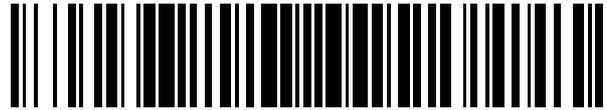


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 890**

51 Int. Cl.:

**G06F 19/00** (2011.01)

**G06F 17/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2010 E 10706147 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2238553**

54 Título: **Sistema para facilitar datos de pacientes individuales o aunados, también anonimizados, basándose en datos moleculares de genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma o metaboloma**

30 Prioridad:

**06.02.2009 US 150383 P**  
**06.02.2009 EP 09075057**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.07.2014**

73 Titular/es:

**CYTOLON AG (100.0%)**  
**Am Karlsbad 15**  
**10785 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 477 890 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema para facilitar datos de pacientes individuales o aunados, también anonimizados, basándose en datos moleculares de genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma o metaboloma

La invención se refiere a un sistema automatizado para proporcionar datos de pacientes individuales o aunados y también anonimizados basándose en el diagnóstico molecular a nivel del genoma, del transcriptoma, del proteoma, del epigenoma o del metaboloma antes y después de trasplante o terapia de productos químicos, bioquímicos, biológicos o celulares como colección de datos de seguimiento individuales o aunados, también anonimizados, o colección de datos general o editada para el desarrollo de fármacos.

Para registros de médula ósea o bancos de sangre de cordón umbilical existen obligaciones legales de obtener y recoger los datos de los pacientes a los que se han trasplantado preparaciones de su empresa durante hasta cinco años después del trasplante. La obtención de los datos se realiza actualmente basándose en datos del diagnóstico de laboratorio clínico que permite solo un diagnóstico limitado del paciente. Además, organizaciones académicas recogen estos datos de pacientes individuales para proporcionar afirmaciones científicas estadísticamente relevantes para la medicina regenerativa y el desarrollo de productos correspondientes.

En los últimos años se han perfeccionado distintos procedimientos y métodos para proveer preparaciones de sangre de cordón umbilical (SCU) entre centros de extracción o bancos de sangre de cordón umbilical por un lado y las clínicas o los centros de trasplantes por otro lado. Todos los procedimientos y métodos tienen su origen en los procesos que se requieren para la provisión de médula ósea. Pero hasta ahora no existen procesos automatizados. Una clínica que necesita para un paciente/receptor una preparación de SCU para el trasplante consulta en registros si tienen una preparación de SCU pertinente correspondientemente a distintas características y médicas para su paciente. Los datos registrados se pueden referir, por ejemplo, a la denominada correspondencia de CPH o al número de células existente en la preparación y otros datos médicos o biológicos (por ejemplo, grupo sanguíneo).

Las clínicas y los centros de trasplantes tienen los denominados coordinadores que llevan a cabo la selección de un trasplante de SCU mediante los datos transmitidos. Estos coordinadores proponen al médico a cargo del caso una selección de preparaciones. El médico decide si y qué trasplante es empleado. Para que las clínicas puedan encargar la unidad correcta de sangre de cordón umbilical, la clínica tiene que consultar para cada preparación todos los datos esenciales acerca de la respectiva preparación. Para las informaciones que están almacenadas en un denominado informe de unidad, sin embargo, hasta ahora no se ha definido ningún estándar a nivel mundial. Hasta ahora tampoco se ha registrado la correlación entre sí de los datos de preparaciones individuales. Los coordinadores están sometidos durante la selección de las preparaciones a un proceso iterativo que requiere tiempo y está afectado por errores.

Este problema se intensifica debido a que muchas preparaciones de SCU almacenadas que serían pertinentes, por ejemplo, según la correspondencia de CPH, son demasiado pequeñas para el trasplante, es decir, el número de células de la preparación es demasiado reducido. La investigación clínica de los últimos cinco años ha demostrado que la cantidad de las células nucleadas (TC) contenidas en la sangre de cordón umbilical y, en menor grado, las denominadas células CD34+ (tienen la capacidad de formar sangre) es de importancia decisiva para el éxito del trasplante. La pertinencia genética (correspondencia de CPH) con un gran número de células puede ser sustancialmente menor que, comparativamente, la correspondencia necesaria de CPH en trasplantes de médula ósea. Los números de células requeridos y su correlación con la correspondencia de CPH ciertamente están descritos en el estado de la técnica, pero todavía no se han incluido sistemáticamente en los procedimientos establecidos. Actualmente, los coordinadores y los bancos de cordón umbilical tienen la tarea de identificar preparaciones pertinentes entre sí en exámenes individuales y compararlas con los datos de los pacientes. Esto es tanto más complicado cuanto que las preparaciones en cuestión, la mayoría de las veces, están distribuidas en varios bancos y están descritas con distintos procedimientos y estándares.

En el estado de la técnica, por ejemplo, el documento US 2002/0132343 A1, se desvela que para el tratamiento exitoso de pacientes (con leucemia, etc.) con preparaciones pertinentes de sangre de cordón umbilical es necesario un elevado número de células y una calidad de producto elevada/garantizada (incluyendo certificación de FDA, etc.) y que las mismas adicionalmente se puedan poner a disposición para el uso sencillo y directo en la clínica de trasplantes. Se describe un sistema global (SCBS) para células madre expandidas y "con correspondencia" (no solo sangre de cordón umbilical) que comprende todo el ciclo de vida y de producción (obtención de material fuente, producción, aseguramiento certificado de la calidad y suministro). El sistema global cumple los requisitos y los estándares de calidad reguladores de acuerdo con FDA etc., tales como: FACT, CGTP, AAB y de una reserva existente (alógena) de sangre de cordón umbilical se seleccionó una preparación que es pertinente en relación con el tejido del paciente (correspondencia). El documento US 2002/0132343 A1 describe que los métodos conocidos para el tipado (tipado de CPH de al menos seis loci) de las células del donante y del paciente se han de emplear cumpliendo los estándares reguladores. Adicionalmente se describe que se puede emplear un sistema automatizado de trazabilidad para seguir las preparaciones/muestras individuales así como para el seguimiento posterior. Las células de donante (material fuente) proceden de una fuente certificada (banco de sangre de cordón umbilical) que registra las informaciones relevantes (por ejemplo CNT, loci de CPH, cantidad de células CD34+) por muestra de

manera correspondiente a los estándares de calidad. Según el documento US 2002/0132343 A1 se prepara el material fuente, de tal manera que solamente se pueden continuar procesando las células relevantes y las células deseadas (por ejemplo, células CD34+) se expanden *ex vivo*. Los productos de células madre producidos de este modo se facilitan para su uso como "kit de tratamiento de paciente". A este respecto incluyen una característica definida y se pueden usar directamente por el médico a cargo del caso. Un producto de SCBS encargado se corresponde con al menos 4/6 antígenos o 3/6 alelos con  $2 \cdot 10^7$  células/kg en niños (<12 años) o pacientes con <50 kg de peso corporal así como  $1 \cdot 10^7$  células/kg de peso corporal en todos los demás pacientes. El documento US 2002/0132343 A1 describe como elemento central la capacidad del suministro directo de los productos de SCBS a los centros de trasplantes que han encargado el producto. Para esto, los productos de SCBS se envasan en recipientes especiales que se despachan a través de servicios de mensajería. A este respecto se intenta conservar los estándares de calidad. El sistema de SCBS descrito y los métodos no consideran la problemática de la selección automatizada de preparaciones adecuadas. Se describe el estado actual de la técnica para la selección manual de preparaciones de células madre (coincidencia de CPH, correlación de número de células/peso, etc.). El documento US 2002/0132343 A1 no muestra cómo se puede reducir el tiempo necesario para la identificación de un material adecuado de donante o cómo se puede automatizar las etapas manuales necesarias para la selección entre varias preparaciones potencialmente adecuadas.

Además, el documento US 2002/0168639 A1 desvela que debido al rendimiento limitado de los aparatos de análisis es difícil comparar una muestra de tejido con una pluralidad de muestras comparativas. El documento US 2002/0168639 A1 describe un soporte de perfil en el que, por un lado, se puede albergar un tejido de muestra y, por otro lado, una micromatriz en la que se pueden emplear diferentes muestras comparativas para el análisis simultáneo. La reactividad del tejido de ensayo o de las muestras de micromatriz se almacena en un banco de datos y se relaciona con otras informaciones del paciente del cual procede el tejido de ensayo (por ejemplo, edad, peso, sexo, historial médico). El sistema de banco de datos desvelado en el documento US 2002/0168639 A1 está conectado a un sistema de gestión de información (SGI) que puede llevar a cabo búsquedas y correlaciones. De este modo se crean comparaciones y correlaciones de las reactividades biológicas entre el tejido de ensayo y las muestras de la micromatriz. Para esto se emplean las capacidades de productos de inteligencia de negocios del estado de la técnica para el análisis y la visualización de datos tal como en "Tibco Spotfire". En el marco del documento US 2002/0168639 A1 se obtienen y almacenan informaciones acerca de células tisulares y sus donantes. Estas informaciones se comparan entre sí mediante procedimientos de análisis convencionales para identificar correlaciones, etc. con fines de investigación o de diagnóstico. No se desvela cómo se ha de desarrollar la correlación en relación con un planteamiento concreto. Más bien se hace referencia a las posibilidades generales que se corresponden con el estado de la técnica.

El documento GB 2407193 A describe un sistema para hacer que se ejecuten y se evalúan de forma automatizada experimentos biológicos con líneas celulares con evaluación de imagen. Por un lado, el sistema está compuesto de una unidad que posibilita definir nuevos experimentos y hacer que se desarrollen de forma automatizada, siendo el sistema abierto en el sentido de que se pueden registrar y emplear de forma modular experimentos y aparatos discretos. El segundo componente del sistema comprende el análisis automatizado (evaluación de imagen) de los experimentos – en este caso se hace referencia sobre todo a la evaluación de imagen de ensayos, es decir, los resultados de los ensayos (de los experimentos) se alimentan al sistema y son analizados por el mismo. Se pueden emplear técnicas de análisis variables/ampliables. El sistema global controla de forma autónoma la realización y el análisis de varios experimentos sucesivos. Para esto se puede definir o adaptar de manera flexible el proceso de realización. Los resultados se almacenan en un banco de datos y los resultados se indican al usuario a través de informes definibles de manera flexible. El documento GB 2407193 A muestra que se pueden automatizar procesos de laboratorio enteros para experimentos con líneas celulares. Algo similar es conocido por la práctica industrial de muchos dominios de aplicación. El documento GB 2407193 A predefine un andamio básico para la evaluación automatizada de datos en el marco del proceso.

El documento US 2004/0121369 A1 aborda el problema de automatizar el empleo flexible de una pluralidad de aparatos y métodos de análisis en el marco de experimentos de laboratorio biológicos complejos. Incluir datos, en el marco de procesos de laboratorio cambiantes, para la evaluación sucesivamente por diferentes aplicaciones de software o procesar los datos en paralelo es complejo y requiere la coordinación humana individual (formateo manual de datos o programación individual compleja). El documento US 2004/0121369 A1 facilita un marco flexible para la automatización de experimentos de laboratorio y su evaluación. El sistema posibilita el registro (unión) flexible de controles de aparatos de laboratorio para usar los mismos en el marco de desarrollos de experimentos a definir individual y libremente. Igualmente se pueden registrar de manera flexible los aparatos de análisis y el software de análisis e integrar en el proceso global. Para esto, el documento US 2004/0121369 A1 describe un mecanismo de registro flexible que resuelve el problema de las diferentes interfaces y protocolos de los aparatos y aplicaciones de análisis, de tal manera que los mismos se pueden acoplar entre sí de manera eficaz. Las informaciones se almacenan en un banco de datos. El documento US 2004/0121369 A1 trata el problema del aumento de la eficacia en determinados procesos. Se muestra que un planteamiento de tareas que hasta ahora requería el respaldo manual mediante personal especializado se puede desarrollar de forma completamente automatizada. Sin embargo, la solución del problema se encuentra en el ámbito del acoplamiento eficaz de aparatos y no en el ámbito de la selección eficaz de determinadas preparaciones celulares.

El documento WO 02/077640 A2 desvela un sistema para tratar y evaluar de forma eficaz grandes cantidades de datos que se producen en relación con el análisis de biomoléculas con ayuda de micromatrices y optimizar igualmente el proceso de análisis. El sistema automatizado desvelado posibilita agrupar grandes cantidades de datos en un banco de datos mediante procedimientos de interpretación de datos, por ejemplo, según propiedades físicas, y analizar esos resultados mediante una red neuronal con autoaprendizaje. Mediante métodos matemáticos y estadísticos se posibilita, mediante la red neuronal, generar de forma automatizada nuevas muestras que cumplan un planteamiento de tarea deseado. De este modo se aprovechan algoritmos matemáticos y estadísticos (de autoaprendizaje) para responder a determinados planteamientos en relación con una biomolécula buscada. Sin embargo, los algoritmos no se pueden transferir a otros sistemas, sino que se pueden usar únicamente en el sistema mencionado.

El documento US 2008/0014174 A1 describe la preparación metódica de preparaciones de linfocitos así como su almacenamiento y un "kit" para la aplicación final en el paciente. Los linfocitos proceden de sangre periférica de donantes que se corresponden con el paciente en al menos 4 loci. Se han de tratar determinados tumores, infecciones víricas y enfermedades autoinmunitarias mediante linfocitos activados alógenos que tienen correspondencia de CPH. No se realiza ninguna afirmación acerca del proceso exacto de selección.

Además, el documento DE 600 30 978 T2 desvela un procedimiento que posibilita analizar varias muestras biológicas mediante una plataforma detectora de manera simultánea cuantitativamente con una alta calidad. En este caso se determinan, en particular, las propiedades químicas y físicas de una muestra a analizar por la plataforma detectora y se incluyen en una evaluación de señal. Entre otras cosas, el sistema se puede usar para la determinación de los valores de CPH de muestras.

El documento WO 2005/097190 describe un procedimiento para facilitar bancos de datos de células madre para la selección de preparaciones de células madre adecuadas para el trasplante.

En el estado de la técnica no se describe cómo exactamente se realiza la selección de las preparaciones. En general es sabido qué parámetros se han de emplear al menos para la selección de preparaciones adecuadas, pero no se puede deducir cómo, a partir de las preparaciones analizadas, se puede obtener la "mejor" preparación. Además, en el estado de la técnica no está descrito ningún sistema de selección que seleccione una preparación adecuada y que pueda presentar correspondientemente el resultado al coordinador y, dado el caso, que pueda ejecutarse de forma automatizada. Además, tampoco se desvela si se realiza una valoración de la eficacia del trasplante. Un trasplante se tiene que supervisar a intervalos regulares y en el estado de la técnica no se desvela ningún procedimiento o sistema que pueda llevar a cabo la supervisión, por ejemplo, en un sistema informático o automáticamente.

Adicionalmente, en el estado de la técnica no se desvelan soluciones para el caso de un trasplante múltiple. Esto es una estrategia de solución en el caso de que no se halle una preparación de tamaño adecuado. Entonces se amplía el problema de búsqueda a dos o más preparaciones que, conjuntamente, incluyen suficientes células y que adicionalmente poseen, tanto entre sí como en relación con el paciente, una coincidencia suficiente en los valores de CPH.

Por consiguiente, el objetivo de la invención era proporcionar un sistema que no presentase las desventajas del estado de la técnica, que posibilitase la selección y la distribución de una preparación adecuada y que permitiese una supervisión de la eficacia del trasplante y valoración del mismo.

Sorprendentemente se resuelve el objetivo mediante las reivindicaciones independientes. Se obtienen formas de realización preferentes de la invención a partir de las reivindicaciones dependientes.

Era completamente sorprendente que un sistema para proporcionar y seleccionar células o tejidos biológicos, en particular preparaciones de sangre de cordón umbilical, para trasplantes, terapias y/o fines de investigación entre al menos un centro de extracción y/o un depósito y al menos una clínica, un centro de trasplantes y/o una instalación de investigación, comunicando estos entre sí a través de conexiones cableadas y/o sin cables en una o varias unidades de procesamiento, particularmente ordenadores, sistemas médicos, dispositivos de memoria y/o procesadores especiales y estando unidos entre sí a través de una red compuesta de las varias unidades de procesamiento, a través de las cuales se intercambian datos, comprendiendo el sistema las siguientes etapas:

- introducción de datos empíricos de las preparaciones de sangre de cordón umbilical en un ordenador y almacenamiento en un medio de memoria,
- introducción de datos de consulta de un potencial receptor o paciente y almacenamiento de los mismos en un medio de memoria,
- preajuste de los criterios de búsqueda, en particular del almacenamiento de los criterios de búsqueda en un medio de memoria y/o una unidad de procesamiento,

- búsqueda de paciente, comprendiendo la búsqueda una comparación de los datos empíricos con los datos de consulta y realizándose una valoración automática de la búsqueda y/o
- realizándose mediante esta valoración un tramitación de encargo y seguimiento posterior y realizándose el encargo de la preparación de sangre de cordón umbilical a través de la red,

ordenándose y seleccionándose en particular las potenciales preparaciones de sangre de cordón umbilical según una correspondencia de CPH, un peso de paciente, una cantidad de las células nucleadas (CNT) y una cantidad de las células hematopoyéticas (CD34+), determinándose adicionalmente antes y después de un trasplante y/o una terapia de células y/o tejidos biológicos metabolitos de las preparaciones de sangre de cordón umbilical, del receptor y/o del donante y llevándose a cabo análisis de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma, no presentase las desventajas del estado de la técnica.

En el sentido de la invención, un sistema describe una totalidad de constituyentes individuales técnicos que están relacionados entre sí y que interaccionan. Ventajosamente, un sistema puede comprender tanto programas como instalaciones de DV (instalaciones de procesamiento de datos) así como elementos tales como recipientes de transporte, preparaciones de SCU.

En el sentido de la invención, las unidades de procesamiento describen preferentemente unidades de introducción a través de las cuales se introducen los datos o las informaciones y se almacenan preferentemente en forma digital. Las unidades de procesamiento comprenden preferentemente ordenadores, sistemas médicos, dispositivos de memoria y/o procesadores especiales que son adecuados para la introducción y el almacenamiento. Las unidades de procesamiento, en una forma de realización preferente, pueden estar presentes por separado y/o en distintas formas de hardware, software y/o firmware. De este modo puede ser ventajoso que los sistemas médicos tales como, por ejemplo, dispositivos de análisis, transfieran los datos analizados automáticamente al sistema y para esto no sea necesaria una introducción manual.

La enseñanza de acuerdo con la invención también es una invención combinada, en la que los elementos mencionados interaccionan y facilitan un sistema para la provisión y la selección de un trasplante biológico que además también supervisa el trasplante. Mediante la interacción eficaz de los componentes del sistema se genera un efecto sinérgico que está caracterizado por que un sistema, sorprendentemente, está disponible para todos los procesos mencionados y, por tanto, todos los procesos se pueden supervisar y controlar por el sistema de forma central, pero también de manera descentralizada. Todas las instituciones intervinientes en el trasplante, incluyendo clínicas, bancos de SCU o médicos, pueden obtener acceso al sistema y seguir el transcurso del trasplante. El sistema de acuerdo con la invención compara los datos entrantes del paciente o datos de consulta mediante una matriz multietápica de compatibilidad y criterios variables de orden con los datos o datos empíricos de preparaciones celulares registradas. Ventajosamente se realiza la comparación de forma completamente automática, pudiendo acceder un médico a cargo del caso ventajosamente en línea a los datos. Ventajosamente se pueden presentar al médico automáticamente propuestas de solución de qué preparación individual (trasplante sencillo) o qué preparaciones pertinentes entre sí (trasplante múltiple) se consideran para un trasplante. De este modo, la ventaja en sí de las preparaciones de SCU almacenadas "listas para su uso" frente a la búsqueda comparativa tediosa por coordinadores básicamente se puede modificar y en esencia mejorar. El sistema es adecuado para todas las sustancias biológicas, bioquímicas o químicas que están sometidas a una provisión crítica en cuanto al tiempo en trasplantes u otras aplicaciones (médicas). Adicionalmente a la selección y la provisión de una o varias preparaciones, el sistema supervisa el efecto del trasplante al solicitar preferentemente antes y después del trasplante muestras de las preparaciones de SCU, del receptor y/o del donante que se analizan ventajosamente en relación con actividades metabólicas, es decir, preferentemente se determinan metabolitos definidos, su concentración y/o su presencia en las muestras. A partir de estos datos se pueden crear modelos complejos de las actividades metabólicas existentes que, a su vez, pueden decidir el éxito del trasplante. Además puede ser ventajoso que antes y después del trasplante se lleven a cabo análisis de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma. El sistema posibilita una representación exhaustiva, por ejemplo, de las reacciones de un receptor a un trasplante, de lo cual se puede deducir rápida y eficazmente una estrategia de terapia. En este contexto era completamente sorprendente que una supervisión en particular automática de un trasplante y solicitud de muestras por el sistema conducen a mejores resultados de trasplante. Las muestras se solicitan preferentemente de forma automática por el sistema y los datos resultantes se ponen a disposición a todos los intervinientes que tienen acceso al sistema. Por ello, sorprendentemente se pueden evitar exámenes múltiples llevados a cabo con frecuencia, lo que da como resultado, a su vez, un ahorro de costes. Además, los datos generados antes y después del trasplante se pueden emplear para la creación de estadísticas que se pueden poner a disposición, por ejemplo, a instituciones académicas u otras instalaciones de investigación. Mediante estos datos se pueden desarrollar nuevos medicamentos y estrategias optimizadas de trasplante, que pueden mejorar de forma decisiva las perspectivas de éxito hasta ahora reducidas de un trasplante. El sistema representa un alejamiento de un concepto técnico habitual hasta ahora, ya que las clínicas o los bancos de SCU prefieren sistemas centrales de administración y no existen integraciones en la red de los sistemas individuales. Por ello se produce un reducido intercambio de información en el que se pierden muchas informaciones importantes entre los intervinientes. El sistema representa, por tanto, un avance técnico y abre un nuevo ámbito técnico.

Se introducen valores empíricos característicos de las preparaciones de SCU a través de unidades de procesamiento, por ejemplo ordenadores. Sin embargo, también puede ser ventajoso que una preparación se analice automáticamente mediante uno o varios dispositivos de análisis y se transmitan los valores examinados automáticamente a una unidad de procesamiento. Por ejemplo, en los denominados carriles de laboratorio, que representan una especie de conexión en serie de diferentes dispositivos de análisis, las preparaciones de SCU se pueden examinar y caracterizar rápida y eficazmente. Los valores analizados se incluyen automáticamente en el sistema y, de este modo, están rápidamente disponibles.

Los datos de las preparaciones de SCU, es decir, los valores empíricos además comprenden datos de diagnóstico molecular que se han creado, por ejemplo, mediante perfilado metabólico. Los cambios en el metaboloma aclaran directamente las reacciones de organismos a cambios genéticos e influencias debidas al entorno, por lo que el análisis exhaustivo del metaboloma adquiere una gran importancia en el diagnóstico, pronóstico y clasificación de enfermedades así como el estudio de las influencias de toxinas y medicamentos en la fisiología celular. En el sentido de la invención, el metaboloma indica esencialmente todas las propiedades metabólicas características de una célula, un tejido o un órgano. La caracterización exhaustiva de todos los metabolitos en un sistema, sin embargo, plantea elevadas exigencias a los métodos analíticos usados, debido a que los metabolitos desde el punto de vista de las sustancias son diversos y están presentes en un amplio intervalo de concentraciones. Actualmente se usan dos enfoques para los exámenes del metaboloma: perfilado metabólico y huella metabólica. El perfilado metabólico indica en el sentido de la invención en particular la determinación cuantitativa de metabolitos seleccionados en un proceso metabólico determinado o de una clase de sustancias que son de interés biológico. A este respecto no solamente se analizan los productos finales del metabolismo, sino también metabolitos clave que son característicos de vías individuales de degradación dentro de un proceso metabólico.

Además de los exámenes de metabolómica dirigidos, en el segundo enfoque de metabolómica, la huella metabólica, no se pretende identificar cada metabolito, sino que se comparan los patrones de metabolitos de diferentes entidades tumorales, por ejemplo, con y sin intervención farmacológica. Cuando se comprueban diferencias en las huellas metabólicas, mediante el uso de métodos estadísticos, los compuestos de discriminación se someten a la aclaración de la estructura para después interpretar los mismos en el contexto biológico.

Los datos empíricos se determinan ventajosamente antes o después de un trasplante de células o de otros constituyentes de una preparación de SCU. Para esto, ventajosamente se pueden extraer del donante, del receptor y/o de la preparación de SCU muestras, tales como, por ejemplo, muestras de sangre. Las muestras se analizan mediante diagnóstico molecular mediante, en particular, perfilado metabólico. Este análisis comprende exámenes bioquímicos, físicos así como químicos. Los datos de los análisis se pueden introducir de forma sencilla en el sistema y se pueden almacenar por el mismo.

Ventajosamente se almacenan los datos empíricos, es decir, los valores específicos y característicos de una preparación de SCU, en un medio de memoria. El medio de memoria o una memoria de datos en el sentido de la invención sirve para el almacenamiento de datos o de informaciones. Los datos se pueden complementar ventajosamente en cualquier momento con otros y están presentes preferentemente en forma digital. Puede ser preferente que el medio de memoria sea una memoria masiva con técnica de registro preferentemente magnética o técnica de memoria semiconductor. Una memoria masiva indica en el sentido de la invención un medio de memoria que almacena una gran cantidad de datos o información preferentemente a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado. Ventajosamente se puede usar una memoria masiva con técnica de registro magnético que escribe datos binarios sobre la superficie de un disco ferromagnético rotatorio. En el sentido de la invención, las memorias semiconductoras son memorias de datos que están compuestas de un semiconductor, en las que se realizan circuitos de conmutación integrados mediante la tecnología de semiconductores. Los datos se almacenan en forma de estados de conexión electrónica binarios en los circuitos integrados. Por ello es posible un almacenamiento duradero y seguro de los datos.

Los datos de consulta se introducen asimismo mediante unidades de procesamiento en el sistema y se almacenan en un medio de memoria. Los datos de consulta en el sentido de la invención son datos que caracterizan, en particular, al receptor de las preparaciones de SCU. Ventajosamente, los datos de consulta comprenden también datos de diagnóstico molecular, es decir, por ejemplo, informaciones acerca de metabolitos que se generan, por ejemplo, mediante perfilado metabólico. Se pueden obtener datos comparables a nivel del proteoma, por ejemplo, mediante fosfoproteómica o también a nivel del transcriptoma, del genoma o del epigenoma. Estos datos pueden estar presentes ya antes de la terapia del paciente, por ejemplo, en un banco de datos personal, tal como se ofrece, por ejemplo, por Microsoft con HealthVault o se pueden obtener en el marco de la terapia por la respectiva clínica o en el marco del programa para el desarrollo de medicamentos, obteniéndose preferentemente datos antes y después de la terapia del respectivo paciente para poder valorar mejor factores endógenos y exógenos. El sistema permite ordenar estos datos de forma adecuada, por ejemplo, anonimizada y resumir los mismos en relación con un planteamiento especial y ponerlos a disposición de la persona que hace el planteamiento, por ejemplo, en relación con desarrollos de medicamentos.

Los datos de consulta comprenden, ventajosamente, datos de genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma y/o metaboloma y se pueden determinar, por ejemplo, por instalaciones o empresas especializadas (por ejemplo,

instalaciones de secuenciado de genoma).

Los metabolitos que se determinan, por ejemplo, mediante el perfilado metabólico, preferentemente proceden del tejido, las mucosas, el pulmón, el hígado, la sangre, el intestino, las heces, el riñón y/o la orina. Los metabolitos indican productos preferentemente resultantes del metabolismo o que se han hecho reaccionar en el metabolismo. En este caso se diferencia entre metabolitos endógenos y exógenos. Los metabolitos endógenos se sintetizan por el propio organismo (por ejemplo, hormonas) y en el caso de microorganismos también se aprovechan industrialmente. Los metabolitos exógenos se generan por un organismo y son absorbidos por otro del entorno (por ejemplo vitaminas). La concentración intracelular de un metabolito resulta de la suma de sus velocidades de formación positivas y de transformación y excreción negativas. En caso de mutaciones con un defecto genético dentro de una ruta metabólica generalmente se acumulan los metabolitos situados delante del punto de mutación. A este respecto se denominan metabolitos primarios los productos intermedios a lo largo de las vías de degradación y generación que son de importancia clave para la célula. De esto se diferencian los denominados metabolitos secundarios: compuestos que se forman la mayoría de las veces por vías secundarias, frecuentemente en condiciones de hambre o escasez o después de la finalización de la fase activa de crecimiento de la célula y para los que, en muchos casos, no son conocidas funciones reconocibles para la célula (por ejemplo, ceras, resinas, taninos, colorantes, aceites esenciales, antibióticos o alcaloides).

Los datos de consulta se pueden introducir ventajosamente de manera directa en el sistema durante la creación, desarrollándose este proceso preferentemente de forma automática. En este caso, por ejemplo después de la determinación exitosa de los metabolitos, se pueden transferir los datos al sistema. Para esto, el sistema ofrece memorias de datos correspondientes que pueden procesar diferentes formatos de datos. Ventajosamente, diferentes formatos de datos se llevan a un formato unitario y comparable. Esto representa una ventaja esencial frente a los bancos de datos o programas de gestión de datos descritos en el estado de la técnica, ya que es posible por primera vez un intercambio de datos sencillo y, sobre todo, rápido.

Ventajosamente, las informaciones acerca de paciente y preparación (por ejemplo, valores de CPH o peso y número de células) se correlacionan entre sí mediante sistemas de procesamiento de la información y se aprovechan para la evaluación de coincidencias. Las informaciones acerca de las preparaciones de sangre de cordón umbilical (PSCU) disponibles se ponen a disposición y actualizan, ventajosamente, de manera descentralizada a través de los bancos de sangre. Las informaciones acerca del inventario disponible de PSCU coinciden, por ejemplo, en un diccionario (banco de datos) y allí se facilitan para la búsqueda.

Después de que se hayan introducido y almacenado los datos –los datos empíricos así como los datos de consulta– en el sistema, mediante un preajuste de los criterios de búsqueda se puede buscar una correspondencia en el sistema. Durante la búsqueda se lleva a cabo una comparación de los datos empíricos con los datos de consulta y se indica una valoración automática de la búsqueda a la persona que busca. Sin embargo, también puede preferirse que el sistema lleve a cabo la búsqueda automáticamente a intervalos regulares o irregulares y que transmita el resultado de la búsqueda al buscador (que comprende una clínica o un banco de SCU). Ventajosamente se puede emitir el resultado de búsqueda o la valoración de forma jerárquica. Las equivalencias que dieron como resultado una completa coincidencia con los criterios de búsqueda, por ejemplo se pueden valorar mejor o ponderar de forma diferente que aquellas en las que no se produce una coincidencia completa. Por ello, los resultados se pueden indicar de forma clara y el buscador puede obtener antes una visión general acerca del resultado. La valoración del resultado de búsqueda se realiza automáticamente y se puede adaptar manualmente por el buscador, al ponderarse de manera diferente los criterios de búsqueda.

Los receptores o las clínicas responsables de los mismos pueden definir de manera precisa los criterios con los que se ha de realizar la búsqueda de una correspondencia. Para el aumento de la eficacia y para la minimización de errores se pueden almacenar de forma central, por ejemplo, para los médicos a cargo del caso y las clínicas, los parámetros de búsqueda que se usan durante la ponderación y la selección automatizada. De este modo, al comienzo de una búsqueda se pueden consultar los conjuntos de parámetros de búsqueda preajustados y, dado el caso, se pueden modificar por un experto (modo de experto). La búsqueda de PSCU pertinentes se desarrolla ventajosamente de manera automática, pero se puede realizar o comprobar también paso a paso por un experto.

Mediante la valoración de la búsqueda se puede encargar la preparación de SCU en el banco de sangre de cordón umbilical o la clínica. Ventajosamente se realiza el encargo a través de la red y, de este modo, se puede realizar también a lo largo de distancias alejadas sin que se tenga que establecer contacto con el correspondiente banco. Para esto, las unidades de procesamiento y/o los medios de memoria están equipados con unidades de transmisión de datos conocidas por el experto que posibilitan una rápida transmisión de datos. Son ejemplo de esto DLC, ISDN u otras conexiones que se pueden emplear para la comunicación entre unidades de procesamiento. Para la preparación de una tramitación de encargo puede ser ventajosa, dado el caso, una interacción con el banco de sangre para disponer exámenes posteriores o ausentes. Esto, hasta ahora, es una etapa manual y que requiere tiempo. Ventajosamente, el sistema respalda los desarrollos a través de un flujo de trabajo automatizado, es decir, un desarrollo de trabajo que se desarrolla en una secuencia predefinida de actividades en una organización. El flujo de trabajo informa constantemente acerca de los pedidos pendientes y acerca del estado de trabajo de pedidos individuales, por lo que se mejora la calidad de los resultados y los desarrollos en sí se desarrollan de forma más

eficaz y rápida. Durante el seguimiento posterior de las preparaciones suministradas y trasplantadas, el sistema está en disposición de agrupar las informaciones médica y farmacológicamente necesarias. Además, el sistema en una forma de realización preferida puede crear, de forma automatizada, estadísticas acerca de la velocidad de tramitación y la velocidad de los bancos de sangre, así como estadísticas de éxito dependiendo de tipos de enfermedad y parámetros de PSCU. De este modo, el usuario del sistema, por ejemplo el coordinador, obtiene una representación clara de la tramitación y puede mejorar mediante la misma, dado el caso, procesos de trabajo o tramitaciones de encargo, ya que obtiene evaluaciones útiles, por ejemplo, acerca del banco de datos.

Era completamente sorprendente que las potenciales preparaciones de SCU se pudieran ordenar y seleccionar según una correspondencia de CPH, un peso de paciente, una cantidad de las células nucleadas (CNT) y una cantidad de las células hematopoyéticas (CD34+) y adicionalmente antes y después de un trasplante y/o una terapia de células y/o tejidos biológicos se determinan metabolitos, datos de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma de las preparaciones de sangre de cordón umbilical del receptor y/o del donante. El sistema tiene preferentemente acceso a los datos metabólicos relevantes de los trasplantes, ya sean preparaciones de médula ósea o sus donantes o ya sea los denominados "informes de unidad" de preparaciones de cordón umbilical. Estos datos metabólicos se pueden comparar antes y después del trasplante con los datos metabólicos del receptor. Ha resultado, sorprendentemente, que si adicionalmente antes y después del trasplante se obtienen datos de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma por el sistema, se pueden aumentar de forma determinante las perspectivas de éxito para un trasplante. Mediante los datos, el médico a cargo del caso o la clínica puede crear un diagnóstico exhaustivo que, además, se puede poner a disposición al banco de SCU. Este puede acceder de forma sencilla y rápida a través del sistema a los datos. Ventajosamente permanece la integración en red entre centro de extracción, depósito, clínica, centro de trasplantes y/o instalación de investigación por el sistema a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado incluso después del trasplante, por lo que se asegura una observación constante de los trasplantes. El sistema preferentemente puede interrumpir o ampliar las conexiones en cualquier momento y establece las mismas de manera automática.

En una forma de realización preferente, los datos de genoma comprenden el conjunto sencillo (monoploide o haploide) de la sustancia hereditaria (es decir, ADN bicatenario) que está presente en eucariotas esencialmente en forma de cromosomas lineales. Los datos de genoma se establecen ventajosamente a través de un análisis del genoma o secuenciación del genoma o "genotipado". En este caso se aísla el ADN de un organismo, un órgano, un tejido o células y se determina el orden de secuencia de todos los pares de bases del ADN. A partir de esta información se puede hallar una relación de causa-efecto entre información hereditaria (secuencia) y las propiedades del organismo. Sin embargo, también puede ser preferente no analizar cromosomas completos, sino solamente genes y/o ADN de eucariotas. El sistema puede usar datos de análisis de genoma o secuenciado que se extraen ventajosamente antes y después del trasplante y preferentemente se secuencian. Las muestras secuenciadas se pueden usar por el sistema para comprobar mutaciones, aberraciones génicas o aberraciones cromosómicas que, dado el caso, están relacionadas con el trasplante. Además, de este modo se pueden identificar rápida y sencillamente grupos de riesgo por el sistema que presentan, por ejemplo, mutaciones genéticas que dificultan un trasplante y hacen necesario un tratamiento cuidadoso del receptor. Estos grupos de riesgo sorprendentemente solo se han podido identificar debido a que incluso después del trasplante se han extraído muestras y analizado con ayuda del sistema y los análisis comprenden análisis de genoma, proteoma, epigenoma, transcriptoma y/o metaboloma. Solo gracias a estos exámenes de alta resolución se pueden detectar cambios que no se pueden comprobar con métodos convencionales. Los datos generados se pueden usar por el sistema para calcular correlaciones entre aberraciones genéticas y el éxito de un trasplante (o reacción de rechazo). Una reacción de rechazo del trasplante se puede evitar mediante una detección temprana, es decir, mediante un análisis de alta resolución del genoma que se lleva a cabo antes del trasplante.

Además, ventajosamente se pueden introducir y almacenar en el sistema datos de transcriptoma. El transcriptoma indica preferentemente la totalidad de todos los transcritos génicos (ARNm) sintetizados por un organismo en determinadas condiciones del entorno. Sobre todo los desarrollos de la tecnología de chip de ADN, que permiten con una elevada sensibilidad un elevado procesamiento de muestras con un reducido material de partida, hacen posible análisis exhaustivos del transcriptoma. Un chip de ADN de este tipo, que abarca todo el genoma de un organismo, se hibrida con el ARNm (o el ADNc transcrito a partir del mismo) aislado de células o tejidos para identificar los genes transcritos. Por ello se puede determinar de forma rápida y eficaz la expresión de determinados genes. La tasa de expresión determinada de un gen puede dar, por ejemplo, información acerca de la activación o desactivación de determinadas rutas de transducción de señal que, a su vez, se pueden emplear para el diagnóstico o la terapia de enfermedades. Los datos de transcriptoma se obtienen en particular antes y después de un trasplante y dan, de este modo, una información exhaustiva acerca de la expresión de determinados genes. Se puede recurrir a estas informaciones para la valoración del trasplante y se pueden emplear también para la detección temprana de reacciones de rechazo.

Los datos de proteoma que también se pueden introducir y almacenar en el sistema como datos de consulta, comprenden en particular la totalidad de todas las proteínas en un ser vivo, un tejido, una célula o un compartimento celular, ventajosamente en condiciones exactamente definidas y en un momento determinado. El análisis y la determinación del proteoma se realizan mediante proteómica. La proteómica comprende la determinación de la totalidad de las proteínas expresadas y modificadas después de la traducción en condiciones definidas con el fin de

obtener afirmaciones acerca del estado de la célula así como, mediante comparación del patrón de proteínas de una célula o un organismo en distintas condiciones, descifrar complejos procesos fisiológicos. El sistema es particularmente adecuado para la introducción y el almacenamiento de datos de la fosfoproteómica. El crecimiento y la diferenciación celular se controlan a través de una compleja red de rutas de señal celulares. En este caso, las proteínas cinasas ocupan un papel clave. Transfieren grupos fosfato a otras proteínas y, por tanto, regulan su actividad enzimática. Aparecen las fosforilaciones proteicas en estimadamente el 30 % de todas las proteínas. Representan el mecanismo de regulación más importante en el control de rutas de señal celulares. En células cancerosas, sin embargo, determinadas proteínas presentan un grado intensamente aumentado de fosforilación. Esta sobreactivación de rutas de señal es característica de enfermedades cancerosas. Además ha resultado que también en el marco de un trasplante se producen cambios de las actividades de las proteínas que se deben, esencialmente, a fosforilaciones. La fosfoproteómica tiene como objetivo registrar de forma cuantitativa todas las fosforilaciones de proteína celulares en muestras celulares y tisulares. A este respecto, es inevitable el empleo de los procedimientos de espectrometría de masas más modernos. Para poder realizar afirmaciones cuantitativas acerca del grado de fosforilación, las proteínas de los estados celulares a comparar (por ejemplo, con y sin principio activo) se pueden marcar con isótopos diferenciables mediante espectrometría de masas. Antes del análisis mediante espectrometría de masas en sí, las proteínas fosforiladas en primer lugar se pueden descomponer enzimáticamente en fragmentos peptídicos y concentrar con ayuda de procedimientos cromatográficos especiales. A continuación, en el espectrómetro de masas se pueden determinar las masas exactas de los fosfopéptidos y sus masas de fragmento características producidas mediante colisión con moléculas de gas. Con ayuda de métodos bioinformáticos, a partir de los resultados de la medición finalmente se pueden reproducir los fosfopéptidos medidos sobre secuencias proteicas y se pueden deducir cambios cuantitativos relativos entre las muestras analizadas. El sistema ventajosamente está en disposición de extraer muestras antes y después del trasplante o, por ejemplo, encargar la toma de muestras a una clínica y analizar las muestras en particular con ayuda de la fosfoproteómica. El análisis da una afirmación detallada, por ejemplo, acerca del grado de fosforilación de proteínas definidas. Esto se puede aprovechar para determinar, preferentemente en relación con un análisis de genoma y/o transcriptoma, la activación de proteínas individuales o cascadas de señalización. Mediante los datos, el sistema puede reconocer de forma extremadamente temprana sorprendentemente reacciones de rechazo e iniciar, dado el caso, un tratamiento. Era completamente sorprendente que el sistema mediante la extracción de muestras después de un trasplante y el análisis de genoma, transcriptoma, epigenoma y/o proteoma de las muestras podía reconocer reacciones de rechazo antes que en los métodos desvelados en el estado de la técnica. Los datos generados pueden determinar de forma sencilla y rápida la eficacia del trasplante. De este modo, los resultados dan una afirmación detallada acerca del trasplante y se puede recurrir a los mismos también para una optimización del trasplante. Los datos están disponibles para cualquiera debido a la integración en red de los participantes por el sistema. Por ello se puede reducir considerablemente la cantidad de los exámenes.

Además se pueden incluir en el sistema datos de metaboloma. En este caso se trata, preferentemente, de la totalidad de los metabolitos celulares, es decir, las sustancias químicas (la mayoría de las veces de bajo peso molecular) generadas en las reacciones del metabolismo. Ventajosamente se pueden determinar también caudales o tasas de conversión de determinados metabolitos, el nivel de metabolitos y las actividades enzimáticas de rutas metabólicas individuales y/o compartimentación de las distintas rutas metabólicas dentro un organismo, un órgano, un tejido o una célula. Ventajosamente es posible usar directamente datos de los análisis de metaboloma. En los análisis de metaboloma (metabolómica) se detectan y cuantifican pequeñas moléculas químicas o biológicas –metabolitos–. Para esto se puede recurrir a diferentes muestras que comprenden plasma sanguíneo, suero sanguíneo, orina, LCR, extractos celulares o tejidos. Las muestras se caracterizan mediante métodos de análisis del estado de la técnica tales como, por ejemplo, análisis espectral, espectrometría de masas y/o métodos cromatográficos y se modela la interacción biológica y/o bioquímica con otras moléculas. Por ello, la molécula se puede clasificar en una o varias cascadas de señalización o rutas metabólicas. Además, los metabolitos se pueden usar para determinar un efecto de fármacos sobre procesos metabólicos. Ventajosamente, las muestras antes y después del trasplante se expiden, por ejemplo, a empresas que pueden llevar a cabo un análisis de los metabolitos. Por ello es posible una observación de los efectos del trasplante a lo largo de un largo periodo de tiempo, pudiéndose usar los datos generados por el sistema también para análisis y estadísticas que pueden mejorar las estrategias o la eficacia de trasplantes.

Ventajosamente también se pueden introducir datos de epigenoma en el sistema de acuerdo con la invención y ser analizados y valorados por el mismo. Los cambios epigenéticos describen cambios en la actividad de genes que no se refieren al plano de la secuencia (tales como mutaciones, etc.). Los mecanismos principales de un cambio epigenético se refieren a la cromatina, que se puede reconstruir y modelar de forma específica. Los cambios de la cromatina se pueden realizar, por ejemplo, mediante procesos que comprenden metilación o acetilación de elementos individuales de la cromatina. La metilación del ADN es un proceso biológico controlado estrictamente que sirve para la regulación natural de genes y la estabilidad del genoma. La citosina se puede modificar mediante agregación de un grupo metilo químico. La metilación del ADN en regiones reguladoras de genes (es decir, promotores génicos) por lo general silencia los genes afectados, al evitar directamente la unión de factores de transcripción o al posibilitar una condensación de la cromatina. Debido a que distintas células desconectan distintos genes, cada tipo celular tiene su "huella de metilación de ADN" específica. Esta "huella" está modificada en particular en ancianos y en caso de enfermedades específicamente y, por tanto, es una fuente de biomarcadores para el diagnóstico y la clasificación de enfermedades con especificidad de órganos. Por ejemplo, los patrones de

metilación del ADN se pueden usar para comprobar con alta sensibilidad ADN que se ha excretado a líquidos corporales que comprenden sangre u orina y, mediante el patrón de metilación, realizar una deducción acerca de la actividad génica. Ventajosamente, los patrones de metilación se pueden determinar con ayuda de métodos mínimamente invasivos, por lo que, por ejemplo, se puede comprobar de forma temprana una reacción de rechazo. Además, la metilación del ADN se puede cuantificar de forma sencilla, ya que la copia no metilada del mismo gen se puede usar en la muestra como referencia interna. La metilación de muestras celulares o tisulares se puede determinar de forma sencilla en análisis de alto rendimiento tales como, por ejemplo, tecnología de micromatrices o PCR o tecnologías de secuenciación. Sorprendentemente, se ha mostrado que mediante la extracción de muestras después de un trasplante y el análisis de epigenoma se pueden identificar genes o grupos de genes y el sistema puede llevar a cabo un cálculo acerca de la probabilidad de una mayor reacción de rechazo de trasplantes. Solo gracias a una extracción de muestras antes y después del trasplante, estos grupos o pacientes de riesgo se pueden identificar de forma sencilla y rápida por el sistema. Entonces, estos pacientes se pueden tratar exhaustivamente, por lo que la reacción de rechazo se puede reducir considerablemente y se puede asegurar un transcurso exitoso del trasplante.

El epigenoma describe, en el sentido de la invención, la totalidad de las características epigenéticas, es decir, todos los cambios heredables meiótica y mitóticamente en la expresión génica que no están codificados en la propia secuencia de ADN.

De este modo, el sistema puede consultar automáticamente, incluso después de años, los datos metabólicos del paciente para el registro o el banco de sangre de cordón umbilical. Estos datos metabólicos también se pueden anonimizar por el sistema y facilitarse para valoraciones estadísticas.

Los métodos de diagnóstico molecular modernos tales como, por ejemplo, perfilado metabólico de biomarcadores no se pueden validar sin un sistema automatizado de este tipo y emplearse, por ejemplo, para el desarrollo de nuevos fármacos. Además, los datos metabólicos de, por ejemplo, el perfilado metabólico, pueden diagnosticar posteriormente el transcurso del trasplante y la curación del paciente de forma sustancialmente más precisa. La inclusión convencional de datos metabólicos en todos los trasplantes y la posible valoración estadística significa un salto en el tiempo para la medicina regenerativa. El sistema descrito permite esto por primera vez, ya que está automatizado y dispone, por un lado, de las integraciones en red correspondientes por ejemplo, del proveedor del perfilado metabólico con registros/bancos y, por otro lado, con los centros de trasplantes y clínicas.

Fue completamente sorprendente que la extracción de muestras de, en particular, el tejido, las mucosas, el pulmón, el hígado, la sangre, el intestino, las heces, el riñón y/o la orina y la determinación de los metabolitos y el análisis de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma antes y después del trasplante pudieran reducir sustancialmente las reacciones de rechazo de un trasplante. La determinación de metabolitos definidos con ayuda del sistema posibilita, por primera vez, el análisis detallado de la alteración de rutas metabólicas por un trasplante. Adicionalmente se pueden comprobar mediante análisis de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma cambios de genética molecular o bioquímicos. A partir de esto se puede obtener informaciones para la terapia posterior de los pacientes. Los datos recogidos se pueden usar además para estudios de fármacos. Ventajosamente, el análisis de las muestras y los momentos para la extracción de muestras se pueden determinar y regular automáticamente a través del sistema de acuerdo con la invención.

En el estado de la técnica no se podía prever que en particular la determinación de datos metabólicos antes y después de un trasplante mejora de forma decisiva los éxitos de trasplantes. En particular mediante la extracción de muestras después del trasplante se pueden reconocer reacciones de rechazo del trasplante sorprendentemente por el sistema de manera temprana, ya que determinados metabolitos o biomarcadores se forman de forma temprana y los mismos no se pueden comprobar con ayuda de análisis convencionales. Esto representa un considerable avance y resuelve un problema que existe desde hace tiempo. Ahora está disponible para el experto un sistema mediante el cual, por ejemplo, los resultados de un perfilado metabólico se pueden usar directamente y se pueden comparar con conjuntos de datos existentes. Esto representa considerables ventajas para la medicina de los trasplantes, ya que se omiten los costes de complejos exámenes de diagnóstico y para esto se puede recurrir a datos metabólicos ya existentes. En este caso, para los médicos y las clínicas están disponibles considerables cantidades de datos que les posibilitan una valoración exhaustiva y diagnóstico. Por ello, el trasplante no solo se puede hacer más seguro, sino que también se puede realizar una prevención, por lo que a su vez se pueden ahorrar costes de seguros médicos estatales y privados, ya que los exámenes preventivos caros y exhaustivos se sustituyen por métodos económicos de análisis, tales como, por ejemplo, el perfilado metabólico.

La invención es nueva e inventiva y describe un sistema automatizado para la gestión y facilitar datos de pacientes individuales o aunados y también anonimizados basándose en el diagnóstico molecular a nivel del genoma, el transcriptoma, el proteoma, el epigenoma o el metaboloma antes y después del trasplante o la terapia de productos químicos, bioquímicos, biológicos o celulares como colección de datos de seguimiento individuales o aunados, también de forma anonimizada, o colección de datos general o editada en particular para el desarrollo de fármacos. De este modo, antes y después de un trasplante se pueden extraer y analizar muestras que en particular son importantes para el tratamiento de seguimiento de los receptores. Al experto tampoco se le sugiere la invención por el estado de la técnica, sino que ha sido completamente sorprendente para el mismo. En el estado de la técnica no

se ha descrito nada similar. El estado de la técnica desvela esencialmente solo en el análisis convencional de muestras después de un trasplante (por ejemplo, análisis de sangre), no llevándose a cabo ningún análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma. Solo gracias a la obtención de estos datos después de un trasplante y al análisis por el sistema de acuerdo con la invención se pueden determinar los efectos reales del trasplante sobre el receptor. De este modo, se ha mostrado sorprendentemente que mediante los análisis con ayuda del sistema se pueden identificar grupos de riesgo que presentan una elevada probabilidad de una reacción de rechazo. Los datos obtenidos se pueden analizar por el sistema y se pueden usar para la mejora de la estrategia de trasplante o para el desarrollo de métodos de tratamiento. El uso de estos datos abre para el experto un campo técnico completamente nuevo, ya que los datos son muy detallados y no tienen en cuenta solamente factores específicos del trasplante. Además, los datos se crean, solicitan y gestionan automáticamente por el sistema y están disponibles para el participante en red. Se prefiere que durante la introducción de los datos, es decir, de los datos empíricos en particular todas las preparaciones de SCU registradas en el sistema, que se almacenan en todo el mundo en distintos bancos de SCU o centros de extracción, se registren con un conjunto de datos (informe de unidad) ventajosamente unitario como parámetro. Los parámetros comprenden:

- nombre e identificación del banco de SCU de almacenamiento
- estado del banco de SCU de almacenamiento en relación con certificaciones internacionales (por ejemplo Fact)
- fiabilidad de la tramitación del banco de SCU según la clasificación
- interlocutor en el respectivo banco con datos de contacto
- número de identificación de la preparación
- anamnesis de la madre, del niño y de la familia de acuerdo con formularios de anamnesis del hospital del nacimiento
- etnia de la madre, del padre y/o del niño
- sexo del niño
- momento de almacenamiento de la preparación
- informaciones para el tratamiento de la preparación
- grupo sanguíneo de la preparación
- tipo de CPH de la preparación
- número de células (CNT) de la preparación
- número de células (CD34+) de la preparación
- estado de virus de la preparación
- expresiones alélicas de la preparación
- diagnósticos moleculares y análisis del genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma y/o metaboloma,

pudiéndose almacenar el conjunto de datos en un medio de memoria y/o una unidad de procesamiento. Los parámetros combinados ventajosamente se incluyen en el sistema y posibilitan, sorprendentemente, la denominación inequívoca de una preparación de sangre de cordón umbilical (PSCU), ya que a causa de los datos incluidos o de la combinación de los parámetros, cada preparación se define mediante sus propiedades o parámetros específicos. Esto se consigue, ventajosamente, mediante el registro combinado de los parámetros. En el sentido de la invención, un parámetro describe una variable característica, es decir una propiedad caracterizadora que se incluye como datos en el sistema. Ventajosamente, los mismos comprenden informaciones (atributos) operacionales de pacientes, clínicas, médicos, donantes, bancos de sangre, preparaciones de SCU (valores de laboratorio, propiedades físicas y de información), informaciones de encargo y tramitación e informaciones de control que comprenden criterios de búsqueda/exclusión, valores umbral, factores de ponderación. En particular mediante diagnósticos moleculares y análisis del genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma y/o metaboloma se pueden caracterizar de forma detallada las preparaciones de SCU u otras preparaciones celulares o tisulares que son adecuadas para el trasplante. Los análisis, por ejemplo, no solamente dan información acerca de actividades metabólicas, sino también acerca de potenciales mutaciones. Por ello, las preparaciones de SCU se pueden clasificar jerárquicamente y hacen que la selección de una preparación pertinente sea más sencilla y rápida. Fue completamente sorprendente que la combinación de los parámetros mencionados conduce a una solución

preferentemente buena del problema de acuerdo con la invención.

En este caso se registran parámetros que se usan para la identificación de las preparaciones. En particular la combinación ventajosa de los parámetros no está descrita en el estado de la técnica y posibilita una asignación y registro inequívocos de una preparación. De este modo, se puede crear un banco de datos, en el sentido de la invención un banco de datos de PCSU, en el que se almacenan los parámetros.

La introducción de los parámetros se puede realizar, por ejemplo, de forma descentralizada por el banco de SCU, pudiéndose incluir o actualizar también el banco de datos por el mismo. Sin embargo, los datos se pueden poner a disposición también por proveedores externos de servicios. Esto es ventajoso, ya que la clínica o el banco de SCU no tiene que llevar a cabo por sí mismo análisis caros y complejos y, por tanto, se ahorran recursos. Los proveedores de servicios, por ejemplo, antes y después de un trasplante pueden tener a disposición automáticamente muestras por el sistema, incluyéndose los datos generados en el sistema y quedando accesibles para los participantes.

Se almacenan, además de las informaciones del banco de SCU, tales como, por ejemplo, nombre e identificación del banco de SCU, también el estado del banco en relación con certificaciones internacionales (por ejemplo Fact - "Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy"), por lo que se puede asegurar que se cumplen normas definidas en relación con la calidad de las preparaciones. Ventajosamente se puede registrar también un interlocutor en el correspondiente banco con datos de contacto. En este caso, un interlocutor por ejemplo comprende un médico a cargo del caso o un coordinador que es responsable del mantenimiento del banco de datos en el banco. Además se otorga preferentemente un número de identificación (ID) unitario en el sistema que posibilita una asignación inequívoca. Además, de este modo se da la búsqueda de preparaciones por parte del banco de SCU así como abarcando varios sectores. Adicionalmente se crean de forma automatizada informaciones de fiabilidad de la tramitación para cada banco de SCU por el sistema y se tienen en cuenta durante la búsqueda. Además se incluyen datos con respecto a la anamnesis de la madre, del niño y de la familia de acuerdo con un formulario de anamnesis del hospital de nacimiento en el banco de datos. Por ello es posible, ventajosamente, una valoración de las preparaciones en relación con determinadas enfermedades, por ejemplo enfermedades hereditarias. Como informaciones son ventajosas la etnia de la madre, del padre y/o del niño, ya que determinadas variaciones genéticas pueden estar asociadas al trasfondo étnico y pueden, por tanto, complicar dado el caso un trasplante. Ventajosamente se incluyen adicionalmente parámetros tales como grupo sanguíneo, tipo de CPH, número de células (CNT - "células nucleadas totales" y CD34+), estado de virus y expresión alélica de las preparaciones en el banco de datos. Estas informaciones exhaustivas posibilitan una caracterización e identificación de las preparaciones y, por consiguiente, una asignación óptima de un receptor.

Ventajosamente, el conjunto de datos de cada preparación contiene informaciones acerca de si la preparación se ha congelado en segmentos (si es así, cuántos) y con fragmentos (si es así, cuántos) y con muestras de ADN (si es así, cuántas). Los fragmentos, segmentos y muestras sirven para la determinación posterior más precisa de la preparación en relación con un determinado paciente y para la comprobación de datos centrales antes del trasplante. El sistema informa de cuántos de los segmentos, fragmentos y muestras de ADN están todavía presentes actualmente en el momento de la consulta o qué ensayos adicionales tales como, por ejemplo, TC (tipado confirmatorio) HR (tipado de CPH de alta resolución), EC (ensayo de colonias) o genotipado ya se han llevado a cabo o cuáles han sido los resultados de estos ensayos. Además se establece el estado de una preparación, es decir, si y desde cuándo la preparación ha sido reservada posiblemente por una clínica.

En el sentido de la invención, el banco de datos, que comprende los datos o parámetros también se puede denominar datos centralizados, es decir, una colección central de datos cuyo contenido está compuesto de datos de diferentes fuentes. Esta gestiona no solamente todos los datos de las preparaciones individuales en los distintos bancos de SCU, sino que coteja también cualquier preparación que se cree dinámicamente frente a todas las demás preparaciones en los distintos bancos de SCU, de tal manera que automáticamente con el registro de cada preparación se documenta qué preparaciones entre sí se pueden emplear para un posible trasplante doble o múltiple (multicordón) posterior.

El primer criterio de orden para este cotejo multi-cordón entre las preparaciones registradas es la correspondencia de CPH, pudiéndose preferir también que el primer criterio de orden sea el grupo sanguíneo o el número de células CNT. También puede ser preferente que se creen los criterios de orden mediante parámetros del diagnóstico molecular. En este caso son ventajosos en particular biomarcadores que son específicos para determinadas enfermedades. Mediante estos criterios se pueden hallar rápida y eficazmente determinadas preparaciones de SCU. Además puede ser preferente que los criterios de orden se basen en datos del genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o del metaboloma. Ha resultado, sorprendentemente, que mediante el análisis del genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma y/o del epigenoma mediante el sistema se identifican rápidamente pacientes de riesgo y preparaciones de SCU incompatibles. Es decir, las preparaciones de SCU se analizan en particular antes y después de un trasplante con ayuda del sistema, por lo que se puede determinar una correlación entre rasgos característicos de las preparaciones de SCU, del receptor y/o del donante y un rechazo del trasplante. La valoración de estos datos por el sistema puede identificar determinadas características que pueden aumentar el riesgo de un rechazo. Cuando este riesgo se detecta de forma temprana, es decir, antes del trasplante, estas preparaciones

5 incompatibles se pueden evitar en caso de una selección. En caso de que no estén disponibles preparaciones alternativas, una terapia empleada de forma temprana puede reducir o incluso reprimir por completo la reacción de rechazo. El sistema posibilita, sorprendentemente, mediante los criterios de orden, en particular mediante el análisis de genoma, proteoma, metaboloma, epigenoma y/o transcriptoma, que se usen en particular solo preparaciones de SCU completamente compatibles para un trasplante.

10 En una forma de realización preferente, en al menos cuatro de seis características de CPH existe preferentemente coincidencia. En la secuencia de la idoneidad como multi-cordón se encuentran arriba del todo las preparaciones que tienen la mayoría de las correspondencias de CPH. Las preparaciones que tienen, por ejemplo, un estado negativo de virus, es decir, no presentan de forma comprobable un determinado virus, no se tienen en cuenta. En el sentido de la invención, un orden describe una secuencia definida de elementos. El orden de los elementos puede referirse a sus propiedades, por ejemplo los parámetros o atributos (por ejemplo preparaciones SCU). En el sentido de la invención, los criterios de orden describen cómo se produce el orden (por ejemplo, todas las preparaciones de SCU de acuerdo con su tamaño de CNT se alinean desde la preparación de mayor tamaño a la de menor tamaño).  
15 Ventajosamente, a un orden se pueden aplicar criterios de filtro, es decir, por ejemplo para una búsqueda se pueden tener en cuenta solamente las preparaciones que presentan un tamaño definido de CNT. Es particularmente ventajoso que en caso de mayores cantidades de datos estos órdenes se puedan usar como índice para llevar a cabo, por ejemplo, búsquedas eficientes (también abarcando varios criterios como combinación).

20 El segundo criterio de orden es la igualdad o compatibilidad de grupos sanguíneos. Las preparaciones con igualdad de grupos sanguíneos se encuentran de nuevo arriba del todo, aquellas con compatibilidad son las siguientes y los grupos sanguíneos que se excluyen llevan a la no idoneidad como multi-cordón en relación con otras preparaciones determinadas.

25 El número de células (CNT y CD34+), pertenencia técnica y expresiones alélicas se arrastran como informaciones o características de las preparaciones y sirven para la determinación de la secuencia posterior, es decir, si las preparaciones son adecuadas y si es ventajoso comprobar otra característica de las preparaciones. Las preparaciones con un elevado número de células CNT y elevado número de células CD34+ se encuentran de nuevo arriba del todo. Lo mismo se aplica a idéntica procedencia étnica y expresiones alélicas compatibles. Con ello, en los datos existentes del sistema, es decir, los datos presentes en el banco de datos, incluso antes de la consulta por parte de una clínica para un paciente individual se identifican los posibles emparejamientos o agrupaciones de preparaciones pertinentes entre sí y se colocan jerárquicamente.  
30

35 Se prefiere que la clínica consultante lleve a cabo una búsqueda de paciente, comprendiendo el establecimiento de las preparaciones compatibles con el paciente correspondientemente a los siguientes criterios de orden y/o exclusión:

- nombre e identificación de la clínica o del centro de trasplantes
- 40 - nombre del coordinador y del médico a cargo del caso con datos de contacto
- estado de la clínica en relación con certificaciones internacionales (por ejemplo Fact)
- cantidad promedio de trasplantes de SCU en la clínica consultante en los últimos tres años
- 45 - nombre del paciente, número de seguro y otros datos de contabilidad
- anamnesis del paciente
- 50 - indicación y propuesta de terapia del médico a cargo del caso
- urgencia según clasificación definida
- tipo de CPH del paciente
- 55 - grupo sanguíneo del paciente
- peso del paciente
- 60 - etnia del paciente
- sexo del paciente
- edad del paciente
- 65 - expresiones alélicas conocidas del paciente y/o datos de un tipado de ADN

- primer tratamiento o tratamiento de repetición,

almacenándose los criterios de orden y/o exclusión en un medio de memoria y/o unidad de procesamiento.

5 En este contexto es completamente sorprendente la posibilidad de que se arrastren divergencias genéticas o mutaciones y diferentes patrones de diagnósticos moleculares del genoma, del transcriptoma, del proteoma, del epigenoma y del metaboloma como criterios de orden o exclusión, que se obtienen también posteriormente. Es decir, también puede ser ventajoso ordenar las preparaciones según propiedades del genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma y/o metaboloma. Estas propiedades comprenden, por ejemplo, mutaciones, expresión de  
10 determinados genes, presencia/ausencia de determinadas proteínas, metilación de determinados genes o secciones de cromatina y/o la conversión de determinados productos metabólicos. Gracias a la obtención de estos datos, las preparaciones se pueden caracterizar inequívocamente y se pueden comparar ventajosamente con los datos de un receptor mediante el sistema. La comparación puede indicar, por ejemplo, de forma temprana una incompatibilidad que podría conducir a una mayor reacción de rechazo del trasplante. Además, gracias a los análisis de alta  
15 resolución se pueden detectar defectos de las preparaciones de SCU que no son detectables por métodos convencionales. Los datos se pueden ver por todos los participantes que están conectados al sistema, por lo que a su vez se pueden evitar exámenes múltiples y reducirse costes.

Mediante la combinación ventajosa de los criterios de orden y/o exclusión, que interaccionan de forma sinérgica, se puede caracterizar inequívocamente un paciente, comparándose ventajosamente los datos de un paciente con los datos almacenados de una preparación en un banco de SCU. El efecto sinérgico consiste en que la combinación de acuerdo con la invención de los criterios de orden y/o exclusión, por ejemplo, de análisis de genoma y metaboloma, posibilita una caracterización sorprendentemente precisa de las preparaciones. Se ha mostrado sorprendentemente que el sistema encuentra rápidamente preparaciones pertinentes, ya que está disponible una mayor cantidad de rasgos característicos y no se tienen que llevar a cabo otros exámenes en relación con la compatibilidad. Esto conduce a una reducción de la complejidad de trabajo y de los costes. Además es de enorme importancia para trasplantes exitosos la velocidad a la que se halla una preparación pertinente. Ventajosamente se caracterizan el paciente y la preparación mediante los mismos criterios, por lo que es posible una comparación directa. En este caso se pueden comparar ventajosamente las propiedades de las preparaciones con las de un paciente a través de,  
20 por ejemplo, una matriz de compatibilidad en varios pasos y distintos criterios de orden. La matriz de compatibilidad permite una comparación directa y sencilla de las propiedades de las preparaciones con las del paciente y da información acerca de si la preparación es compatible con el paciente. Ventajosamente se presentan al médico a cargo del caso varios resultados, es decir preparaciones, que serían óptimas para un paciente. Además, ventajosamente se pueden proponer preparaciones para cordones sencillos o multi-cordones en relación con el trasplante en un determinado paciente. La decisión final de qué preparación o qué preparaciones se aplican se puede adoptar, ventajosamente, por el médico a cargo del caso.

En el sentido de la invención, el criterio indicación y propuesta de terapia del médico a cargo del caso describe el diagnóstico, análisis e indicación de la enfermedad que padece el paciente (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA) o apoplejía isquémica) y para la que el médico a cargo del caso propone un determinado tratamiento (terapia). La propuesta de terapia comprende, entre otras cosas, establecimiento del producto a emplear (por ejemplo, preparación de sangre de cordón umbilical como fármaco terminado), momento, desarrollo y duración del tratamiento así como la cantidad, dosificación y administración del o de los productos y posibles medidas para el caso de una recaída.

Además, en el sentido de la invención el criterio urgencia describe según la clasificación definida la priorización establecida para todos los usuarios del banco de datos o plataforma de forma vinculante de la búsqueda y asignación de una preparación adecuada para un determinado paciente frente a la búsqueda que se desarrolla en paralelo para otro paciente que, posiblemente, a causa de sus tipos genéticos se consideran para el mismo producto en las existencias. La tabla de clasificación se puede establecer por un coordinador y se orienta en la urgencia médica con la que el paciente necesita la preparación.

Ventajosamente, los parámetros que son importantes, por ejemplo, para un determinado paciente y, por consiguiente, son importantes para la búsqueda de una preparación adecuada, se han de predefinir antes de la búsqueda por el médico a cargo del caso o la clínica, por lo que es posible una tramitación eficiente y automatizada de la búsqueda.

Por ejemplo, se protocoliza la información acerca de la clínica a cargo del caso no solamente para el aseguramiento de la calidad del proceso, sino que se obtiene como información necesaria de antemano, sin la que no puede comenzar el proceso de búsqueda. Además, la forma de realización preferida obtiene automáticamente una estadística por clínica acerca de la cantidad y el tipo de los trasplantes, por lo que se simplifica la valoración de una clínica en relación con su idoneidad para un trasplante. Por ello se pueden excluir de forma particularmente sencilla clínicas que tienen de poca a ninguna experiencia con trasplantes.

La urgencia del caso, por ejemplo, del trasplante, se tiene en cuenta durante la priorización de preparaciones en caso de conflicto. Es ventajoso para la automatización de los procesos que se puedan resolver conflictos que

pueden aparecer potencialmente en relación con la reserva y el encargo de PSCU. Para esto se puede usar, entre otras cosas, la información de priorización. Además se registran ventajosamente también informaciones que son necesarias para una contabilidad automatizada. En particular en caso de la tramitación masiva automatizada esto es una condición obligada y facilita de forma determinante la automatización y, por tanto, es una reducción esencial de las etapas de trabajo.

Durante la selección preferida automática de una preparación adecuada, ventajosamente en cualquier paso se pueden consultar informaciones o listas de las preparaciones adecuadas. Por ello se diseña de forma comprensible la selección para el coordinador o el experto que lleva a cabo la búsqueda.

Está previsto que el orden de las potenciales preparaciones de cordón umbilical esté establecido del siguiente modo:

$NC_{prep}$  = nivel de correspondencia correspondiente a la coincidencia de CPH entre preparación y paciente

$NC_{prep} := \begin{cases} 6: CPH_{prep} \text{ y } CPH_{pat} \text{ se corresponden en 6 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 5: CPH_{prep} \text{ y } CPH_{pat} \text{ se corresponden en 5 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 4: CPH_{prep} \text{ y } CPH_{pat} \text{ se corresponden en 4 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ \text{Preparación no se tiene en cuenta: resto} \end{cases}$

$FC_{prep}$  = el factor celular define el número de células necesario por kg de peso de paciente con un nivel de correspondencia correspondiente

$$FC_{prep} := \begin{cases} 3 \times 10^7 : NC_{prep} = 6 \\ 4 \times 10^7 : NC_{prep} = 5 \\ 5 \times 10^7 : NC_{prep} = 4 \end{cases}$$

$NO_{prep}$  = número de orden de una preparación con el que se pueden ordenar las preparaciones correspondientemente a CNT y nivel de correspondencia

$$NO_{prep} := \frac{CNT_{prep}}{FC_{prep}}$$

$LC_{sencillo}$  = lista corta de las preparaciones a tener en cuenta para trasplantes sencillos

$$LC_{sencillo} := \left\{ p \in prep \mid \frac{NO_p}{PC_{pac}} \geq 1/kg \wedge NC_{prep} \geq 4 \right\}$$

Los órdenes convencionales de las preparaciones en una lista corta se realizan según los siguientes criterios:

Orden 1 = Alineación primero según nivel de correspondencia, después según nivel de orden, según  $CD34^+$

$$\text{Orden 1 (LC)} := \left\{ p1 \in LC, p2 \in LC \mid \begin{cases} NC_{p1} > NC_{p2} \\ \text{o } NC_{p1} = NC_{p2} \wedge NO_{p1} > NO_{p2} \\ \text{o } NC_{p1} = NC_{p2} \wedge NO_{p1} = NO_{p2} \wedge CD34_{p1} \geq CD34_{p2} \end{cases} \right.$$

Orden 2 = Alineación primero según número de orden, después según nivel de correspondencia, después según  $CD34^+$

$$\text{Orden 2 (LC)} := \left\{ p1 \in LC, p2 \in LC \mid \begin{cases} NO_{p1} > NO_{p2} \\ \text{o } NO_{p1} = NO_{p2} \wedge NC_{p1} > NC_{p2} \\ \text{o } NO_{p1} = NO_{p2} \wedge NC_{p1} = NC_{p2} \wedge CD34^+_{p1} \geq CD34^+_{p2} \end{cases} \right.$$

En este caso se corresponden:

Prep = preparación de sangre de cordón umbilical

Pat = paciente

$CPH_{pat}$  = valores de CPH del paciente

$CPH_{prep}$  = valores de CPH de una preparación

$CNT_{prep}$  = cantidad de las células nucleadas de una preparación

PC<sub>pat</sub> = peso corporal del paciente en kg

CD34<sup>+</sup><sub>prep</sub> = cantidad de las células CD34<sup>+</sup> de una preparación

5 Por consiguiente, la forma de realización reivindicada también es una combinación en la que los elementos mencionados interactúan para conseguir un éxito técnico total, por lo que se produce un efecto sinérgico que se muestra en una búsqueda sorprendentemente eficaz y rápida de preparaciones adecuadas. Por consiguiente, los criterios de orden en el sentido de la invención se pueden denominar también criterios de búsqueda. Ventajosamente se puede realizar la búsqueda de forma automática, por lo que la búsqueda se puede desarrollar de forma considerablemente más rápida y no se producen errores debido a las personas que intervienen en la búsqueda. Ventajosamente se posibilita, gracias a la normalización del procedimiento de búsqueda y la combinación de los criterios de orden, una tramitación masiva automatizada. Sin embargo, también puede ser preferente que las preparaciones se prioricen adicionalmente según otros criterios de orden, por ejemplo, según las mutaciones en un determinado gen o según el grupo sanguíneo. También puede ser preferente que se establezca el orden de las preparaciones mediante datos de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma. De este modo, por ejemplo, se pueden extraer mediante clasificación o enumerar por separado directamente por el sistema preparaciones que presentan una concentración elevada de un biomarcador y que posibilitan deducciones acerca de una actividad metabólica aumentada o disminuida que son incompatibles con las propiedades características del receptor. También se pueden detectar así defectos genéticos que significan un mayor riesgo de rechazo por el sistema antes del trasplante. Puede ser ventajoso que los análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma se lleven a cabo por proveedores de servicios. Por un lado, los proveedores de servicios especializados disponen de aparatos de análisis de alta resolución y, por otro lado, de este modo se pueden ahorrar costes. El aumento de los datos generados se lleva a cabo por el sistema, es decir, los datos generados se pueden introducir en el sistema y se pueden almacenar por el mismo en un medio de memoria. De este modo, todos los participantes que están en red con el sistema pueden acceder a los datos. Los métodos de análisis de alta resolución generan datos muy exhaustivos que dan información acerca de una pluralidad de factores y de este modo pueden analizar detalladamente un trasplante o el efecto del trasplante sobre el receptor.

30 La búsqueda de una preparación adecuada se clasifica en varios pasos. El primer paso es la "búsqueda básica". Según un principio de exclusión aparecen en la denominada "lista larga", es decir, una lista larga que ventajosamente comprende jerárquicamente todas las preparaciones que coinciden en al menos cuatro de seis tipos de CPH y que, de acuerdo con la pertenencia a grupos sanguíneos, no se excluyen, es decir, resulta un nivel de correspondencia correspondiente a las coincidencias de CPH entre la preparación y el paciente. La clínica en este momento puede incluir también preparaciones de bancos de SCU que no están registradas en la "búsqueda básica". También puede ser preferente que se cree el orden de jerarquía de la lista larga mediante datos de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma.

40 El siguiente paso es la "búsqueda avanzada", pudiéndose emplear una "short list" dividida en dos, es decir, una lista corta. La lista comprende ventajosamente posibles trasplantes individuales (vista de único cordón). Esto son preparaciones que en la correlación de los criterios de orden correspondencia de CPH, peso de paciente y cantidad de las denominadas células nucleadas (CNT) así como cantidad de células hematopoyéticas (CD34<sup>+</sup>) se consideran como trasplante sencillo.

45 Sin embargo, también puede ser ventajoso que las preparaciones se clasifiquen y ordenen mediante datos de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma. La correlación se basa en las siguientes variables características. En caso de una correspondencia de CPH de seis de seis, el paciente necesita, por ejemplo, al menos  $3,0 \times 10^7$  CNT por kg de peso corporal del paciente; es decir, si el paciente tiene un peso corporal de, por ejemplo, 55 kg, la preparación podría disponer en total de al menos  $1,65 \times 10^9$  células nucleadas. En caso de una correspondencia de CPH de cinco de seis, el mismo paciente necesita, por ejemplo, al menos  $4,0 \times 10^7$  CNT por kg de peso corporal, según lo cual la preparación podría disponer, por ejemplo, en caso de un peso de paciente de 55 kg, de al menos  $2,2 \times 10^9$  CNT. Además, en caso de una correspondencia de 4 de 6 tipos de CPH, la preparación podría disponer, por ejemplo, de al menos  $5,0 \times 10^7$  CNT/kg, es decir, en total de  $2,75 \times 10^9$  CNT. De este modo, ventajosamente se pueden crear listas de jerarquía de las preparaciones identificadas según, por ejemplo, dos criterios seleccionables: 1) máxima correspondencia de CPH y después máximo número relativo de células o 2) máximo número relativo de células y después máxima correspondencia de CPH. En caso de que las preparaciones establecidas presenten la misma colocación, se establece la posterior jerarquía de las preparaciones gracias a la magnitud del número de células CD34<sup>+</sup>.

60 Gracias a la forma de realización preferida y, en particular, gracias a la combinación de los criterios que interactúan de forma sinérgica, se puede identificar la preparación más pertinente de sangre de cordón umbilical de una reserva dada y se puede preparar para el envío. Ventajosamente se realiza el procedimiento de selección de la preparación de forma automatizada. De este modo es posible normalizar y acelerar el procedimiento manual de selección que requiere tiempo, que representa actualmente un punto débil central en la cadena de suministro de preparaciones de sangre de cordón umbilical.

65

También se prefiere que se recurra a los siguientes criterios de orden y/o criterios de exclusión y que se ponderen individualmente:

- 5 - preparaciones con un número de células CD34<sup>+</sup> superior al 10 % del número de células CNT
- exclusión de preparaciones en las que en el EC (ensayo de colonias) han sobrevivido o se han activado menos del 75 % de las células CD34<sup>+</sup>
- 10 - identidad de grupo sanguíneo
- identidad étnica
- sexo
- 15 - edad de la preparación
- estándar de acreditación
- ranking del banco de SCU

20 Gracias a la forma de realización preferida se puede asegurar que se garantice una calidad óptima de las preparaciones y, de este modo, se pueda posibilitar un trasplante exitoso. Para esto se ponderan de diferente modo ventajosamente preparaciones con un número de células CD34<sup>+</sup> superior al 10 % del número de células CNT. Las preparaciones en las que en el EC (ensayo de colonias) han sobrevivido o se han activado menos del 75 % de las células CD34<sup>+</sup> se excluyen para garantizar una elevada cantidad de células madre hematopoyéticas. Otros criterios, tales como la identidad de grupos sanguíneos, identidad étnica y sexo, pueden limitar adicionalmente la selección de la preparación. Además, gracias a la determinación de la edad de la preparación se pueden excluir preparaciones antiguas, por lo que se usan ventajosamente solo preparaciones para el trasplante que no han superado una edad definida, por lo que se asegura una calidad sorprendentemente elevada. El estándar de acreditación ranking del banco de SCU se puede usar asimismo para la selección. De este modo se pueden excluir bancos que, por ejemplo, tienen poca experiencia con el almacenamiento o el trasplante de sangre de cordón umbilical. Gracias a la combinación de los criterios de orden y/o exclusión es posible una caracterización cualitativa de las preparaciones, por lo que se reduce un rechazo de las preparaciones en caso de un trasplante y se asegura que un paciente obtenga la "mejor" preparación, es decir, la más compatible con el mismo.

35 Ventajosamente se pueden establecer criterios de selección que pueden diseñar de forma más sencilla la búsqueda de una preparación adecuada y que, además, pueden facilitar la selección de una preparación. Para esto se pueden aprovechar también informaciones acerca de la fiabilidad y la velocidad de suministro de la SCU que se obtienen de forma automatizada por el sistema.

40 Estos criterios adicionales de orden se pueden otorgar una sola vez en el marco de la política de la clínica o priorizar de nuevo en cada caso individual. La priorización decide acerca de la selección fina en el ranking final de las preparaciones para las posibles soluciones.

45 También se prefiere que la forma de realización preferida se emplee para la provisión de trasplantes dobles o múltiples (multicordón). Por ello es posible, dependiendo del número de células necesario, llevar a cabo un trasplante doble o múltiple. Es decir, si el paciente necesita más células de lo que se pueden poner a disposición mediante una preparación pertinente, se puede buscar automáticamente otra preparación pertinente.

50 Además se prefiere que la selección de las preparaciones multicordón se realice según los siguientes criterios de orden,  
 $NC_{P1P2}$  = Compatibilidad de 2 preparaciones entre sí:

$$55 \quad NC_{P1P2} := \begin{cases} 6: CPH_{prep1} \text{ y } CPH_{prep2} \text{ se corresponden en 6 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 5: CPH_{prep1} \text{ y } CPH_{prep2} \text{ se corresponden en 5 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 4: CPH_{prep1} \text{ y } CPH_{prep2} \text{ se corresponden en 4 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ \text{Preparación no se tiene en cuenta: resto} \end{cases}$$

$LB_{multi}$  = lista básica para establecer la lista de selección para preparaciones múltiples

$$LB_{Multi} := \left\{ p \in prep \mid \frac{NO_p}{PC_{pac}} < 1/kg \wedge NC_{prep} \geq 4 \right\}$$

60  $LC_{multi}$  = lista corta de las preparaciones a tener en cuenta para trasplantes múltiples

$$LC_{Multi} := \left\{ p1 \in LB_{Multi}, p2 \in LB_{Multi} \mid NC_{p1p2} \geq 4 \wedge \frac{NO_{p1} + NO_{p2}}{PC_{pac}} \geq 1 \right\}$$

La forma de realización preferida ofrece una segunda parte de la "lista corta" a la vista multicordón con preparaciones que corresponden entre sí, es decir, pertinentes entre sí. Ventajosamente ya está definida la idoneidad de las distintas preparaciones entre sí, por lo que, ventajosamente, no se produce ninguna incompatibilidad entre varias preparaciones administradas al paciente.

Ventajosamente, en la lista corta están indicadas preparaciones que hasta ahora no se han considerado en absoluto en solitario o en combinación y por lo que el número de células necesario se alcanza o incluso se supera. En preparaciones multicordón se ha de considerar ventajosa (la "primera") la preparación (parcial) que presenta el mayor número de células CD34+. En la lista corta aparece para cada cordón único y multicordón un presupuesto temporal que calcula los costes en relación con una preparación según valores convencionales de manera correspondiente al estado de la preparación. También puede ser ventajoso buscar las preparaciones multicordón mediante datos de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma. Las preparaciones se caracterizan preferentemente antes de un trasplante, al llevarse a cabo análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma y al incluirse y almacenarse los datos en el sistema. Por ello es posible una caracterización detallada de las preparaciones, en particular a nivel molecular. Se ha mostrado sorprendentemente que el sistema puede reducir de forma determinante con ayuda de esta caracterización el número de las reacciones de rechazo.

Los resultados de búsqueda se pueden representar, ventajosamente, en una "vista comparativa" con hasta cuatro preparaciones que se pueden comparar, de forma comprensible, con los datos del paciente. La "vista comparativa" compara todos los datos del informe de unidad con los datos del paciente.

El último paso del procedimiento de selección son las propuestas de selección que se presentan de forma clara ventajosamente a un médico a cargo del caso. En este caso, las propuestas comprenden ventajosamente preparaciones individuales y/o preparaciones multicordón. Es la decisión final del médico si y por qué cordón único o multicordón se decide.

Para cada propuesta de solución se pueden crear ventajosamente carpetas/expedientes con cuatro hojas. Este expediente es un instrumento de trabajo y comunicación para la colaboración del coordinador con el médico a cargo del caso o en relación con el paciente y la administración de la clínica.

Por ejemplo, esta carpeta puede estar estructurada del siguiente modo:

La hoja 1 puede representar una hoja de trabajo o ficha en la que se muestran la o las preparaciones al lado de los datos del paciente y en la que se representan las otras etapas necesarias que se pueden efectuar hasta el trasplante. Esto es, sobre todo, la solicitud de tipado de CPH, muestras de ADN, EC, análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma pero también la toma de contacto directa con el respectivo banco de SCU, reservas hasta el encargo vinculante, logística de transporte y facturación hasta la transferencia a la administración de la clínica.

La hoja 2 de la propuesta de solución puede contener el o los informes de unidad completos.

La hoja 3 de la propuesta de solución puede servir para la documentación de la decisión; resume los criterios de decisión del médico, constata el presupuesto final y se firma por el médico. En esta hoja, el médico puede hacer referencia a otras propuestas de solución que se aplican como alternativa cuando la propuesta deseada de solución no o ya no se puede llevar a la práctica a causa de acontecimientos.

La hoja 4 puede comprender una representación comprensible en relación con la preparación; el desarrollo en el tiempo y el trasplante en general que está, como información, a disposición para el médico para la entrevista con el paciente o para el paciente.

Además, ventajosamente las soluciones propuestas se pueden documentar en el anexo del expediente en caso de que no se pudiera llevar a la práctica la primera solución (por ejemplo, daños por transporte o pérdida de una preparación de la primera solución).

Las hojas de la propuesta de solución están a disposición para la clínica para el seguimiento posterior tal como la contabilidad y seguimiento posterior del trasplante, tal como, por ejemplo, la anamnesis del paciente, y en un momento dado se transmiten al correspondiente banco de SCU o bancos de SCU.

Durante todo el seguimiento hasta el cuidado posterior del paciente, ventajosamente se transmiten datos de preparaciones de SCU recién registradas de la clínica automáticamente y se valoran en relación con el ranking en la

lista larga y corta así como en las soluciones propuestas.

De este modo se asegura una mejora dinámica de las propuestas de solución o un tratamiento posterior del paciente en los datos existentes respectivamente más recientes.

5 En una forma de realización preferida se selecciona una preparación celular adecuada para el trasplante alógeno. En caso de un alotrasplante, el tejido trasplantado no procede del propio receptor, sino de un donante de la misma especie biológica. Para evitar un rechazo grave o incluso mortal del tejido extraño, para el trasplante alógeno exitoso se requiere la coincidencia en la medida de lo posible completa de las características reconocidas por el sistema inmunitario con el tejido del receptor. Ha resultado para esto ventajoso que se lleve a cabo un análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma. Mediante estos análisis de alta resolución, la preparación así como el receptor se caracterizan de manera detallada por el sistema. Además se prefiere que para la supervisión de un rechazo antes y después del trasplante se extraigan muestras para los análisis mencionados, ya que por ello es posible una constante observación por el sistema y un rápido diagnóstico del rechazo. Gracias a la forma de realización preferida, mediante los parámetros predefinidos se puede llevar a cabo la búsqueda de una preparación adecuada, es decir, pertinente, de forma sencilla, rápida y ventajosamente automatizada, por lo que sorprendentemente se minimiza el riesgo de una reacción de rechazo y ya no obstaculiza nada un trasplante exitoso.

20 En otra forma de realización preferida se realiza la selección automática y completa para trasplantes de cordón único o multicordón. En este caso se proponen al médico a cargo del caso y/o al coordinador preparaciones correspondientes que, basándose en los parámetros, son pertinentes entre sí y no generan reacciones de rechazo. Ventajosamente se representan las preparaciones pertinentes entre sí y con el paciente correspondientemente para simplificar y acelerar de este modo considerablemente la selección. El médico a cargo del caso, por consiguiente, puede obtener representadas ambas posibilidades de selección y puede valorar por sí mismo si se ha de realizar un trasplante multicordón o de cordón único. Sorprendentemente se pueden evitar errores mediante una selección automática y se pueden presentar al médico a cargo del caso trasplantes de cordón único y/o multicordón. Ventajosamente se realiza la presentación de una forma clara, por lo que se facilita la selección de las preparaciones por el médico:

30 Se prefiere que se adapten los criterios de búsqueda a los criterios y/o parámetros registrados. Con la selección de la preparación adecuada se tiene en cuenta el estado actual de tipado de la PSCU. Es decir, por ejemplo se valora qué exámenes adicionales, que comprenden análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma etc. son necesarios para que la preparación se pueda confirmar como adecuada y se pueda trasplantar. Para esto, la forma de realización preferida aprovecha estadísticas obtenidas de forma automatizada acerca de los costes esperados y el tiempo necesario. Esto es obligadamente necesario en particular con escenarios de empleo críticos en cuanto al tiempo y acelera de manera determinante el proceso de selección. En esencia es ventajosa la capacidad de ampliación del esquema de datos de PSCU y paciente para poder igualar otros criterios de búsqueda al futuro estado de la técnica.

40 Además se prefiere que para la representación de los resultados obtenidos a través de los criterios de búsqueda se use una matriz y los resultados se representen visualmente. Para esto, la forma de realización preferida ofrece una orientación visual acerca de los mejores resultados de búsqueda de acuerdo con los parámetros de búsqueda actualmente seleccionados. Los resultados de búsqueda para esto se disponen y visualizan en una matriz. La matriz se puede reclasificar dinámicamente de manera correspondiente a los distintos criterios. La pertinencia se indica en color mediante los criterios de búsqueda preajustados. En el sentido de la invención, la matriz se puede denominar mapa de calor, en el que se indican los datos de un parámetro como colores en una representación bidimensional.

50 Además se prefiere que para la valoración del estado del establecimiento de los criterios de orden se usen estadísticas acerca de los costes esperados y el tiempo que se va a necesitar. Ventajosamente se puede recurrir a estadísticas para la búsqueda de una preparación adecuada para el establecimiento de criterios de orden. Para esto se pueden incluir, por ejemplo, los costes esperados, el tiempo necesario, los trasplantes exitosos de una clínica y los exámenes todavía a llevar a cabo en la selección de una preparación, o en el orden que adopta una preparación. Por ello se pueden valorar más rápidamente las preparaciones y se pueden ordenar correspondientemente. Además es posible una búsqueda con reducción de costes y tiempo.

60 De este modo se pueden crear propuestas automáticas y completas de solución para trasplantes de cordón único o multicordón. El coordinador y el médico se pueden concentrar, ventajosamente, en la idoneidad de las distintas propuestas de solución bien definidas y documentadas. En este caso se prefiere que se realice la coordinación entre la clínica, el centro de trasplantes y el médico a cargo del caso mediante la forma de realización preferida. De este modo se puede asegurar que se realice una comunicación fiable entre la clínica, es decir, dado el caso el médico a cargo del caso y el centro de trasplantes. Los parámetros de búsqueda así como los resultados se presentan de forma comprensible, por lo que se facilita considerablemente la selección. Asimismo, los parámetros según cuya base se realiza la búsqueda son variables y se pueden adaptar al paciente y/o la preparación buscada. Esto es un gran avance frente a la anterior situación en la que los coordinadores están obligados a valorar los posibles trasplantes en un muy momento muy temprano y según criterios diferentes. Esto conduce actualmente a resultados

insatisfactorios y requiere mucho tiempo y personal. De este modo, mediante la forma de realización preferida en un breve tiempo se pueden buscar y encargar una o varias preparaciones pertinentes.

A continuación se ha de explicar a modo de ejemplo la invención, sin embargo sin quedar limitada a los ejemplos.

5 La denominada correspondencia de una preparación de cordón umbilical para el paciente Kurt Werner se realiza entre la clínica de trasplantes a cargo del caso y un banco de sangre de cordón umbilical mediante el sistema descrito. En cuanto se encarga para Kurt Werner una preparación de sangre de cordón umbilical pertinente según la correspondencia de CPH y otros datos, el sistema activa automáticamente el encargo de una alícuota de la preparación de sangre de cordón umbilical en el banco de sangre de cordón umbilical y una muestra de sangre o tejido de paciente antes del acondicionado o trasplante. Las dos muestras se expiden al laboratorio, que crea un patrón de biomarcadores de la alícuota o de la muestra de sangre del paciente. Es decir, se llevan a cabo análisis metabólicos que determinan los metabolitos y, de este modo, permiten deducciones acerca de las actividades metabólicas. Por ello se pueden reconocer de forma sencilla y rápida, por ejemplo, enfermedades metabólicas.

15 Estos perfiles iniciales se almacenan automáticamente en el sistema en un expediente de paciente altamente codificado al lado de la anamnesis y los valores de diagnóstico convencionales habituales del paciente que se transmiten con el encargo de la preparación por el centro de trasplantes. Después del trasplante en momentos determinados al menos en el transcurso de los cinco años requeridos legalmente se encargan automáticamente por el sistema las muestras necesarias, por ejemplo, muestras de sangre del paciente Kurt Werner, y después del perfilado del patrón de biomarcadores y el análisis de los datos metabólicos por el laboratorio responsable automáticamente se almacenan en el expediente del paciente al lado de los valores de diagnóstico convencionales del paciente y los informes de la evolución posterior de la enfermedad en el banco de datos del sistema. El sistema pone a disposición automáticamente todos los valores de paciente a la clínica responsable y al paciente en toda su amplitud, al respectivo banco de sangre de cordón umbilical en el alcance definido para cumplir las especificaciones legales y mediante ajustes correspondientes, el sistema de forma anonimizada puede crear a partir de la totalidad de los datos de paciente relevantes análisis estadísticos y científicos. Estos son, entre otras cosas, base de la definición y la validación de biomarcadores o metabolitos.

20 De este modo, este sistema por primera vez está en disposición de recoger, distribuir y tratar los datos entre todos los colaboradores, banco/registro, clínica, proveedores de servicios y academia.

Ahora se explica a modo de ejemplo mediante figuras la invención, sin quedar limitada a los ejemplos.

35 Muestran:

La Figura 1 el modelo de datos de base

La Figura 2 el desarrollo del proceso

40 La Figura 3 la arquitectura del sistema

Figura 4 un seguimiento posterior a través del sistema.

45 La Figura 1 muestra una representación ilustrativa de una forma de realización preferente de un modelo de datos de base. En caso de un primer contacto se pueden tomar los datos de una persona tales como, por ejemplo, nombre, dirección y otras informaciones de contacto. Puede ser, por ejemplo, un donante de SCU, pudiéndose introducir aquí también otros datos en el banco de datos (que comprenden clínica de nacimiento y anamnesis de la madre, padre y/o el niño). Ventajosamente también se pueden registrar y almacenar datos del banco de SCU. Los datos ventajosamente comprenden calidad de tramitación e ID de banco específica. Los datos de las preparaciones de SCU comprenden ventajosamente tipo de CPH, número de CNT o estado de virus. Mediante esta información se puede caracterizar exactamente una preparación, obteniéndose información adicional sobre la preparación mediante otros ensayos (que comprenden "tipado de CPH de alta resolución", "High Resolution HLA Typing" o ensayos de colonias). Se ha mostrado sorprendentemente que en particular los análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma causan una caracterización exhaustiva y detallada de las preparaciones. De este modo se pueden determinar informaciones que comprenden el estado de metilación de genes definidos, expresión de biomarcadores o aberraciones génicas/cromosómicas. La preparación se examina con ayuda de los ensayos y se puede valorar de manera sencilla la calidad. Ventajosamente el sistema compara los datos de la preparación con los datos de un paciente de trasplante, es decir, por ejemplo se pueden comparar el grupo sanguíneo y la urgencia. Ventajosamente también se pueden analizar los datos de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma del receptor, es decir, de los pacientes por el sistema. Basándose en la comparación se puede reservar la preparación ventajosamente para el paciente por la clínica de trasplantes. Esto se puede realizar, por ejemplo, por un coordinador o un médico a cargo del caso de la clínica. Ventajosamente se pueden incluir datos de la clínica y almacenarse en un banco de datos preferido. En este caso, los datos comprenden por ejemplo ID de la clínica o tipo de acreditación. Además, el sistema posibilita la supervisión del trasplante al extraerse adicionalmente después del trasplante a intervalos preferentemente regulares muestras para análisis de genoma, proteoma, transcriptoma,

epigenoma y/o metaboloma. Por ello se puede describir de forma exacta la evolución del trasplante y se pueden reconocer de forma temprana las complicaciones.

5 La Figura 2 muestra una representación ilustrativa del desarrollo del proceso. En caso del tratamiento de datos se pueden crear nuevas preparaciones de SCU en el banco de SCU y se pueden incluir en el sistema preferido. Ventajosamente, las preparaciones recién registradas se pueden comparar con respecto a la compatibilidad con las preparaciones de SCU existentes en el sistema. Esto se puede realizar ventajosamente, por ejemplo, a través de una matriz de compatibilidad. Cuando se busca una preparación de SCU, se pueden usar los perfiles de búsqueda convencionales para clínicas y médicos, pudiendo ser posible ventajosamente también una individualización de los  
10 criterios de orden y exclusión según preferencia de coordinación. La búsqueda de una preparación de SCU pertinente para un paciente de trasplante además se puede adaptar de manera específica para el caso. Se puede realizar una denominada búsqueda básica en la que, ventajosamente, se buscan todas las preparaciones de SCU compatibles con el paciente de manera correspondiente a los criterios preajustados de orden y/o exclusión (lista larga). Además puede ser ventajoso llevar a cabo una denominada búsqueda avanzada que establezca los posibles trasplantes sencillos (cordón único) y/o multitrasplantes (multicordón). Además, ventajosamente se podría indicar el presupuesto necesario, el tiempo necesario así como la calidad del resultado por trasplante mediante los ensayos todavía a llevar a cabo. En este caso, las preparaciones halladas se pueden comparar entre sí en una vista comparativa (Comparison View), pudiéndose comparar entre sí también preparaciones individuales. Ventajosamente se puede realizar una generación de solución que alinea las preparaciones de lista corta según las referencias predefinidas. De este modo, al médico a cargo del caso se puede presentar una representación comprensible de las preparaciones, pudiéndose confirmar o corregir ventajosamente la propuesta generada de solución por el médico. La solución generada de este modo se puede incluir en el expediente de paciente del paciente de trasplante, que comprende las fichas, informe de unidad, plantilla de decisión y documentación del paciente. De este modo, ventajosamente, en un expediente se pueden almacenar todas las informaciones relevantes para un trasplante de  
20 SCU. En cuanto la clínica de trasplantes o el médico a cargo del caso hayan seleccionado una o varias preparaciones de SCU se puede encargar en el banco de SCU la preparación.

Ventajosamente, las preparaciones halladas mediante la búsqueda se pueden reservar para un paciente o para una clínica, pudiéndose establecer ventajosamente preparaciones de seguridad en caso de que las preparaciones seleccionadas no estén disponibles. Además, verificaciones adicionales (que comprenden muestras de ADN, tipado de alta resolución o análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma) pueden asegurar la calidad y la compatibilidad de las preparaciones. Después de una selección se pueden encargar y suministrar las preparaciones. Ventajosamente se realiza a través de las preparaciones un control de entrada en la clínica. Después del trasplante exitoso se puede realizar, ventajosamente, un seguimiento posterior del paciente (Follow-up).  
30

35 La Figura 3 muestra una representación ilustrativa de la arquitectura preferida del sistema. La representación muestra una estructura esquemática de una parte del sistema de procesamiento de datos preferida. La forma de realización preferida del sistema puede estar dividida en tres subzonas sistema central, parte de sistema de TC (centro de trasplantes) y subsistema de banco de cordón umbilical (banco de SCU). El sistema se puede emplear ventajosamente a través de inter- e intranet, comunicando las partes individuales entre sí a través de conexiones sin cables o cableadas y pudiendo intercambiar datos. Se muestra que se pueden suministrar preparaciones de SCU por donantes y se pueden analizar por un laboratorio de CPH. También puede ser preferente que se analicen las preparaciones por un proveedor externo de servicios. Por ejemplo, las muestras de las preparaciones de SCU se pueden expedir a los mismos y se puede llevar a cabo un análisis de genoma, proteoma, transcriptoma, epigenoma y/o metaboloma. Los datos generados allí por ejemplo se transmiten al banco de SCU y se incluyen y almacenan en el sistema. Las preparaciones se pueden tratar físicamente de manera ventajosa por el banco de SCU y almacenarse, pudiéndose gestionar los datos obtenidos acerca de la preparación de SCU ventajosamente en el banco de SCU en un sistema de gestión de laboratorio. Se pueden transmitir informaciones de preparaciones seleccionadas de SCU, por ejemplo, como conjuntos de datos de manera descentralizada e incremental al sistema central. Al banco de sangre de cordón umbilical, el sistema preferido ofrece ventajosamente la posibilidad de la administración, visión de contactos de interlocutores del centro de trasplantes (CT), gestión de las preparaciones de SCU incluidas, ejecución cómoda de consultas y seguimiento del flujo de trabajo, gestión de toda la contabilidad de suministros de preparación de SCU y servicios así como la gestión de informaciones de seguimiento. También puede ser ventajoso que el banco de SCU transmita el encargo para la extracción de muestras a través del sistema, por ejemplo a la clínica. Además, en la Figura 3 se puede ver que un médico puede establecer los valores de CPH de pacientes y, por ejemplo, puede transmitir los mismos al coordinador del CT para la búsqueda de preparaciones de SCU además de otras informaciones. El coordinador puede llevar a cabo, por ejemplo, una búsqueda asistida por el sistema y proporciona propuestas de solución y, ventajosamente, preparaciones de SCU para el trasplante. Los datos del paciente se pueden gestionar por el centro de trasplantes o la clínica en un sistema propio de gestión.  
40  
45  
50  
55  
60 Ventajosamente se pueden transmitir informaciones de seguimiento después del trasplante desde aquí al sistema central. El sistema puede ofrecer al centro de trasplantes, por ejemplo, la posibilidad de la administración, visión de contactos de los interlocutores del banco de SCU, búsqueda de preparaciones de SCU, encargo cómodo y control de consultas y seguimiento del flujo de trabajo, gestión de la contabilidad completa de suministros de preparación de SCU y servicios así como la gestión de informaciones de seguimiento. El sistema central puede posibilitar, ventajosamente, un acceso asegurado a los datos que están almacenados de manera codificada para conservar la seguridad de los datos (por ejemplo en un sistema de banco de datos). Los datos de usuario y sus ajustes se  
65

pueden almacenar ventajosamente de forma central, de tal manera que los mismos están a disposición abarcando varias sesiones. La gestión del componente central (que comprende creación de nuevos usuarios, clínicas, bancos de SCU) se puede efectuar, por ejemplo, por un personal de servicio. Las informaciones cargadas por el banco de SCU se pueden gestionar en la administración de donantes y la administración central de preparaciones de SCU. Los datos de SCU se pueden preordenar según criterios de orden (por ejemplo, intercambiables de forma modular) (por ejemplo, a través de un cubo de centralización de datos) para garantizar ventajosamente una rápida búsqueda eficaz incluso en caso de trasplantes múltiples complejos. En el componente de correspondencia se pueden aprovechar ventajosamente algoritmos de correspondencia diferentes de manera modular para generar de forma automática o semiautomática soluciones adecuadas. Todos los desarrollos y las interacciones entre las partes implicadas se pueden controlar mediante el componente de flujo de trabajo. Además, todas las transacciones y servicios se pueden registrar y valorar por el componente de contabilidad. Ventajosamente se pueden transmitir las informaciones de contabilidad tratadas a un sistema de teneduría, por ejemplo, para la rendición de cuentas. Las informaciones de seguimiento se pueden gestionar de forma central y transmitirse a una centralita externa que, por ejemplo, puede generar estadísticas de seguimiento y volver a transmitir las mismas regularmente.

La Figura 4 muestra el seguimiento posterior a través del sistema. En una clínica se admite un nuevo paciente y sus datos se introducen y almacenan en el sistema. Los datos existen ventajosamente en un expediente de paciente o caso. Sus datos se comparan por el sistema con las existencias de preparaciones de SCU. En cuanto se descubre una correspondencia, la clínica es avisada y se activa el envío automático de la preparación. La correspondencia se realiza preferentemente según parámetros definidos que comprenden tipos de CPH, grupo sanguíneo, datos de genoma, transcriptoma, metaboloma y/o epigenoma. En cuanto se encarga para el paciente, por ejemplo, una preparación de sangre de cordón umbilical pertinente de acuerdo con la correspondencia de CPH y otros datos, el sistema activa automáticamente el encargo de una alícuota de la preparación de sangre de cordón umbilical en el banco de sangre de cordón umbilical y una muestra de sangre o tejido del paciente antes del acondicionado o trasplante. Las dos muestras se expiden a un laboratorio, por ejemplo un servicio de diagnóstico (fabricante de biomarcadores) que crea un patrón de biomarcadores de la alícuota o de la muestra de sangre del paciente. También puede ser ventajoso llevar a cabo, adicionalmente a los datos metabólicos, un análisis de genoma, epigenoma y/o transcriptoma. Estos análisis ponen a disposición informaciones exhaustivas tanto a la clínica como al banco de SCU que posibilitan una caracterización detallada del paciente así como de la preparación de SCU. Por ello, incluso antes de un trasplante se pueden identificar incompatibilidades que tienen, por ejemplo, una causa genética, por lo que se pueden evitar complicaciones. Ventajosamente, estos perfiles iniciales se almacenan automáticamente en el sistema en un expediente de paciente altamente codificado al lado de la anamnesis y los valores de diagnóstico convencionales habituales del paciente, que se transmiten con el encargo de la preparación por el centro de trasplantes. Después del trasplante, el sistema a intervalos regulares o irregulares solicita la extracción y el análisis de una muestra (que comprende sangre, tejido, ADN, orina, saliva) para registrar así incluso después del trasplante los valores del paciente. Para esto se pueden enviar, por ejemplo, muestras de sangre del paciente de trasplante a servicios de diagnóstico que llevan a cabo preferentemente un análisis similar a antes del trasplante (por ejemplo, análisis de genoma, epigenoma, metaboloma y/o transcriptoma). Estos datos se almacenan automáticamente en el expediente de paciente del sistema. El sistema pone a disposición automáticamente todos los valores del paciente a la clínica responsable y al paciente en todo su alcance, al respectivo banco de sangre de cordón umbilical en el alcance definido para cumplir con las especificaciones legales y, mediante ajustes correspondientes, el sistema de forma anonimizada a partir de la totalidad de los datos de paciente relevantes puede crear análisis estadísticos y científicos. Por ello se puede mejorar la eficacia del trasplante o se pueden identificar más rápidamente los grupos de riesgo. Por ejemplo, se puede comprobar una correlación de los datos de genoma, epigenoma, metaboloma y/o transcriptoma con una reacción de rechazo que aparezca, por lo que se pueden identificar dado el caso factores que dificultan un trasplante. También se puede observar mejor la influencia de medicamentos sobre el receptor mediante una obtención de los datos de genoma, epigenoma, metaboloma y/o transcriptoma antes y después del trasplante, ya que los datos iniciales se pueden comparar con los datos que aparecen después del trasplante. A partir de esto se pueden derivar nuevas estrategias de trasplante y se puede mejorar la eficacia del trasplante. De este modo, este sistema por primera vez está en disposición, mediante una obtención de datos de genoma, epigenoma, metaboloma y/o transcriptoma antes y después del trasplante entre todos los equivalentes, banco/registro, clínica, proveedores de servicios y academia recoger los datos, distribuirlos y tratarlos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la selección de al menos una preparación de sangre de cordón umbilical adecuada para el trasplante alógeno, **caracterizado por que** el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 5 - introducción de datos empíricos de preparaciones de sangre de cordón umbilical en un ordenador y almacenamiento en un medio de memoria,
- introducción de datos de consulta de un potencial receptor de la preparación de cordón umbilical y almacenamiento de los mismos en un medio de memoria,
- 10 - preajuste de criterios de búsqueda, en particular del almacenamiento de los criterios de búsqueda en un medio de memoria y/o una unidad de procesamiento,
- búsqueda, comprendiendo la búsqueda una comparación de los datos empíricos con los datos de consulta y comunicándose entre sí un centro de extracción, un depósito, una clínica, un centro de trasplantes y/o una instalación de investigación a través de conexiones cableadas y/o sin cables en una o varias unidades de procesamiento, particularmente ordenadores, sistemas médicos, dispositivos de memoria y/o procesadores especiales y estando unidos entre sí a través de una red compuesta de las varias unidades de procesamiento, a través de las cuales se intercambian datos y
- 15 - valoración automática del resultado de la búsqueda,

20 creándose una lista de jerarquía (SL<sub>sencillo</sub>) de las preparaciones identificadas para la selección de al menos una preparación de sangre de cordón umbilical adecuada para el trasplante alógeno mediante el siguiente orden:

$$25 \quad NC_{prep} = \begin{cases} 6: CPH_{prep} \text{ y } CPH_{pat} \text{ se corresponden en 6 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 5: CPH_{prep} \text{ y } CPH_{pat} \text{ se corresponden en 5 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 4: CPH_{prep} \text{ y } CPH_{pat} \text{ se corresponden en 4 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ \text{Preparación no se tiene en cuenta: resto} \end{cases}$$

FC<sub>prep</sub> = el factor celular define el número de células necesario por kg de peso de paciente con un nivel de correspondencia correspondiente

$$30 \quad FC_{prep} := \begin{cases} 3 \times 10^7 : NC_{prep} = 6 \\ 4 \times 10^7 : NC_{prep} = 5 \\ 5 \times 10^7 : NC_{prep} = 4 \end{cases}$$

35 NO<sub>prep</sub> = número de orden de una preparación con el que se pueden ordenar las preparaciones correspondientemente a CNT y nivel de correspondencia

$$NO_{prep} := \frac{CNT_{prep}}{FC_{prep}}$$

40 LC<sub>sencillo</sub> = lista corta de las preparaciones a tener en cuenta para trasplantes sencillos

$$LC_{sencillo} := \left\{ p \in prep \mid \frac{NO_p}{PC_{pac}} \geq 1/kg \wedge NC_{prep} \geq 4 \right\}$$

y realizándose los órdenes convencionales de las preparaciones en la lista corta según orden 1 u orden 2, donde

$$45 \quad \text{Orden 1 (LC)} := \begin{cases} p1 \in LC, p2 \in LC & \begin{cases} NC_{p1} > NC_{p2} \\ \vee NC_{p1} = NC_{p2} \wedge NO_{p1} > NO_{p2} \\ \vee NC_{p1} = NC_{p2} \wedge NO_{p1} = NO_{p2} \wedge CD34_{p1} \geq CD34_{p2} \end{cases} \end{cases}$$

$$50 \quad \text{Orden 2 (LC)} := \begin{cases} p1 \in LC, p2 \in LC & \begin{cases} NO_{p1} > NO_{p2} \\ \vee NO_{p1} = NO_{p2} \wedge NC_{p1} > NC_{p2} \\ \vee NO_{p1} = NO_{p2} \wedge NC_{p1} = NC_{p2} \wedge CD34^+_{p1} \geq CD34^+_{p2} \end{cases} \end{cases}$$

siendo

- 55 Prep = preparación de sangre de cordón umbilical
- Pat = paciente
- CPH<sub>pat</sub> = valores de CPH del paciente
- CPH<sub>prep</sub> = valores de CPH de una preparación
- 60 CNT<sub>prep</sub> = cantidad de las células nucleadas de una preparación
- PC<sub>pat</sub> = peso corporal del paciente en kg

$CD34^{+}_{prep}$  = cantidad de las células  $CD34^{+}$  de una preparación parámetros de los datos empíricos y/o de consulta y

$NC_{prep}$  = nivel de correspondencia correspondiente a la coincidencia de CPH entre preparación y paciente.

5 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** las potenciales preparaciones de sangre de cordón umbilical se ordenan y seleccionan según una correspondencia de CPH, un peso de paciente, una cantidad de las células nucleadas (CNT) y una cantidad de células hematopoyéticas ( $CD34^{+}$ ), determinándose adicionalmente antes y después de un trasplante y/o una terapia de células y/o tejidos biológicos metabolitos de las preparaciones de sangre de cordón umbilical, del receptor y/o del donante y llevándose a cabo análisis de genoma, proteoma, transcriptoma y/o epigenoma.

10 3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** los datos empíricos de las preparaciones de sangre de cordón umbilical comprenden los siguientes parámetros:

- 15 - nombre e identificación del banco de sangre de cordón umbilical (banco de SCU) de almacenamiento,  
 - estado del banco de SCU de almacenamiento en relación con certificaciones internacionales, preferentemente Fact,  
 - fiabilidad de la tramitación del banco de SCU según la clasificación,  
 - interlocutor en el respectivo banco con datos de contacto,  
 20 - número de identificación de la preparación,  
 - anamnesis de la madre, del niño y de la familia de acuerdo con formularios de anamnesis del hospital del nacimiento,  
 - etnia de la madre, del padre y/o del niño,  
 - sexo del niño,  
 25 - momento de almacenamiento de la preparación,  
 - informaciones para el tratamiento de la preparación,  
 - grupo sanguíneo de la preparación,  
 - tipo de CPH de la preparación,  
 - número de células (CNT) de la preparación,  
 30 - número de células ( $CD34^{+}$ ) de la preparación,  
 - estado de virus de la preparación,  
 - expresiones alélicas de la preparación y/o  
 - diagnósticos moleculares y análisis del genoma, transcriptoma, proteoma, epigenoma y/o metaboloma,

35 almacenándose los datos empíricos en un medio de memoria y/o una unidad de procesamiento.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** se determinan metabolitos del tejido, las mucosas, el pulmón, el hígado, la sangre, el intestino, las heces, el riñón y/o la orina.

40 5. Procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la búsqueda comprende un establecimiento de las preparaciones de sangre de cordón umbilical compatibles con el receptor de forma correspondiente a los siguientes criterios de orden y/o exclusión:

- 45 - nombre e identificación de la clínica o del centro de trasplantes,  
 - nombre del coordinador y del médico a cargo del caso con datos de contacto,  
 - estado de la clínica en relación con certificaciones internacionales (por ejemplo Fact),  
 - cantidad promedio de trasplantes de SCU en la clínica consultante en los últimos tres años,  
 - nombre del paciente, número de seguro y otros datos de contabilidad,  
 - anamnesis del paciente,  
 50 - indicación y propuesta de terapia del médico a cargo del caso,  
 - urgencia según clasificación definida,  
 - tipo de CPH del paciente,  
 - grupo sanguíneo del paciente,  
 - peso del paciente,  
 55 - etnia del paciente,  
 - sexo del paciente,  
 - edad del paciente,  
 - expresiones alélicas conocidas del paciente y/o datos de un tipado de ADN y/o  
 - primer tratamiento o tratamiento de repetición,

60 almacenándose los criterios de orden y/o exclusión en un medio de memoria y/o una unidad de procesamiento.

6. Procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se recurre a los siguientes criterios de orden y/o criterios de exclusión:

- 65 - preparaciones con un número de células  $CD34^{+}$  superior al 10 % del número de células CNT,

- exclusión de preparaciones en las que en el EC (ensayo de colonias) han sobrevivido o se han activado menos del 75 % de las células CD34<sup>+</sup>,
- identidad de grupo sanguíneo,
- identidad étnica,
- sexo,
- edad de la preparación,
- estándar de acreditación y/o
- ranking del banco de SCU.

5

10 7. Procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se emplea para la provisión de trasplantes dobles o múltiples (multicordón).

15 8. Procedimiento de acuerdo con al menos la reivindicación anterior, **caracterizado por que** la selección de las preparaciones multicordón se realiza según los siguientes criterios de orden:

20  $NC_{P1P2}$  = Compatibilidad de 2 preparaciones entre sí:

$$NC_{P1P2} := \begin{cases} 6: CPH_{prep1} \text{ y } CPH_{prep2} \text{ se corresponden en 6 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 5: CPH_{prep1} \text{ y } CPH_{prep2} \text{ se corresponden en 5 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ 4: CPH_{prep1} \text{ y } CPH_{prep2} \text{ se corresponden en 4 de 6 valores y compatibilidad de grupos sanguíneos} \\ \text{Preparación no se tiene en cuenta: resto} \end{cases}$$

$LB_{multi}$  = lista básica para establecer la lista de selección para preparaciones múltiples

$$LB_{Multi} := \left\{ p \in prep \mid \frac{NO_p}{PC_{pac}} < 1/kg \wedge NC_{prep} \geq 4 \right\}$$

25  $LC_{multi}$  = lista corta de las preparaciones a tener en cuenta para trasplantes múltiples

$$LC_{Multi} := \left\{ p1 \in LB_{Multi}, p2 \in LB_{Multi} \mid NC_{p1p2} \geq 4 \wedge \frac{NO_{p1} + NO_{p2}}{PC_{pac}} \geq 1 \right\}$$

30 9. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** para la representación de los resultados obtenidos a través de los criterios de búsqueda se usa una matriz y se representan visualmente los resultados.

35 10. Procedimiento de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se usa para la valoración del estado del establecimiento de criterios de orden mediante estadísticas acerca de los costes esperados y el tiempo necesario.

Fig. 1:

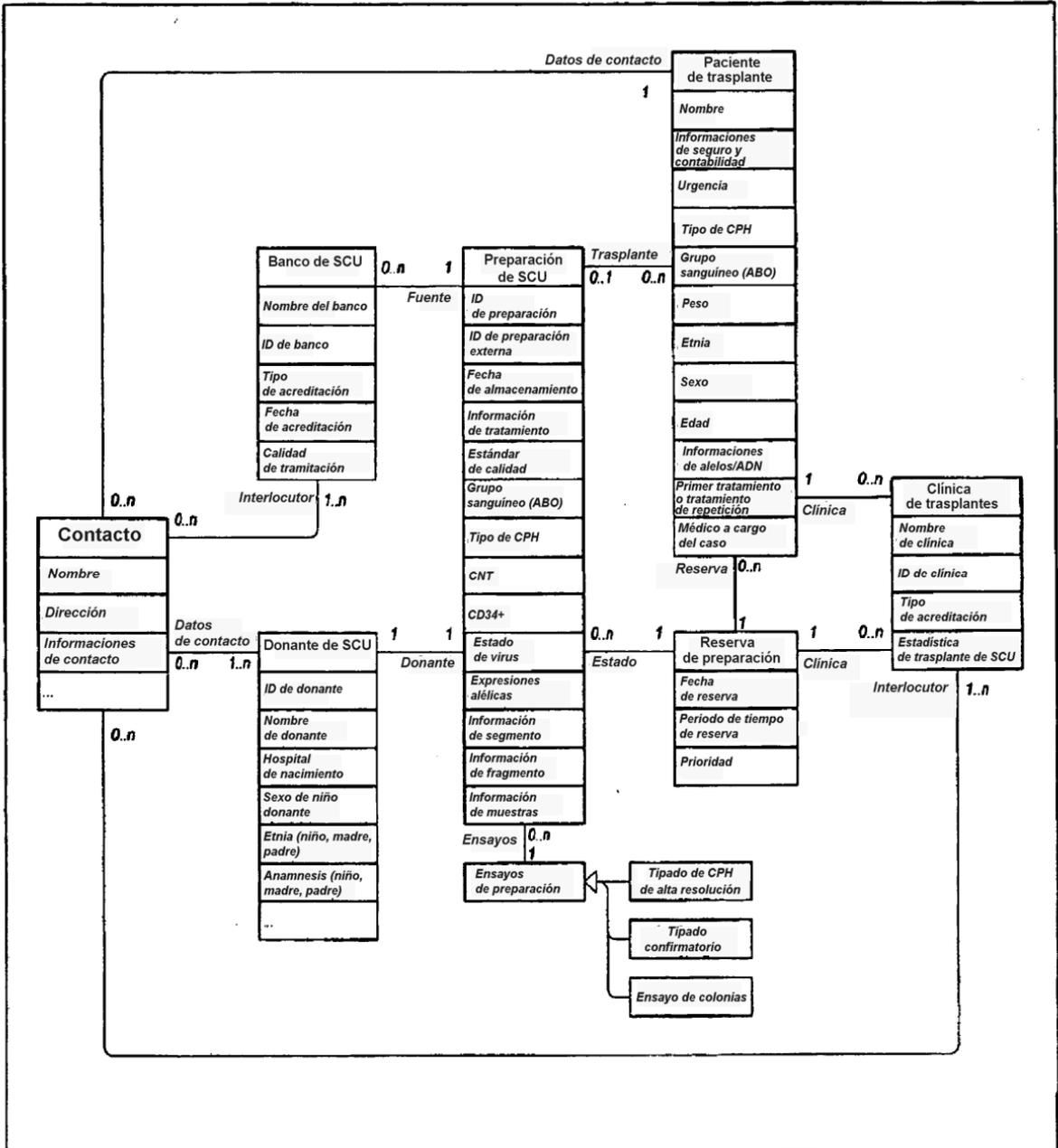


Fig. 2:

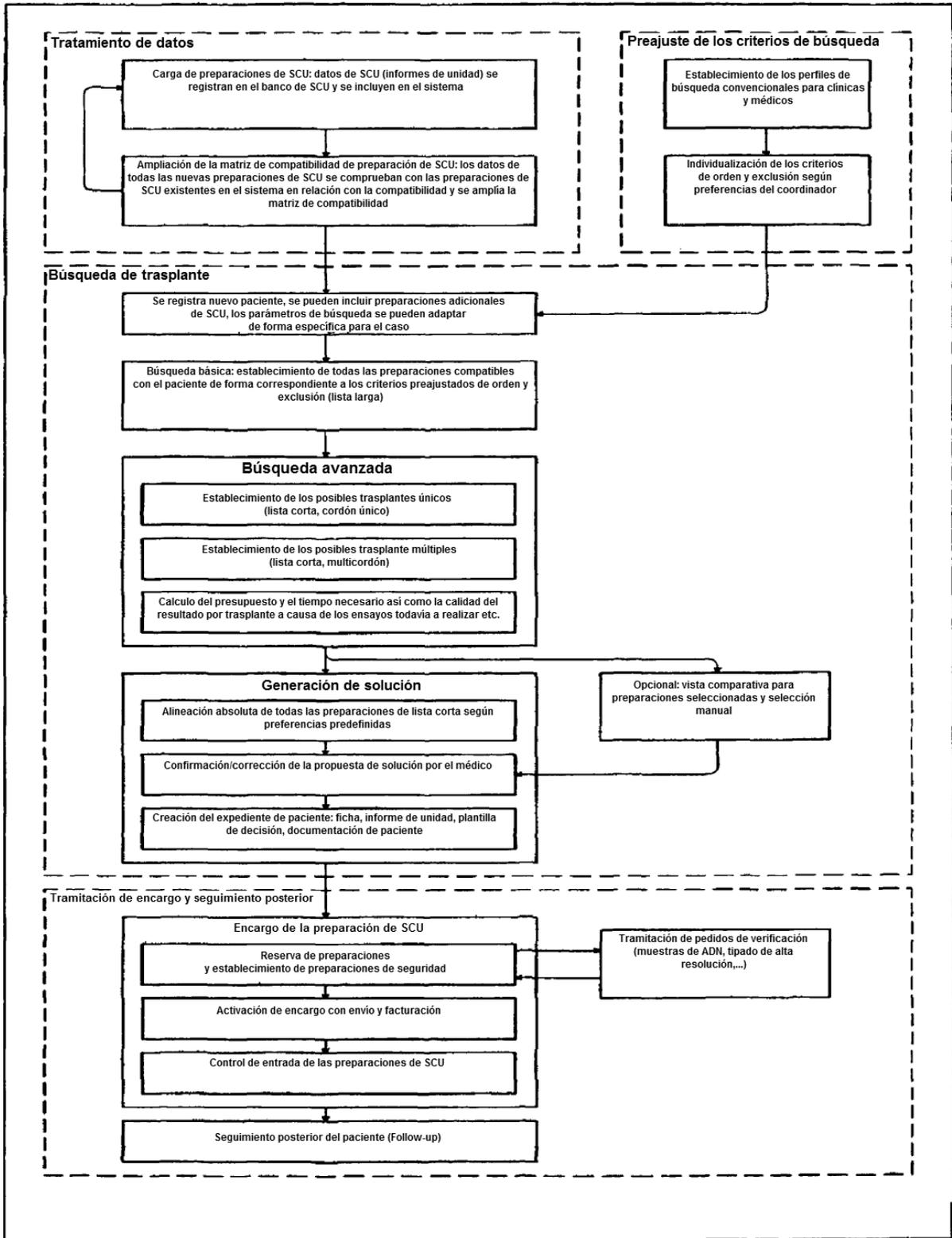


Fig. 3:

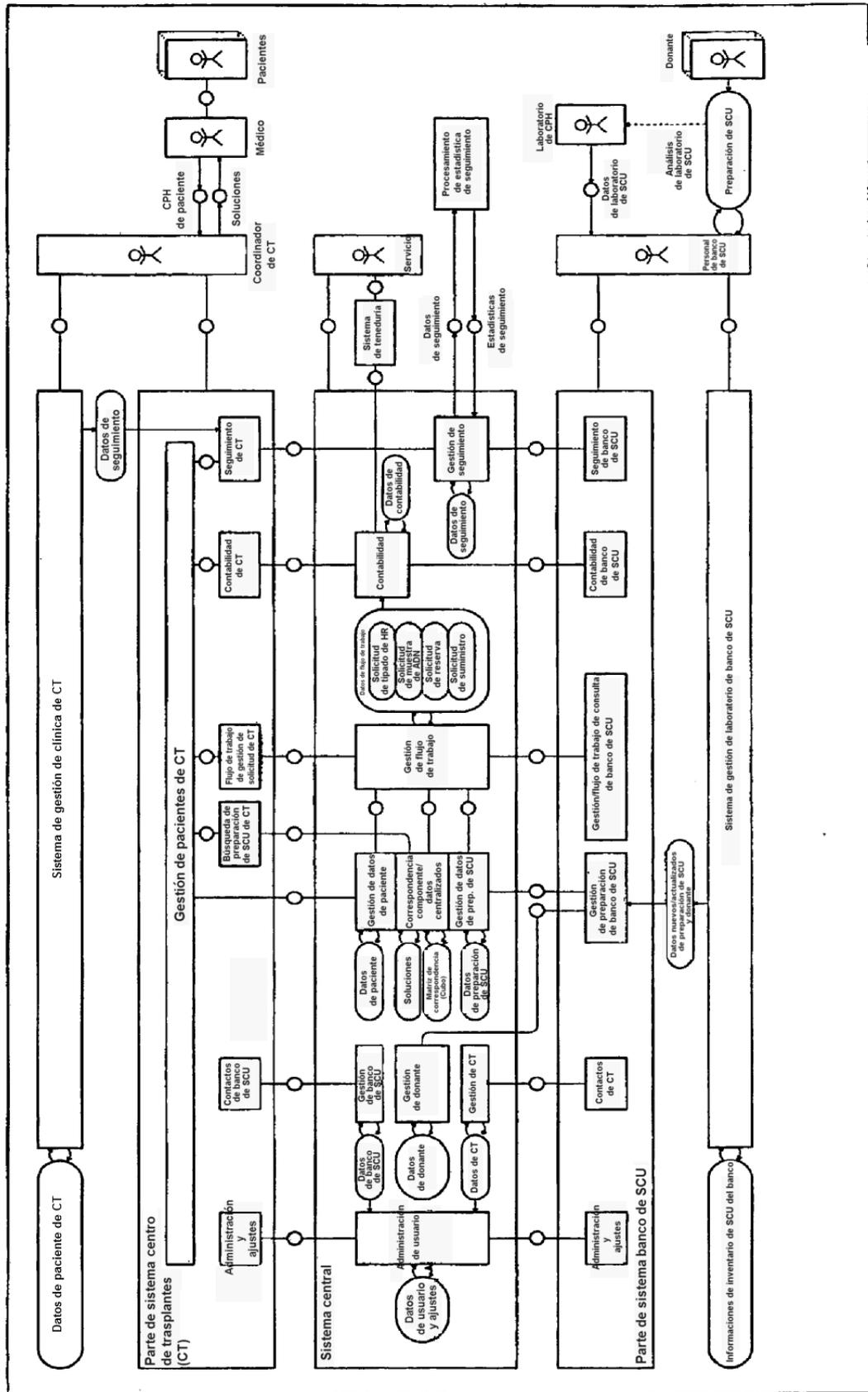
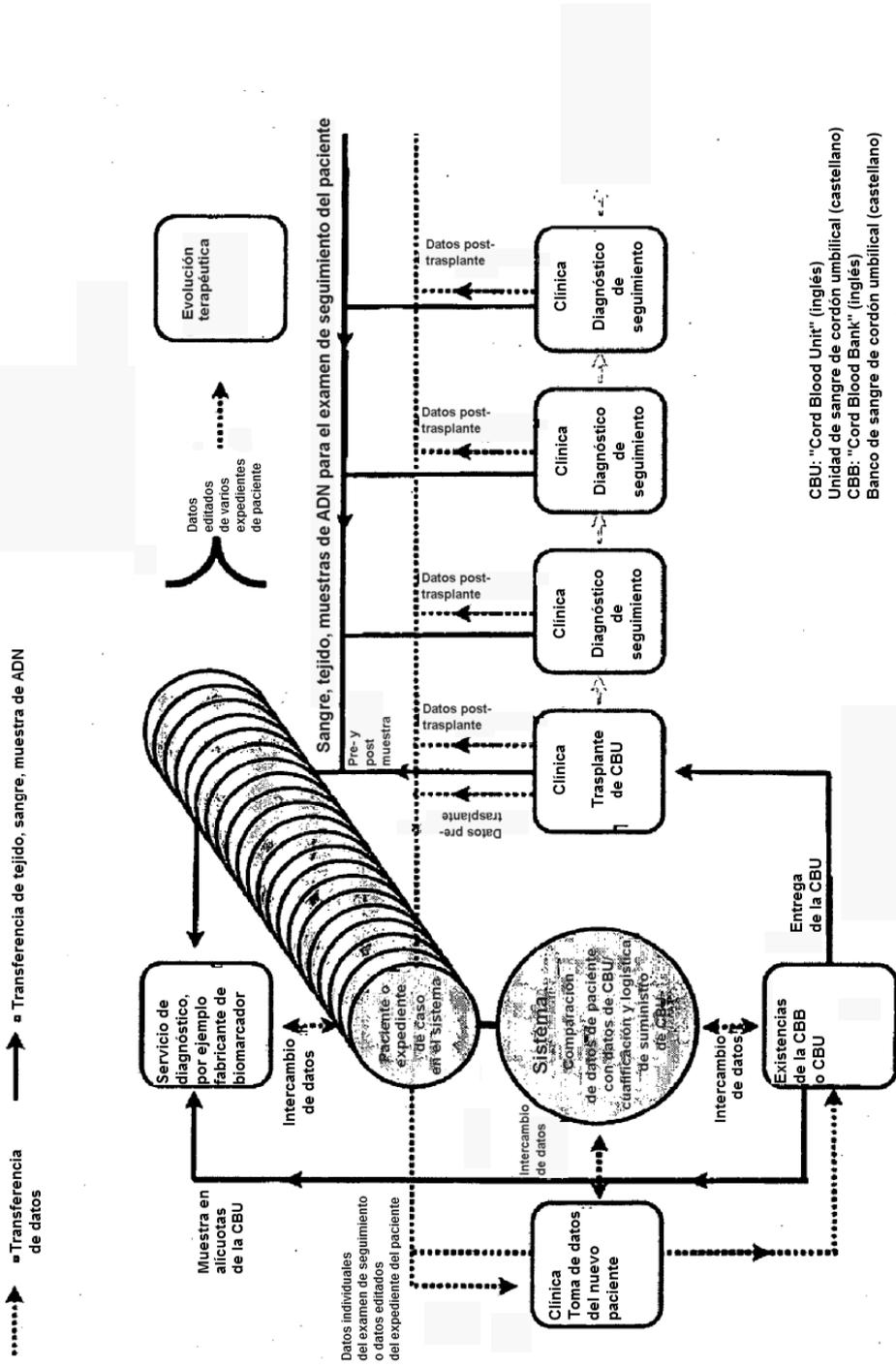


Fig. 4:

Diagnóstico, examen de seguimiento y datos de desarrollo editados



CBU: "Cord Blood Unit" (inglés)  
 Unidad de sangre de cordón umbilical (castellano)  
 CBB: "Cord Blood Bank" (inglés)  
 Banco de sangre de cordón umbilical (castellano)