



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Divisi3n de Ci3ncias de la Salut
Facultad de Medicina

**EL COMPLEJO FACTOR VIIa - FACTOR TISULAR Y SU PAPEL
COMPENSATORIO EN LAS DISFUNCIONES HEMOSTÁTICAS**

Tesis presentada por Raúl Tonda Hernández, licenciado en Biología por la Universidad de Barcelona para optar al grado de Doctor.

Tesis dirigida por el Dr. **GINÉS ESCOLAR ALBALADEJO** y la Dra. **ANA MARÍA GALÁN SILVO**.

Barcelona, Enero 2007

El Dr. Ginés ESCOLAR ALBALADEJO, Jefe de Sección del Servicio de Hemoterapia y Hemostasia del Hospital Clínic de Barcelona y la Dra Ana M^a GALÁN SILVO, Investigadora FIS contratada por la Fundació Clínic

CERTIFICAN: Que Don Raúl TONDA HERNÁNDEZ, Licenciado en Biología, ha realizado bajo su dirección la tesis titulada: **“El complejo factor VIIa - Factor Tisular y su papel compensatorio en las disfunciones hemostáticas”** para optar al título de Dr. en Biología.

Lo que hacen constar a todos los efectos oportunos en Barcelona, a 31 de Octubre de dos mil seis.



Dr. G. ESCOLAR

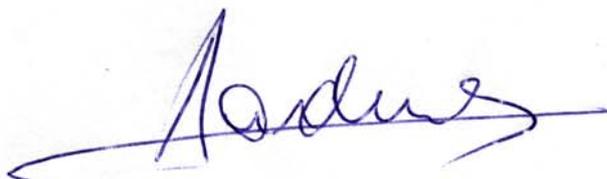


Dra A.M^a GALÁN

El Dr. Antonio ORDINAS BAUZA, profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona

CERTIFICA: Que como tutor responsable de los estudios de doctorado del alumno Raúl TONDA HERNÁNDEZ dentro del programa de doctorado de "Biopatología en Medicina" correspondiente al bienio 2001-2003, autoriza la presentación de la tesis con título "**El complejo factor VIIa - Factor Tisular y su papel compensatorio en las disfunciones hemostáticas**".

Lo que hace constar a todos los efectos oportunos en Barcelona, a 31 de Octubre de dos mil seis.



Dr. A. ORDINAS
Jefe del Servicio de Hemoterapia y Hemostasia
Hospital Clinic de Barcelona

**A mi familia, por haber
confiado siempre en mi**

A la Laia, per recolzar-me i animar-me tots aquests anys (TM)

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado en el desarrollo de esta tesis.

Al Dr Ginés Escolar, por darme la oportunidad de formarme profesionalmente en el laboratorio, por transmitirme entusiasmo por la ciencia, por sus innumerables revisiones de los artículos, por aceptar dirigir mi tesis, por ser tan accesible a resolver dudas y dar ideas, por los croissants de chocolate...

A la Dra Ana M^a Galán, por aportarme tanto durante estos años trabajando juntos, no sólo a nivel científico y laboral, sino sobre todo personal. Quiero agradecerle que haya dirigido mi trabajo con mentalidad abierta, fomentando que expresara mis ideas, con sentido del humor y con una paciencia infinita.

A la Dra M^aRosa Hernández, por hacer despertar en mi la curiosidad científica cuando estaba en el instituto, por ponerme en contacto con este laboratorio y por ver la vida siempre con un optimismo contagioso.

Al Dr Antonio Ordinas por su apoyo incondicional y por permitirme integrarme en su equipo investigador, en el cual me he sentido en familia.

A la Dra Maribel Díaz-Ricart, por instruirme de forma tan didáctica en mis inicios en el lab, por inspirarme la necesidad de ser metódico y de conocer los fundamentos de las técnicas, y por poder hablar con ella de cualquier tema, desde ciencia a baloncesto.

Me gustaría agradecer a todos los compañeros con los que he compartido estos años por haber conseguido que viniese a trabajar con una sonrisa (casi siempre!!). Espero no dejarme a nadie: Jordi Bozzo, Eva Estebanell, M^aJesús Zurbano, Gemma Arderiu, Mireia Serradell, Berta Fusté, Sílvia Pérez, Marta Palomo, Irene López, Antonio Alonso, Carla Carbó, Lucas Brunso, Walter Ulloa, Joan Alsina y Manel González. A los que empezáis la tesis: “Que la Fuerza os acompañe!!”

A mi colega Marc Pino, por enseñarme tantas técnicas, por echarme siempre una mano sin necesidad de pedírselo, por soportar mis neuras los días malos y compartir las bromas el resto del tiempo.

A Fulgencio Navalón, por su inestimable ayuda experimental y por ser tan “buena gente”.

Quisiera agradecer muy especialmente a Montserrat Viñas su apoyo moral durante estos años, sin olvidar su gran experiencia en la valoración morfométrica de preparaciones, sin la cual esta tesis no hubiera sido posible.

Al personal de secretaría del Servicio, Montserrat Riego y Esperanza Mallafré, por pedir todos esos botecitos de reactivos con nombres raros y ayudarme con todos los papeleos.

Al personal médico, de enfermería y técnico del Servicio de Hemoterapia y Hemostasia y del Banco de Sangre, por su ayuda desinteresada en la obtención de muestras, en resolver dudas clínicas o técnicas del laboratorio de hemostasia.

Al Dr José A López y a su equipo de colaboradores en el Baylor Collage of Medicine (Houston, TX) por permitirme tanto ampliar mi formación científica como vivir una gran experiencia personal. Además de su ayuda científica, quisiera agradecer a los Dres Adam Munday, Corie Shrimpton, Junmei Chen, Prasenjit Guchhait, Arnoldo Padilla, Cecilia Gushiken e Ian del Conde que hicieron tan llevadera mi estancia lejos de casa.

A la Dra Carme Altisent (mi otra jefa), por ampliar mi conocimiento en coagulopatías y por hacer tan agradable ir a trabajar por las tardes.

Agradezco a NovoNordisk y su personal la colaboración en este proyecto y la confianza que depositaron en nuestro laboratorio para llevar a cabo los estudios de los mecanismos de acción del rFVIIa. Igualmente agradezco la ayuda que nos proporcionaron para la asistencia a congresos.

**EL COMPLEJO FACTOR VII_a - FACTOR TISULAR Y SU PAPEL
COMPENSATORIO EN LAS DISFUNCIONES HEMOSTÁTICAS**

ÍNDICE

ÍNDICE

	Nº página
Abreviaturas.....	19
1. JUSTIFICACIÓN GENÉRICA DEL TEMA.....	23
1.1 Fisiología de la hemostasia.....	25
1.2 Las plaquetas.....	29
1.3 Los factores de coagulación.....	31
1.4 Modelo actual de coagulación	34
1.5 El complejo FT-FVIIa como eje central de la coagulación.....	36
1.6 Alteraciones de la hemostasia primaria y secundaria	37
1.7 Sistemas de estudio de la hemostasia.....	40
2. HIPÓTESIS.....	43
3. OBJETIVOS.....	47
4. ARTICULOS PUBLICADOS POR EL DOCTORANDO.....	51
4.1 Artículos incluidos en esta tesis.....	53
Galan AM, Tonda R , Altisent C, Maragall S, Ordinas A, Escolar G. Recombinant factor VIIa (Novoseven) restores deficient coagulation: experience from an ex vivo model. Semin Hematol 2001; 38(4 Suppl 12):10-14.	
Galan AM, Tonda R , Pino M, Reverter JC, Ordinas A, Escolar G. Increased local procoagulant action: a mechanism contributing to the favorable hemostatic effect of recombinant FVIIa in PLT disorders. Transfusion 2003; 43(7):885-892.	
Tonda R , Galan AM, Pino M, Cirera I, Bosch J, Hernandez MR et al. Hemostatic effect of activated recombinant factor VII (rFVIIa) in liver disease: studies in an in vitro model. J Hepatol 2003; 39(6):954-959.	
Tonda R , Galan AM, Pino M, Lozano M, Ordinas A, Escolar G. Hemostatic effect of activated recombinant factor VIIa in Bernard-Soulier syndrome: studies in an in vitro model. Transfusion 2004; 44(12):1790-1791.	
Tonda R , Galan AM, Mazzara R, White JG, Ordinas A, Escolar G. Platelet membrane fragments enhance the procoagulant effect of recombinant factor VIIa in studies with circulating human blood under conditions of experimental thrombocytopenia. Semin Hematol 2004; 41(1 Suppl 1):157-162.	

Tonda R, Lopez-Vilchez I, Galan AM, Navalon F, Pino M, Hernandez MR et al. Tissue Factor immobilized on surfaces promotes platelet adhesion and fibrin formation under flow conditions: importance of shear rate and FVIIa. En revision en J Thromb Haemost.

Tonda R, Lopez-Vilchez I, Pino M, Altisent C, Escolar G, Galan AM. Recombinant FVIIa (rFVIIa) improves platelet dysfunction in patients with hemophilia: studies under flow conditions with collagen-tissue factor surfaces. En revision en Platelets.

4.2 Otros artículos publicados por el doctorando.....	143
5. DISCUSIÓN.....	145
6. CONCLUSIONES.....	161
7. BIBLIOGRAFÍA.....	167

ABREVIATURAS

Abreviaturas que se pueden encontrar en esta tesis:

FGN	Fibrinógeno
FII	Factor II ó protrombina
FIIa	Factor II activado ó trombina
FT	Factor Tisular ó tromboplastina
FV	Factor V
FVa	Factor V activado
FVIIa	Factor VII activado
FVIII	Factor VIII
FVW	Factor de von Willebrand
FX	Factor X
FXa	Factor X activado
GP	Glicoproteína
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
PS	Fosfatidil – L- serina
rFVIIa	Factor VII activado recombinante
RGD	Arginina – Glicina - Asparagina
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor