess bleeding. In secondary prevention, after documented CVDs, stable patients benefit from long-term antiplatelet monotherapy, aspirin being the first choice in those with coronary heart disease and clopidogrel in those with cerebrovascular or peripheral arterial disease. In patients with acute cerebrovascular disease, aspirin combined with clopidogrel reduces subsequent risk, while in ACS, dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and a P2Y₁₂ inhibitor (prasugrel and ticagrelor offering greater antiplatelet efficacy with faster onset of action than clopidogrel) is currently recommended.

However, the more potent antiplatelet inhibition (mainly through DAPT) is advantageous in preventing thrombotic events, but this carries a higher risk of bleeding complications, which may be a particular issue in certain patient groups. Therefore, evidence-based guidelines recommend that the choice of antiplatelet treatment (type and duration) should consider the benefit-risk balance between the risk of ischemic and bleeding events. Genotyping and platelet function

cangrelor; e Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa como abciximab, eptifibatida y tirofiban. La aspirina se introdujo por primera vez en la profilaxis cardiovascular en la década de 1980, y la posterior introducción de inhibidores de P2Y₁₂ no sólo proporcionó una alternativa para los pacientes intolerantes a la aspirina, sino también la posibilidad de una inhibición plaquetaria más potente debido al bloqueo simultáneo de ambos receptores. El clopidogrel (tienopiridina de segunda generación) sin los efectos secundarios hematológicos de la ticlopidina, fue aprobado como antiagregante plaquetario en 1997. Posteriormente, se introdujeron el prasugrel y el ticagrelor (otros inhibidores del receptor P2Y₁₂), que solucionan las desventajas del clopidogrel, como el inicio lento de la acción y la variabilidad interindividual en su respuesta antiagregante. Ticagrelor no requiere metabolismo hepático y conduce a una inhibición reversible. Y los inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa clínicamente aprobados (abciximab, eptifibatida y tirofiban) se unen al receptor de la glicoproteína IIb/IIIa, impidiendo que el fibrinógeno se una al receptor; son potentes antiagregantes actualmente indicados en el periprocedimiento de intervención percutánea del síndrome coronario agudo (SCA).

En prevención primaria, pacientes sin ECV clínica o angiográfica pero con factores de riesgo cardiovascular documentados, hay poca evidencia del beneficio de cualquier antiagregante plaquetario, y estos tratamientos conllevan un riesgo de sangrado excesivo. En prevención secundaria, tras una ECV documentada, los pacientes estables se benefician de la monoterapia antiplaquetaria a largo plazo, siendo la aspirina la primera opción en aquellos con enfermedad coronaria y el clopidogrel en aquellos con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica. En pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda, la aspirina combinada con clopidogrel reduce el riesgo de nuevos eventos, mientras que en el SCA se recomienda actualmente la terapia antiplaquetaria dual (DAPT) con aspirina y un inhibidor P2Y₁₂ (prasugrel y ticagrelor ofrecen mayor efecto antiagregante con un inicio de acción más rápido que el clopidogrel).

testing allow a more accurate prediction of the effects on platelet function *in vitro*, and the results of recent meta-analysis show favorable safety and efficacy outcomes, but actually, the use of these laboratory tests has not been clearly demonstrated to translate into clinical utility outside the research setting.

Conclusions

Antiplatelet therapy is the cornerstone of the treatment and secondary prevention of CVDs, but further research is necessary to clarify the optimal combination and duration of these medications to the patient's characteristics to achieve CV protection with the lowest bleeding risk.

Sin embargo, la inhibición plaquetaria más potente (principalmente mediante DAPT) es ventajosa para prevenir eventos trombóticos, pero conlleva un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, lo que puede ser un problema particular en ciertos grupos de pacientes. Por lo tanto, las guías basadas en la evidencia recomiendan que para la elección del tipo y duración del tratamiento antiagregante se considere el equilibrio beneficio-riesgo entre el riesgo de eventos isquémicos y hemorrágicos. El genotipado y las pruebas de función plaquetaria permiten una predicción cada vez más precisa de los efectos sobre la función plaquetaria *in vitro*, e incluso los resultados de metanálisis recientes muestran resultados favorables de seguridad y eficacia, pero en realidad, no se ha demostrado claramente que su uso se traduzca en resultados clínicos fuera del ámbito de la investigación.

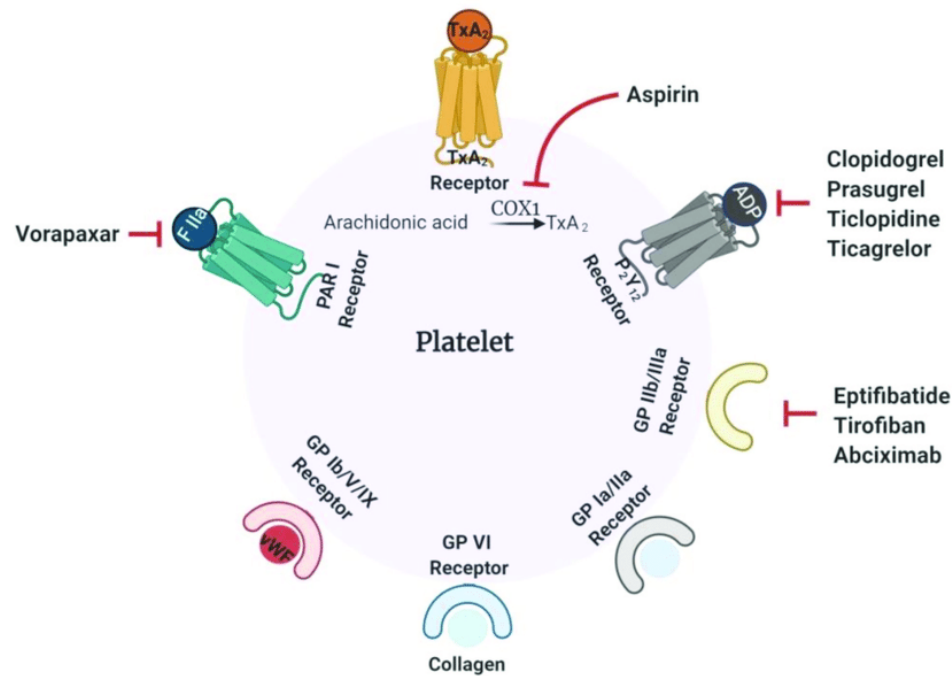
Conclusiones

La terapia antiplaquetaria es la piedra angular del tratamiento y la prevención secundaria de las ECV, pero es necesaria más investigación para determinar la combinación y duración óptima de estos tratamientos adaptada a las características del paciente para lograr una protección CV con el menor riesgo hemorrágico.

Scheme taken from:

Rohini Dwivedi and Vitor H. Pomin. Marine Antithrombotics
October 2020 Marine Drugs 18(10):514; DOI:10.3390/md18100514
LicenseCC BY 4.0

Mechanism of action of common antiplatelet drugs. Platelet surface receptors play a major role in activation, adhesion and aggregation events. Drugs targeting the receptors-PAR 1, P 2 Y 12 and GP IIb/IIIa receptors-have potent antiplatelet implications. Some of the drugs targeting receptors are shown in the figure. Aspirin, a widely prescribed antiplatelet drug, acts by inhibiting the COX 1 enzyme required for the conversion of arachidonic acid to TxA 2 .PAR 1: protease-activated receptor 1; P 2 Y 12 : purinergic G protein-coupled receptor; COX 1: cyclooxygenase 1; TxA 2 : thromboxane A 2 . (Figure courtesy of biorender.com).



Treatment of platelet production defects (neither more, nor less): TPO receptor agonists, kinase inhibitors and cytoreducers

**Inmaculada Soto Ortega and
Daniel Martínez Carballeira**

HUCA and ISPA, Oviedo

Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) emerged at the beginning of the 21st century and represented a disruptive therapy for the treatment of ITP; however, since the first approval of romiplostim by the FDA in August 2008, several molecules have entered the market and their potential beyond ITP has been extensively studied.

Romiplostim, eltrombopag, avatrombopag and lusutrombopag, have unique indications approved by the FDA and EMA and can be used to increase platelet counts in a variety of clinical conditions. Current indications for available TPO-RAs include the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in cases of insufficient response to prior therapy (avatrombopag, eltrombopag, romiplostim), the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a surgical procedure (avatrombopag, lusutrombopag), the treatment of severe aplastic anemia (eltrombopag), and the treatment of hepatitis C-associated thrombocytopenia in patients receiving interferon (eltrombopag). In all current indications they can help stabilize platelet counts, thus reducing the risk of bleeding. Other applications of TPO-RA include their use after hematopoietic stem cell transplantation, in myelodysplastic syndrome, in chemotherapy-induced thrombocytopenia, and even in hereditary

Tratamiento de los defectos de producción de plaquetas (ni más ni menos): agonistas del receptor de TPO, inhibidores de cinasas y citorreductores

Los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) surgieron a principios del siglo XXI y supusieron una terapia disruptiva para el tratamiento de la PTI; no obstante, desde la primera aprobación de romiplostim por la FDA en agosto de 2008, se han incorporado al mercado varias moléculas más y se han estudiado extensamente sus potencialidades más allá de la PTI.

Romiplostim, eltrombopag, avatrombopag y lusutrombopag, tienen indicaciones únicas aprobadas por la FDA y la EMA y pueden usarse para aumentar el recuento de plaquetas en una variedad de condiciones clínicas. Las indicaciones actuales de los AR-TPO disponibles incluyen el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica (PTI) en casos de respuesta insuficiente al tratamiento previo (avatrombopag, eltrombopag, romiplostim), el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que están programados para someterse a un procedimiento quirúrgico (avatrombopag, lusutrombopag), el tratamiento de la anemia aplásica grave (eltrombopag) y el tratamiento de la trombocitopenia asociada a la hepatitis C en pacientes que reciben interferón (eltrombopag). En todas las indicaciones actuales pueden ayudar a estabilizar los recuentos plaquetarios, reduciendo así el riesgo hemorrágico. Otras aplicaciones de los AR-TPO, incluyen su uso después de un trasplante de células madre hematopoyéticas, en el síndrome mielodisplásico, en la trombocitopenia inducida por quimioterapia e incluso en la trombocitopenia hereditaria. Recientemente se propugna su uso para el tratamiento de la trombocitopenia asociada al tratamiento con CAR-T.

thrombocytopenia. Its use has recently been advocated for the treatment of thrombocytopenia associated with CAR-T treatment.

Splenic tyrosine kinase (SYK) is an important regulatory molecule of signal transduction pathways involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as ITP, and the SYK signaling pathway has emerged as a potential target for the treatment of numerous diseases. Fostamatinib, the only SYK inhibitor authorized to date, produces a clinical response in patients with ITP, including those refractory to other treatments. It appears to reduce the risk of thrombotic events, so it may be appropriate in those patients with cardiovascular risk factors and/or who have a higher thrombotic risk profile. Encouraging results have also been obtained in the treatment of autoimmune hemolytic anemia by warm antibodies. Other SYK inhibitors have entered clinical trials for a variety of indications, reflecting the ability of these drugs to affect multiple signaling pathways. They can intervene in several aspects of COVID-19 pathogenesis, including thrombosis, without affecting normal hemostasis. Ongoing trials in autoimmune pathologies other than ITP, as well as in hematologic malignancies as well as other disorders, are expected to confirm current expectations for SYK inhibitors.

For the management of situations in which the platelet count is elevated (thrombocytosis), the differentiation between primary and secondary (reactive) conditions is very important, since it has therapeutic and prognostic implications. Reactive thrombocytosis does not have specific treatment but rather it must be aimed at the underlying pathology. Primary thrombocytoses are usually associated with the group of myeloproliferative neoplasms, and have a higher risk of thrombosis and hemorrhage compared to secondary ones. For this reason, it is essential to stratify these patients based on the risk of developing complications and thus be able to control their platelet count. For cytoreductive therapy, hydroxyurea is the most common choice, followed by anagrelide and interferon (especially pegylated forms).

La tirosina quinasa del bazo (SYK) es una importante molécula reguladora de las vías de transducción de señales implicadas en la patogénesis de enfermedades autoinmunes como la PTI, y la vía de señalización SYK se ha convertido en un objetivo potencial para el tratamiento de numerosas enfermedades. Fostamatinib, el único inhibidor de SYK autorizado hasta la fecha, produce una respuesta clínica en pacientes con PTI, incluyendo los refractarios a otros tratamientos. Parece reducir el riesgo de eventos trombóticos, por lo que puede ser adecuado en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular y/o que presenten un mayor perfil de riesgo trombótico. También se han obtenido resultados alentadores en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Otros inhibidores de SYK han entrado en ensayos clínicos para una variedad de indicaciones, lo que refleja la capacidad de estos fármacos para afectar a múltiples vías de señalización. Pueden intervenir en varios aspectos de la patogénesis de la COVID-19, incluida la trombosis, sin afectar la hemostasia normal. Se espera que los ensayos en curso en patologías autoinmunes distintas de la PTI, así como en neoplasias hematológicas malignas así como en otros trastornos, confirmen las expectativas actuales de los inhibidores de SYK.

Para el manejo de las situaciones en las que el recuento plaquetario está elevado (trombocitosis) es muy importante la diferenciación entre condiciones primarias y secundarias (reactivas), ya que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Las trombocitosis reactivas no tienen tratamiento específico sino que este debe ir orientado a la patología subyacente. Las trombocitosis primarias suelen asociarse al grupo de las neoplasias mieloproliferativas, y tienen un mayor riesgo de trombosis y hemorragia en comparación con las secundarias. Por este motivo es esencial estratificar a estos pacientes en función del riesgo de desarrollar complicaciones y poder controlar así su cifra de plaquetas. Para la terapia citorreductora, la hidroxiurea es la opción más común, seguido de anagrelide e interferón (especialmente las formas pegiladas).

Gene therapy and Bernard Soulier syndrome

Pedro Real Luna

GENyO, Granada

Bernard-Soulier syndrome (BSS) is a rare congenital disease characterized by macrothrombocytopenia and frequent bleeding. It is caused by pathogenic variants in three genes (GP1BA, GP1BB, or GP9) that encode for the GPIb α , GPIb β , and GPIX subunits of the GPIb-V-IX complex, the main platelet surface receptor for von Willebrand factor, being essential for platelet adhesion and aggregation. According to the affected gene, we distinguish BSS type A1 (GP1BA), type B (GP1BB), or type C (GP9). Pathogenic variants in these genes cause absent, incomplete, or dysfunctional GPIb-V-IX receptor and, consequently, a hemorrhagic phenotype. Using gene-editing tools, we generated knockout (KO) human cellular models that helped us to better understand GPIb-V-IX complex assembly. Furthermore, we developed novel lentiviral vectors capable of correcting GPIX expression, localization, and functionality in human GP9-KO megakaryoblastic cell lines. Generated GP9-KO induced pluripotent stem cells produced platelets that recapitulated the BSS phenotype: absence of GPIX on the membrane surface and large size. Importantly, gene therapy tools reverted both characteristics. Finally, hematopoietic stem cells from two unrelated BSS type C patients were transduced with the gene therapy vectors and differentiated to produce GPIX-expressing megakaryocytes and platelets with a reduced size (closer to a normal size). These results demonstrate the potential of lentiviral-based gene therapy to rescue BSS type C.

Terapia génica y síndrome de Bernard Soulier

El síndrome de Bernard-Soulier (BSS) es una enfermedad congénita rara caracterizada por macrotrombocitopenia y sangrado frecuente. Está causada por variantes patogénicas en tres genes (GP1BA, GP1BB o GP9) que codifican para las subunidades GPIb α , GPIb β y GPIX del complejo GPIb-V-IX, principal receptor de superficie plaquetaria del factor von Willebrand, siendo esencial para adhesión y agregación plaquetaria. Según el gen afectado distinguimos BSS tipo A1 (GP1BA), tipo B (GP1BB) o tipo C (GP9). Las variantes patogénicas en estos genes causan un receptor GPIb-V-IX ausente, incompleto o disfuncional y, en consecuencia, un fenotipo hemorrágico. Utilizando herramientas de edición de genes, generamos modelos celulares humanos knockout (KO) que nos ayudaron a comprender mejor el ensamblaje del complejo GPIb-V-IX. Además, desarrollamos nuevos vectores lentivirales capaces de corregir la expresión, localización y funcionalidad de GPIX en líneas celulares megacarioblásticas GP9-KO humanas. Las células madre pluripotentes inducidas por GP9-KO generadas produjeron plaquetas que recapitulaban el fenotipo BSS: ausencia de GPIX en la superficie de la membrana y gran tamaño. Es importante destacar que las herramientas de terapia génica revirtieron ambas características. Finalmente, se transdujeron células madre hematopoyéticas de dos pacientes con BSS tipo C no relacionados con los vectores de terapia génica y se diferenciaron para producir megacariocitos y plaquetas con un tamaño reducido (más próximo al normal) que expresan GPIX. Estos resultados demuestran el potencial de la terapia génica basada en lentivirales para rescatar el BSS tipo C.

SESSION 05.

Platelet-based therapy and platelet-derived bio-products

Chair: María del Carmen Muñoz Turrillas

Centro Regional de Transfusión de Toledo-Guadalajara

- 15:00 Molecular profiling of platelet rich plasma (PRP) and platelet secretomes
Andrea Acebes Huerta
PlaBiTe and ISPA, Oviedo
- 15:30 Platelet-based products in Traumatology
Judith Fernández Fuertes
HUCA, University of Oviedo and ISPA, Oviedo
- 16:00 Platelet-derived bio-products in the treatment of ocular pathologies
Jesús Merayo Lloves
University of Oviedo, University Institute Fernández-Vega and ISPA, Oviedo

Molecular profiling of platelet rich plasma (PRP) and platelet secretomes

Association with regenerative capacity in vitro

Andrea Acebes Huerta

PlaBiTe and ISPA, Oviedo

Hypothesis and Objective

The use and demand of platelet-based bioproducts in regenerative medicine is steadily increasing. Platelet-rich plasma (PRP) is the most popular platelet-based bioproduct and its therapeutic application constitutes a relatively new approach in several clinical fields. However, the therapeutic outcome of PRP remains highly controversial, as most studies fail to characterize the product properly, which is also not helped by the fact that there is no consensus on PRP preparation, post-production processing and application methods. Adding to this, in most territories, PRP use is only allowed in an autologous manner.

Our objective was to characterize PRP and related subfractions at the molecular and functional level, to be able to develop novel platelet-derived bioproducts that could overcome the current limitations of PRP-based therapies.

Methodology

Sample preparation: We used PRP produced in a closed system using the equipment of a certified blood bank (Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias), from independent healthy donors (interrupted blood donations, *i.e.* discard material). PRP related subfractions were obtained by differential centrifugation: Plasma-free Platelet Lysate (PFP-L) and Platelet Poor Plasma (PPP). The method to obtain Platelet Secretomes (PLT-S) is protected by international patent application (PCT/IB2022/057936). The agonists used to induce platelet cargo release were: TRAP6, convulxin, aggretin A, phorbol 12-myristate 13-acetate or collagen.

Caracterización Molecular del plasma rico en plaquetas (PRP) y secretomas de plaquetas

Asociación con la capacidad regenerativa in vitro

Hipótesis y objetivos

La demanda de bioproductos derivados de plaquetas en medicina regenerativa aumenta constantemente. El Plasma-Rico en Plaquetas (PRP) es el bioproducto más popular y su aplicación terapéutica constituye un enfoque relativamente nuevo en multitud de campos clínicos. Sin embargo, el resultado terapéutico del PRP sigue siendo muy controvertido, ya que la mayoría de los estudios no caracterizan el producto adecuadamente, lo que tampoco ayuda por el hecho de que no existe consenso sobre la preparación del PRP, el procesamiento posterior y los métodos de aplicación. Además, en la mayoría de los territorios el uso de PRP solo está permitido de manera autóloga.

Nuestro objetivo fue caracterizar el PRP y subfracciones relacionadas a nivel molecular y funcional, para poder desarrollar nuevos bioproductos derivados de plaquetas capaces de superar las limitaciones actuales de las terapias basadas en PRP.

Metodología

Preparación de las muestras: Se utilizó PRP producido en sistema cerrado utilizando la infraestructura de un banco de sangre certificado (Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias), procedente de donantes sanos independientes (donaciones interrumpidas, *i.e.* material de descarte). Las subfracciones del PRP se obtuvieron mediante centrifugación diferencial: Lisado de Plaquetas Libre de Plasma (PFP-L) y Plasma-Pobre en Plaquetas (PPP). El método para obtener Secretomas de Plaquetas (PLT-S) está protegido mediante solicitud de patente internacional (PCT/IB2022/057936). Los agonistas utilizados para inducir la liberación del cargo plaquetario fueron: TRAP6, convulxina, agretina A, forbol 12-miristato 13-acetato o colágeno.

Molecular and functional characterization: 37 molecules were measured in bioproducts and related subfractions by using multiplex technology (Human Procartaplex; Invitrogen). The regenerative potential of bioproducts was evaluated *in vitro* by scratch wound closure assays using fibroblast cell cultures. Cell-free gaps were monitored for 48 hours using a time-lapse microscopy Zeiss AxioObserver Z1 microscope (Carl Zeiss, Germany) and the microphotographs were analyzed with ImageJ.

Results

The molecular and functional capacity of PRP and related subfractions revealed that the bioproducts that exert the most potent regenerative effect are those containing platelet-derived cargo. Therefore, we developed a method to obtain Platelet Secretomes (PLT-S), whose composition consists exclusively in the platelet granule cargo, highly enriched in growth factors and bioactive molecules, and subsequently free of plasma and unwanted cellular/platelet components. The comparison of the molecular profile between bioproducts containing platelet-derived cargo (PRP, PFP-L and PLT-S) revealed, as anticipated, that the PLT-S was the most enriched in growth factors and bioactive molecules. Interestingly, the potential to induce cell proliferation and/or migration shown by PLT-S was superior to that exerted by the rest of PRP-based bioproducts, which correlates with the enrichment of the bioproduct in platelet-derived cargo.

Conclusions

A better understanding of the nature and the active components of platelet-based bioproducts is crucial to optimize and standardize production methods as to improve the clinical benefit of the therapy. Given its characteristics, PLT-S represents a promising option to explore novel applications in regenerative medicine and other clinical fields: it would allow allogeneic use and the production method could be optimized to minimize batch-to-batch variation, or to incorporate post-processing steps to allow nanoencapsulation (targeted delivery) or storage with off-the-shelf purposes.

Caracterización molecular y funcional: Se midieron 37 moléculas en los distintos bioproductos y subfracciones mediante el uso de tecnología multiplex (Human Procartaplex; Invitrogen). El potencial regenerativo de los bioproductos se evaluó *in vitro* mediante ensayos de cierre de herida utilizando cultivos de fibroblastos humanos. Las células se monitorizaron durante 48 horas empleando microscopía Time-Lapse Zeiss AxioObserver Z1 (Carl Zeiss, Alemania) y las microfotografías se analizaron con ImageJ.

Resultados

El perfil molecular y la capacidad funcional del PRP y subfracciones relacionadas reveló que los bioproductos que ejercen el efecto regenerativo más potente son aquellos que contienen cargo derivado de plaquetas. En este sentido, desarrollamos un método para la obtención de Secretomas de Plaquetas (PLT-S), cuya composición consiste exclusivamente en el contenido de los gránulos citoplasmáticos de las plaquetas, altamente enriquecido en factores de crecimiento y moléculas bioactivas, libre de plasma y componentes celulares/plaquetarios no deseados. La comparación del perfil molecular entre bioproductos que contienen factores plaquetarios (PRP, PFP-L y PLT-S) reveló, tal y como se anticipaba, que el PLT-S era el bioproducto más enriquecido, mostrando un gran potencial para inducir proliferación y/o migración celular, superior al ejercido por el resto de bioproductos basados en PRP.

Conclusiones

Comprender mejor la naturaleza y los componentes activos de los bioproductos derivados de plaquetas es crucial para optimizar y estandarizar los métodos de producción y mejorar el beneficio clínico de la terapia. Dadas sus características, PLT-S representa una opción prometedora para explorar nuevas aplicaciones en medicina regenerativa y otros campos clínicos: permitiría el uso alogénico y el método de producción podría optimizarse para minimizar la variación entre lotes, para permitir la nanoencapsulación o el almacenamiento con disponibilidad inmediata en la clínica.

Platelet-based products in Traumatology

Judit Fernández Fuertes

HUCA, University of Oviedo and ISPA, Oviedo

Platelet-derived products, especially platelet-rich plasma (PRP), have been used for years in the field of Traumatology. They are usually applied in soft tissue injuries, such as tendinopathies and bursitis, but their main and most studied indication is osteoarthritis, especially knee osteoarthritis that does not require prosthetic replacement. However, despite the abundant literature on the subject, there is no clear consensus on its efficacy. This is largely due to the lack of homogeneity in the production of the PRP used in the studies, which prevents them from being compared with each other and calls into question the results obtained. There are a number of specific characteristics that determine the quality of PRP applied in osteoarthritis: platelet concentration between 2 and 4 times baseline, free of red blood cells and leukocytes, with a volume greater than 8 mL and produced in a completely closed circuit.

In this talk we will discuss all these details, review the existing literature and explain the importance of the use of this type of treatment in such a prevalent pathology as osteoarthritis.

Productos basados en plaquetas aplicados en Traumatología

Los productos derivados de plaquetas, especialmente el plasma rico en plaquetas (PRP), llevan años siendo utilizados en el campo de la Traumatología. Suelen aplicarse en lesiones de partes blandas, como tendinopatías y bursitis, pero su principal y más estudiada indicación es la artrosis, sobretodo la de rodilla no subsidiaria de reemplazo protésico. Sin embargo, a pesar de la abundante literatura al respecto, no existe un consenso claro sobre su eficacia. Esto es debido en gran parte a la ausencia de homogeneidad en la producción de los PRP utilizados en los estudios, lo que impide que puedan ser comparados entre sí y hace que se cuestionen los propios resultados obtenidos. Existe una serie de características específicas que determinan la calidad del PRP aplicado en artrosis: concentración plaquetaria de entre 2 y 4 veces la basal, libre de hematíes y leucocitos, con un volumen mayor de 8 mL y producido en circuito completamente cerrado.

En esta charla hablaremos de todos estos detalles, revisaremos la literatura existente y explicaremos la importancia del uso de este tipo de tratamientos en una patología tan prevalente como la artrosis.

Platelet-derived bio-products in the treatment of ocular pathologies

Jesús Merayo Lloves

University of Oviedo, University Institute Fernández-Vega and ISPA, Oviedo

Purpose

To summarize the most updated evidence regarding the use of plasma rich in growth factors (PRGF) endoret® in the care of patients with ophthalmological diseases.

Results

PRGF endoret® has been implemented for more than ten years in our ophthalmology center. The aim is to avoid fibrosis or scarring and promote regeneration of ocular tissue. The outcome has been analyzed in more than 50 peer reviewed papers in patients suffering from a wide range of disorders, such as dry eye disease, neurotrophic keratitis, post-refractive surgery, post-corneal transplant, ocular graft versus host disease, macular hole and glaucoma patients. This bio-product can be delivered as eye drops, injections, clot, or membrane as medical or surgical treatment. In translational research the PRGF endoret® has been used as culture media and scaffold in advanced therapy tissue engineering and as an effective tissue adhesive.

Conclusions

PRGF endoret® has proved to be an effective and safe regenerative therapy in patients with ocular surface diseases, corneal pathologies, retinal disorders such as macular hole, and glaucoma.

Bioproductos derivados de plaquetas en el tratamiento de patologías oculares

Objetivo

Resumir evidencia más actualizada sobre el uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) endoret® en el cuidado de pacientes con enfermedades oftalmológicas.

Resultados

El PRGF endoret® se viene implantando desde hace más de diez años en nuestro centro oftalmológico. El objetivo es evitar la fibrosis o cicatrización y promover la regeneración del tejido ocular. Los resultados se han analizado en más de 50 artículos revisados por pares en pacientes que padecen una amplia gama de trastornos, como la enfermedad del ojo seco, queratitis neurotrófica, post cirugía refractiva, post trasplante corneal, enfermedad de injerto contra huésped con afectación ocular, agujero macular y pacientes con glaucoma. Este bioproducto puede administrarse en forma de colirio, inyección, coágulo o membrana como tratamiento médico o quirúrgico. En la investigación traslacional, el PRGF endoret® se ha utilizado como medio de cultivo y andamio en la ingeniería tisular de terapias avanzadas y como adhesivo tisular eficaz.

Conclusiones

PRGF endoret® ha demostrado ser una terapia regenerativa eficaz y segura en pacientes con enfermedades de la superficie ocular, patologías corneales, trastornos retinianos como el agujero macular y glaucoma.

SESSION 05.

Platelet-based therapy and platelet-derived bio-products

Chair: María del Carmen Muñoz Turrillas

Centro Regional de Transfusión de Toledo-Guadalajara



- 16:50 Extracellular vesicles in disease and platelet concentrates:
A proteomics perspective
Angel García Alonso
Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Santiago de Compostela
- 17:20 Application of platelet-based bioproducts in reproductive medicine
Alicia Francos Pérez
Clínica EMBY, Oviedo
- 17:50 Safety of platelet-derived bio-products: Zooming into pathogen reduction treatments (PRTs) and platelet transfusion
María del Carmen Muñoz Turrillas
Centro Regional de Transfusión de Toledo-Guadalajara



Extracellular vesicles in disease and platelet concentrates: A proteomics perspective

Ángel García Alonso

Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Santiago de Compostela

Extracellular vesicles (EVs) are a heterogeneous population of cell-derived circulating vesicles. According to their size, they can be classified into exosomes, or small EVs (sEVs) (20-100 nm), microvesicles (MVs) (100-1,000 nm), most of which fall under the term medium/large EVs, and apoptotic bodies (1-5 μ m). Almost 80% of circulating EVs present in the blood originate from platelets. EVs are known to mediate physiological and pathological functions throughout the body and have the capacity to transfer proteins and nucleic acids between distant organs. In this context, EVs have been related to cellular activation and dysfunction, angiogenesis, cell-to-cell communication, inflammation, and several diseases, such as cancer, cardiovascular disease, and obesity. Indeed, the number and composition of EVs have been shown to be altered in several pathologies, such as diabetes, acute myocardial infarction, or obesity, in parallel to alterations in platelet reactivity. Another relevant field where the impact of EVs needs to be considered in the transfusion medicine field. Thus, recent studies have shown that in platelet concentrates for transfusion, the number of platelet-derived EVs, and their cargo, is altered over the storage time, which could have an impact on platelet reactivity and contribute to platelet-storage lesions.

Vesículas extracelulares en la enfermedad y concentrados de plaquetas: Una perspectiva proteómica

Las vesículas extracelulares (EVs, del inglés) son una población heterogénea de vesículas circulantes derivadas de células. Según su tamaño, se pueden clasificar en exosomas, o EV pequeñas (sEVs) (20-100 nm), microvesículas (MVs) (100-1.000 nm), la mayoría de las cuales se incluyen en el término EVs medianas/grandes, y cuerpos apoptóticos (1-5 μ m). Casi el 80% de las EVs circulantes presentes en la sangre provienen de las plaquetas. Se sabe que las EVs median funciones fisiológicas y patológicas en todo el cuerpo y tienen la capacidad de transferir proteínas y ácidos nucleicos entre órganos distantes. En este contexto, las EVs se han relacionado con la activación y disfunción celular, la angiogénesis, la comunicación entre células, la inflamación y varias enfermedades, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y la obesidad. De hecho, se ha demostrado que el número y la composición de las EVs están alterados en varias patologías, como la diabetes, el infarto agudo de miocardio o la obesidad, en paralelo con alteraciones en la reactividad plaquetaria. Otro campo relevante donde es necesario considerar el impacto de las EVs es el de la medicina transfusional. Estudios recientes han demostrado que en los concentrados de plaquetas para transfusión, la cantidad de EVs derivadas de plaquetas y su cargo se altera durante el tiempo de almacenamiento, lo que podría tener un impacto en la reactividad de las plaquetas y contribuir a las lesiones por almacenamiento de plaquetas.

In the above context, proteomics is a fundamental tool since it can help to depict the proteome of EVs in physiological and pathological circumstances helping to identify disease biomarkers. The present talk will focus on different strategies for isolation and characterization of EVs and their analysis by proteomics. Some examples focusing on obesity and platelet concentrates will be shown together with the main challenges ahead. The goal is to illustrate how proteomics can be used in combination with other tools for EVs analysis, to better understand their functional role, especially in pathological circumstances, thinking in future applications for biomarker discovery and therapeutic interventions.

En el contexto anterior, la proteómica es una herramienta fundamental ya que puede ayudar a representar el proteoma de las EVs en circunstancias fisiológicas y patológicas, ayudando a identificar biomarcadores de enfermedades. La presente charla se centrará en diferentes estrategias de aislamiento y caracterización de EVs y su análisis mediante proteómica. Se mostrarán algunos ejemplos centrados en la obesidad y los concentrados de plaquetas junto con los principales retos que se presentan de cara al futuro. El objetivo es ilustrar cómo se puede utilizar la proteómica en combinación con otras herramientas para el análisis de EVs, para comprender mejor su papel funcional, especialmente en circunstancias patológicas, pensando en futuras aplicaciones que sirvan para el descubrimiento de biomarcadores e intervenciones terapéuticas.

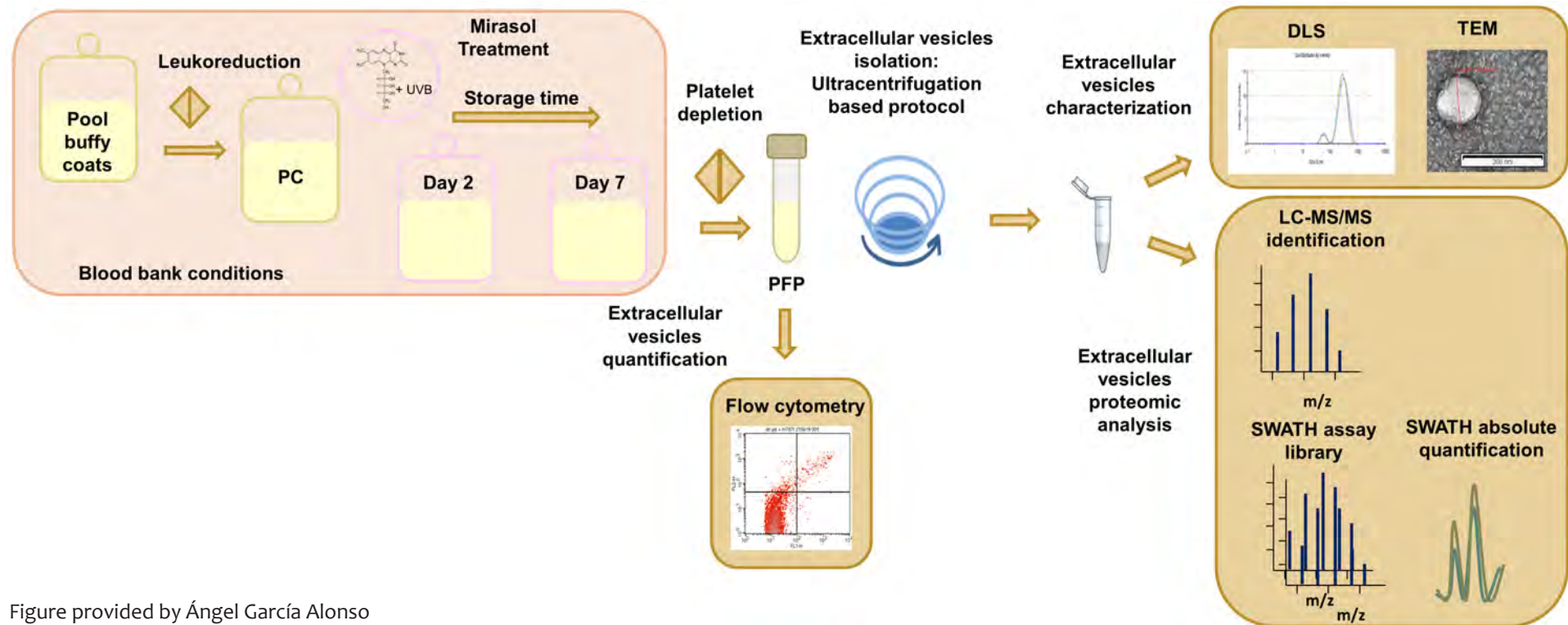


Figure provided by Ángel García Alonso

Application of platelet-based bioproducts in reproductive medicine

Alicia Francos Pérez

Clínica EMBY, Oviedo

The application of regenerative medicine in the context of assisted reproduction techniques has already reached 20 years, so we cannot consider it a novel approach, although it is not either a common tool in clinical practice. There are two established applications in this field: endometrial and ovarian.

The first reported use of platelet-rich plasma derivatives in reproductive medicine, with positive results, aimed at the treatment of thin endometrial lining and refractory endometrium, a common challenge that arises during embryo transfer preparation. Unfortunately, the lack of consensus regarding the preparation and administration protocols of this therapy is the basis to consider the available evidence of poor quality, and therefore this therapy remains disregarded for and not advised for clinical guidelines or medical treatment protocols.

On the other hand, platelet-rich plasma derivatives are also applied with the aim of provoking a reactivation of antral follicles and improving the quality of the resulting oocytes, a technique that has come to be called “ovarian rejuvenation,” although it would be more appropriate to speak of it as “ovarian reactivation”. In this sense, research results are promising regarding the improvement of anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count, although there is no strong evidence indicating an increase in the number of pregnancies and live births.

Aplicación de bioproductos basados en plaquetas en medicina reproductiva

La aplicación de la medicina regenerativa en el ámbito de las técnicas de reproducción asistida ya ha cumplido los 20 años, por lo que no podemos considerarla una novedad, aunque tampoco es una herramienta habitual en la práctica clínica. Existen 2 aplicaciones bastante establecidas en este ámbito: la aplicación endometrial y la ovárica.

La primera aplicación descrita de derivados del plasma rico en plaquetas en medicina regenerativa, con resultados positivos, fue en el tratamiento de la línea fina endometrial y endometrio refractario, un reto frecuente que aparece durante la preparación de las transferencias de embriones. Por desgracia, la falta de consenso en cuanto a los protocolos de preparación y administración de esta terapia hace que la evidencia disponible sea considerada de escasa calidad y por lo tanto se mantenga esta terapia fuera de las vías clínicas y protocolos asistenciales.

Por otro lado, también se aplican derivados del plasma rico en plaquetas con el objetivo de provocar una reactivación de los folículos antrales y de mejorar la calidad de los ovocitos resultantes, una técnica que se ha venido a llamar, “rejuvenecimiento ovárico”, aunque sería más adecuado hablar de reactivación ovárica u ovocitaria. En este sentido los resultados de las investigaciones resultan prometedoras en cuanto a la mejora de los niveles de la hormona antimulleriana

Available data from research conducted worldwide indicate that regenerative medicine may be useful when applied to fertility and assisted reproduction treatments, although, as in other areas, the lack of standardization of protocols means that there is not enough evidence of sufficient quality to support recommendations of protocolized use. Just a few weeks ago, both the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the Spanish Fertility Society (SEF) included these therapies among what are considered “add-ons” to treatments, meaning therapies and supplements with limited clinical benefits, and ethical objections are even highlighted against their use.

In our center, we have been applying these therapies routinely for 2 years, which includes over 30 ovarian reactivation treatments and 80 endometrial preparations for embryo transfer. During the presentation, we will show a summary of our preliminary results.

Intraovarian injection



Scheme taken from:

Pelin Kutlu, Seda Karabulut, Oya Korkmaz.
Administration of autologous platelet rich plasma and the impact on outcomes of assisted reproduction treatment in infertile women.
Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2021, 48(5), 1025–1031.
<https://doi.org/10.31083/j.ceog4805165>

This is an open access article under the CC BY 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

y el recuento de folículos antrales, si bien no hay una evidencia fuerte que nos indique que se aumenta el número de embarazos y de nacidos vivos.

Los datos disponibles de las investigaciones realizadas en todo el mundo nos indican que la medicina regenerativa puede ser útil aplicada al ámbito de la fertilidad y los tratamientos de reproducción asistida, aunque, como sucede en otros ámbitos, la falta de estandarización de los protocolos hace que no se genere evidencia de suficiente calidad como para permitir su uso extensivo. Hace pocas semanas tanto la sociedad europea de reproducción (ESHRE) como la sociedad española de fertilidad (SEF) han incluido estas terapias dentro de las que se consideran “add-ons” de los tratamientos, es decir, terapias y suplementos de los tratamientos con escasos beneficios clínicos e incluso se presentan objeciones éticas a su uso.

En nuestro centro llevamos 2 años aplicando estas terapias de forma rutinaria, lo que incluye más de 30 tratamientos de reactivación ovocitaria y 80 de preparación endometrial para transferencia de embriones. Durante la presentación expondremos un resumen de nuestros resultados preliminares.

Safety of platelet-derived bioproducts: Zooming into pathogen reduction treatments (PRTs) and platelet transfusion

María del Carmen Muñoz Turrillas

Centro Regional de Transfusión de Toledo-Guadalajara

The transfusion of platelet units to patients with various diagnoses has been continuously increasing in the last 20 years. This increase is largely due to the increase in therapeutic processes that entail a high degree of bone marrow toxicity, such as certain chemotherapy treatments and hematopoietic stem cell transplants, as well as highly complex surgical processes and the increase in life expectancy of patients with acute and chronic oncohematological diseases.

The production of platelet units by Transfusion centers has evolved over the years, pursuing four fundamental objectives: self-sufficiency, effectiveness, safety and the absence of iatrogenicity.

Donation rates remain stable or with a slight increase and platelet units currently have two sources of production: from whole blood (buffycoat or IPU) that need to be conjugated to obtain pools of therapeutic platelets and therapeutic apheresis units of 1 single donor. Understanding these modes of production helps us see how each step forward in hemotherapy is carried out thinking about achieving the indicated quadruple aim.

Seguridad de los bioproductos derivados de plaquetas: profundizando en los tratamientos de reducción de patógenos (PRT) y la transfusión de plaquetas

La transfusión de unidades de plaquetas a pacientes con diversos diagnósticos ha ido en aumento de forma continuada en los últimos 20 años. Este aumento es debido en gran medida al aumento de procesos terapéuticos que conllevan un alto grado de toxicidad medular, tales como ciertos tratamientos quimioterápicos y trasplantes de progenitores hematopoyéticos, así como a procesos quirúrgicos de alta complejidad y al aumento de esperanza de vida de los enfermos con enfermedades oncohematológicas agudas y crónicas.

La producción de unidades de plaquetas por los centros de Transfusión ha evolucionado en este tiempo persiguiendo cuatro objetivos fundamentales: la autosuficiencia, la eficacia, la seguridad y la ausencia de iatrogenia.

Los índices de donación se mantienen estables o con un discreto incremento y las unidades de plaquetas actualmente tienen dos fuentes de elaboración: provenientes de sangre total (buffycoat o IPU) que precisan ser conjugadas para obtener pools de plaquetas terapéuticas y unidades terapéuticas de aféresis de 1 solo donante. Comprender estos modos de producción nos ayuda a ver cómo cada paso adelante en hemoterapia se realiza pensando en conseguir el objetivo cuádruple señalado.

In this context and because the storage temperature of platelets is the highest of all blood components to guarantee their functionality, it poses a risk for transmission of emerging and re-emerging pathogens in our global society. For this reason, the application of pathogen reduction methods has become a security tool that, after the Toronto Consensus Conference in 2007, has been adopted by numerous Centers.

Obtaining maximum inactivation efficiency with the least loss of product and zero iatrogenicity for all types of recipients, from neonates to patients refractory to the transfusion itself, are the objectives pursued by the methods currently available. In this context, it is our objective to analyze the reduction of pathogens with the available photochemical methods, assessing the characteristics of each one, their safety profiles, inactivation rates, effectiveness of the treated units and adaptation to the questions that society demands; a society increasingly fearful of the harmful effects of pandemics and in which blood components are indispensable and irreplaceable.

Additional advantages to reducing the risk of disease transmission, such as lengthening the expiration time and replacing irradiation, are positively valued from the point of view of optimizing platelet production and the management of the Transfusion Centers and Services.

Those responsible for transfusion safety always keep in mind that Zero risk is our goal; society and patients demand it from us and deserve it as a supportive treatment that allows the rest of the specialties to successfully complete their therapeutic procedures.

En este contexto y debido a que la temperatura de almacenamiento de las plaquetas es la más elevada de todos los componentes sanguíneos para garantizar su funcionalidad, supone a la vez un riesgo en cuanto a la transmisión de patógenos emergentes y reemergentes en nuestra sociedad global. Por este motivo, la aplicación de métodos de reducción de patógenos se ha convertido en una herramienta de seguridad que tras la Conferencia de Consenso de Toronto en 2007, ha sido adoptada por numerosos Centros.

Obtener la máxima eficacia de inactivación con la menor pérdida de producto y la nula iatrogenia para todo tipo de receptores, desde neonatos hasta pacientes refractarios a la propia transfusión, son los objetivos perseguidos por los métodos actualmente disponibles. En este contexto, es nuestro objetivo analizar la reducción de patógenos con los métodos fotoquímicos disponibles, valorando las características propias de cada uno, sus perfiles de seguridad, índices de inactivación, eficacia de las unidades tratadas y adecuación a las preguntas que la sociedad les demanda; una sociedad cada vez más temerosa de los efectos nocivos de las pandemias y en la que los componentes sanguíneos son indispensables e insustituibles.

Ventajas adicionales a la reducción del riesgo de transmisión de enfermedades, como el alargamiento del tiempo de caducidad y la suplantación de la irradiación son positivamente valorados desde el punto de vista de optimización de la producción de plaquetas y de la gestión de los Centros y Servicios de Transfusión.

Los responsables de la seguridad transfusional tenemos siempre presente que el riesgo Cero es nuestro objetivo; la sociedad y los pacientes nos lo demandan y lo merecen como tratamiento de apoyo que permite al resto de especialidades concluir con éxito sus procedimientos terapéuticos.

PONENTES Y ORGANIZADORES
SPEAKERS AND ORGANISERS



Pavel Davizón Castillo

Bloodworks Northwest Research Institute,
University of Washington, Seattle (USA)

PDavizonCastillo@Bloodworksnw.org



María Eva Mingot Castellano

Jefa de Sección del Servicio de Transfusión
y Establecimiento de Tejidos del Servicio de
Hematología, Hospital Universitario Virgen del
Rocío; Instituto de Biomedicina de Sevilla

mariae.mingot.sspa@juntadeandalucia.es



Carmen Guerrero Arroyo

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
(IMBCC), Departamento de Medicina, Universidad
de Salamanca; Instituto de Investigación
Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca

cguerrero@usal.es



David Valcárcel Ferreiras

Director de la Unidad de Trasplante de Células
Hematopoyéticas, Hospital Vall d'Hebron,
Barcelona

dvalcarcel@vhio.net



Rick Kapur

Department of Experimental Immunohematology,
Sanquin Research; Landsteiner Laboratory,
Amsterdam UMC, University of Amsterdam,
Amsterdam (The Netherlands)

R.Kapur@sanquin.nl



Inmaculada Soto Ortega

Jefa de Sección Hemostasia, Servicio de
Hematología, Hospital Universitario Central de
Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en
Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del
Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

inmaculada.soto@sespa.es



Florian Gärtner

Department of Medicine I, Ludwig-Maximilians-
Universität (LMU) Klinikum, Munich (Germany)

F.Gaertner@med.uni-muenchen.de



María Luisa Lozano

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital
General Universitario Morales Meseguer; Centro
Regional de Hemodonación; Universidad de
Murcia; CIBERER; IMIB-Pascual Parrilla

mlozano@um.es



Ángel Bernardo Gutiérrez

Coordinador de los Laboratorios de Hematología, Servicio de Hematología- AGC Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

angel.bernardo@sespa.es



José Rivera Pozo

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario Morales Meseguer; Centro Regional de Hemodonación; Universidad de Murcia; CIBERER; IMIB-Pascual Parrilla; Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)-SETH

jose.rivera@carm.es



Antonio Moscardó Martínez

Unidad de Estudios Avanzados en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe); Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

moscardo_ant@gva.es



José Rozado Castaño

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en Patología Cardíaca, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

joserozadocast@gmail.com



Joseph E. Aslan

Knight Cardiovascular Institute; Division of Cardiology, School of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland (USA)

aslanj@ohsu.edu



Daniel Martínez Carballeira

Servicio de Hematología, Sección Hemostasia, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

daniel_mc@hotmail.es



Patricia Martínez Botía

Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

patricia.martinez@ispasturias.es



Pedro J. Real Luna

Grupo de Investigación en Regulación Génica, Células madre y Desarrollo, Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO); Dpto. Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada

pedro.real@genyo.es



Andrea Acebes Huerta

CEO Platelet Biotechnologies S.L. (PlaBiTe);
Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de
Investigación Sanitaria del Principado de Asturias
(ISPA), Oviedo

andrea.acebes@plabite.com

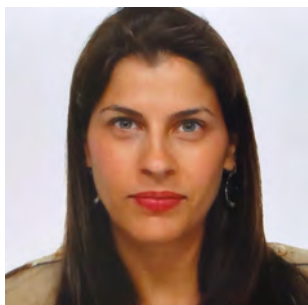


Ángel García Alonso

Grupo de Investigación en Proteómica de
Plaquetas, Centro de Investigación en Medicina
Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS),
Universidade de Santiago de Compostela; Instituto
de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS),

Santiago de Compostela

angel.garcia@usc.es



Judit Fernández Fuertes

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología,
Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA);
Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de
Investigación Sanitaria del Principado de Asturias
(ISPA), Oviedo

fernandezjudit@uniovi.es



Alicia Francos Pérez

Ginecóloga, especialista en reproducción humana
asistida;

Directora médica Clínica EMBY, Oviedo

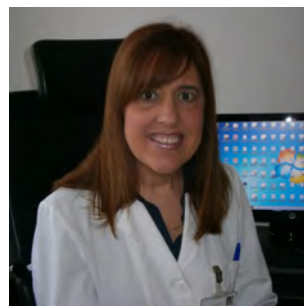
alicia.francos@clinicaemby.com



Jesús Merayo Lloves

Departamento de Cirugía y especialidades médico-
quirúrgicas, Universidad de Oviedo;
Director del Instituto Universitario Fernández-
Vega, Oviedo

merayo@fio.as



María del Carmen Muñoz Turrillas

Directora del Centro Regional de Transfusión de
Toledo-Guadalajara y del Servicio de Transfusión
del Hospital Universitario de Toledo, Toledo

munozturrillas@yahoo.es

SCIENTIFIC ORGANISERS | ORGANIZADORES CIENTÍFICOS



Laura Gutiérrez

Profesora Contratada Doctora I3, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo; Investigadora Principal del Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

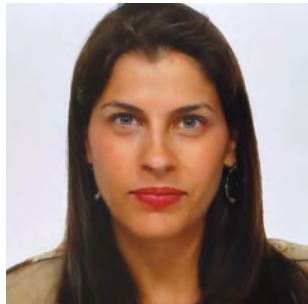
gutierrezglaura@uniovi.es



Ángel Bernardo Gutiérrez

Coordinador de los Laboratorios de Hematología, Servicio de Hematología- AGC Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

angel.bernardo@sespa.es



Judit Fernández Fuertes

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

fernandezjudit@uniovi.es



Inmaculada Soto Ortega

Jefa de Sección Hemostasia, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA); Grupo de Investigación en Plaquetas, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo

inmaculada.soto@sespa.es

TECHNICAL SECRETARY | SECRETARÍA TÉCNICA



Adriana Suárez Paredes

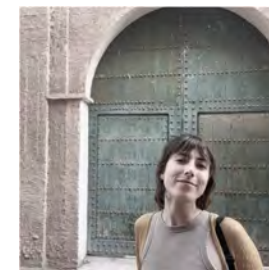
Responsable Área de Congresos y Cátedras Fundación Universidad de Oviedo

adriana.fuo@uniovi.es



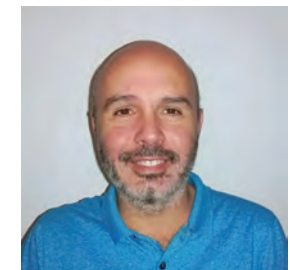
Vanessa Cuenco Díaz

Área de Congresos y Cátedras Fundación Universidad de Oviedo
vanessa.fuo@uniovi.es



Olaya Espina Díaz

Responsable Área de Proyectos FINBA
olaya.espina@finba.es



Guillermo del Riego Ferreiro

Gestión de Comunicación FINBA
guillermo.delriego@finba.es

PATROCINIOS

SPONSORS

GRIFOLS

AMGEN®

 **sobi**
rare strength

AstraZeneca 

**Roche**

Fundación Cajastur

 **DISMED**
DISTRIBUCIONES MÉDICAS
Y DE LABORATORIO

 **sysmex** | Together for a better
healthcare journey

 **fisher scientific**



Visita fotográfica a Asturias
A photographic visit to Asturias

Todas las fotografías que se encuentran en las próximas páginas han sido cedidas para su deleite por su autor, **José Manuel González**. **Todas ellas, y mucho más**, están recogidas en su página de Facebook:

<https://www.facebook.com/jmgonzalez13>
“Disfruta de tus sentidos”

José Manuel González, es un increíble y dedicado fotógrafo, con capacidad de capturar rincones y vistas formidables, de gran belleza. Trotamundos junto a Pepa F Losa, de cuyos viajes y andaduras van dejando este testimonio visual tan particular. Esperamos que esta selección te permita disfrutar de Asturias, aunque solo sea un aperitivo o cebo para regresar en un futuro.



All the photographs found on the next pages have been provided for your enjoyment by their author, **José Manuel González**. All of them, and much more, are collected on his Facebook page:

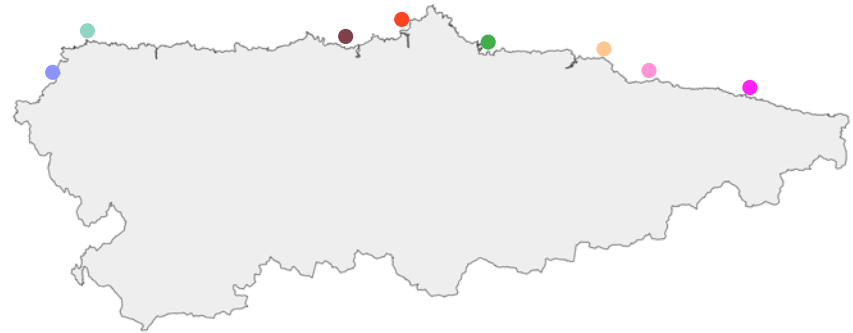
<https://www.facebook.com/jmgonzalez13>
“Disfruta de tus sentidos” (meaning “Enjoy your senses”)

José Manuel González is an incredible and dedicated photographer, with the ability to capture formidable corners and views of great beauty. Globetrotter with Pepa F Losa, whose travels and adventures leave this very particular visual testimony. We hope that this selection allows you to enjoy Asturias, even if it is just an appetizer or bait to return in the future.



El Mar Cantábrico

The Cantabrian Sea



Playa del Sarello / Mexota - Tapia de Casariego



Playa de Castrillón - Cudillero



Punta Rabión - Cudillero





Puerto Deportivo y Centro Cultural Internacional Oscar Niemeyer - Avilés



Puerto Deportivo - Gijón



Faro de Lastres - Colunga



Lastres - Colunga





Ribadesella



Costa de Ribadesella

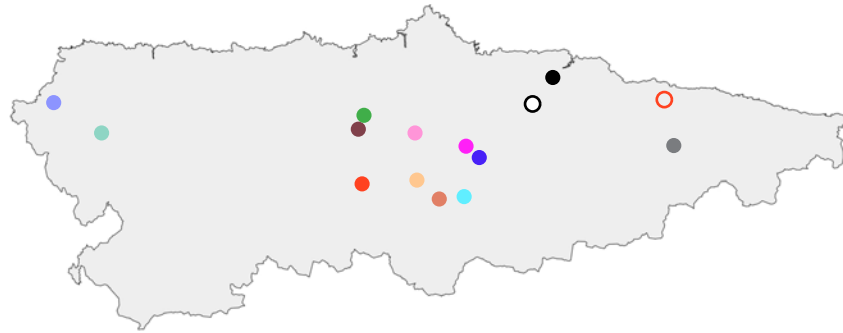


Puerto de Llanes, "Los Cubos de la Memoria" (Agustín Ibarrola)



Ría de Vegadeo - Vegadeo

Interior Midlands



Santuario de Pastur - Illano



Taramundi



Taramundi





Grado



● Meandro Cueto Rañeces en el Río Nora - Rañeces, Las Regueras ●



Banduxu - Proaza



● Castillo de Priorio - Las Caldas ●



Las Tejeras - Riosa



Pola de Lena



Museo de la Siderurgia - La Felguera



Museo de la Minería y de la Industria- El Entrego





Caborana y, al fondo, Moreda - Aller



Nava



Villaviciosa



Villaviciosa



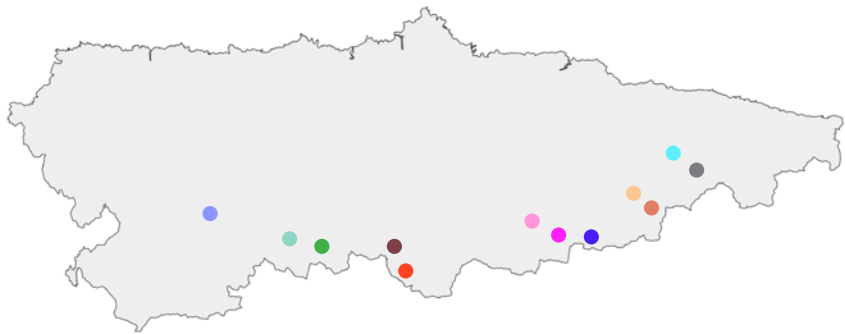


Río Sella



○ Puente "romano" - Cangas de Onís ●

Montaña Highlands



● Bosque de Hermo - Cangas del Narcea



Puente colgante - Cangas del Narcea



Palacio de Omaña (s. XVI) - Cangas del Narcea



Somiedo



Arbellales - Somiedo



Puertos de Agüeria - Quirós



Puertos de Agüeria - Quirós



Tuiza de Arriba - Lena



Tuiza de Abajo - Lena



Sobrescobio



Puente La Calabazosa (Ruta de los Arrudos) - Caso



Tabayón del Mongallu - Caso



Tabayón del Mongallu - Caso



Cazo, con hórreo en primer plano - Ponga



Pola de Lena



Covadonga



Pico Lluçia (1.398 m) - Cangas de Onís



Gijón y Avilés

Urban treasures



Calle Galiana - Avilés



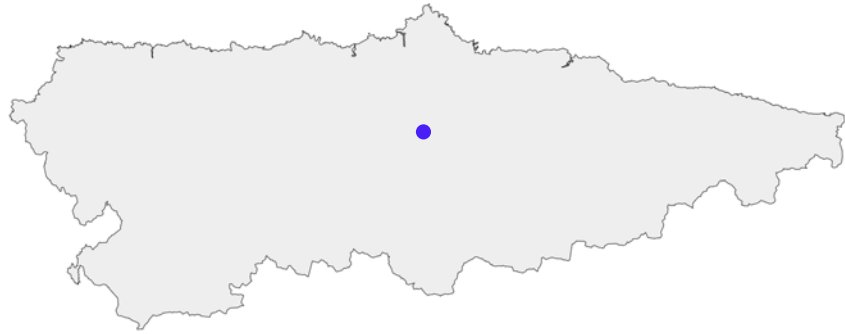
Real Instituto Asturiano de Náutica y Mineralogía - Gijón



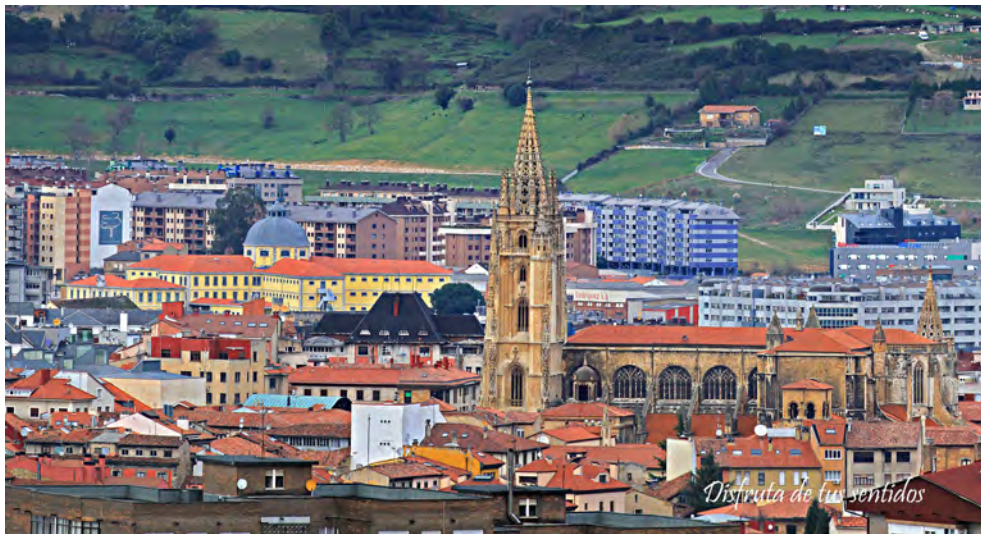
Café Dindurra - Gijón

Oviedo

Urban treasures



Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)



Catedral y Archivo Histórico



Oviedo, El Monsacro y El Aramo



Disfruta de tus sentidos

Escaleras Prao Picón



Disfruta de tus sentidos

La "Casa Rosa"



Disfruta de tus sentidos

Esquina Principado con Suárez de la Riva



Disfruta de tus sentidos

Escaleras Edificio Banco Herrero
Calle Fruela



Calle Uría



Plaza de la Escandalera



Calles Fruela y Uría, con Edificio de la Junta General del Principado de Asturias



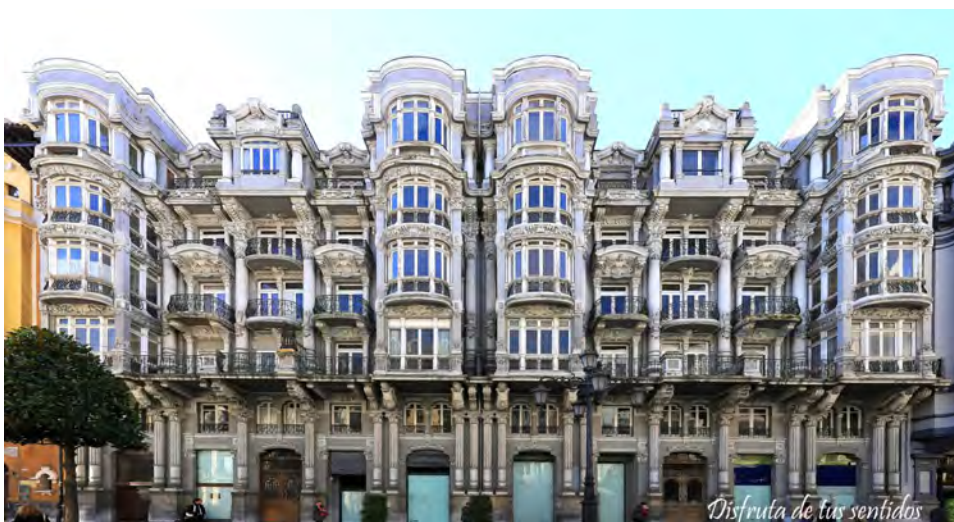
Mercado de El Fontán



Calle Uría



Calle Argüelles

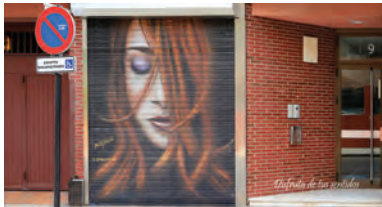


Calle Uría, Casas del Cuitu





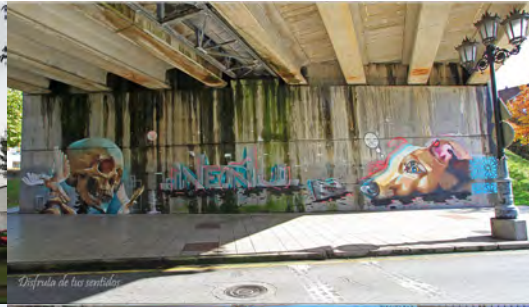
Arte Urbano



Urban Art



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



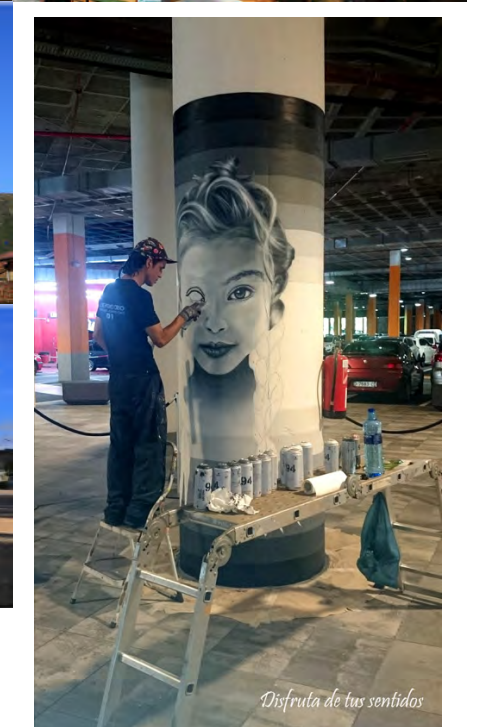
Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos



Disfruta de tus sentidos

Parees Fest

Rincones Casco Antiguo





Embalse de los Alfilorios - Oviedo

Scientific Organisers

Laura Gutiérrez
Judit Fernández
Inmaculada Soto
Ángel Bernardo

Technical Secretary

Adriana Suárez
Fundación Universidad de Oviedo
adriana.fuo@uniovi.es
Tlf. 985104927

Organised by



Universidad de Oviedo Fundación Universidad de Oviedo



Fundación para la Investigación y la Innovación
Biosanitaria del Principado de Asturias



Instituto de Investigación Sanitaria
del Principado de Asturias

Sponsors

GRIFOLS



AMGEN®



Fundación Cajastur



Supported by

