



GRUPO CAHT
GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO
DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Abordaje de los trastornos hemorrágicos TIPS DE INFORMACIÓN

PARA PROFESIONALES

CADA VEZ MÁS CERCA DE LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS AUTÓLOGAS DERIVADAS DE CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS (iPSCs)

i La transfusión de plaquetas es una herramienta muy útil para diversos trastornos hemorrágicos, aunque presenta aún múltiples desafíos. Entre ellos, hay algunas limitaciones no resueltas para el uso de plaquetas derivadas de donantes, incluyendo la calidad de la unidad del producto, su corta vida útil, los riesgos de contaminación bacteriana del producto y la transmisión de enfermedades infecciosas.

En ese sentido, la búsqueda de nuevas estrategias para la producción y uso de plaquetas autólogas se ha intensificado, especialmente en los últimos 10 años, a partir del premio nobel otorgado en 2012 al investigador japonés Shinya Yamanaka, galardonado junto John Bertrand Gurdon, por haber demostrado que es posible reprogramar células diferenciadas y devolverlas así al estado de células pluripotentes.

Es a partir de ello que la medicina regenerativa ha tomado un fuerte impulso, llevando a cambios paradigmáticos en este área del conocimiento.

La biogénesis plaquetaria no ha sido la excepción, ya que diversos grupos de investigación trabajaron (y trabajan) en la traslación de esta tecnología hacia una plataforma de producción de plaquetas con fines transfusionales. Uno de los mayores desafíos es la producción ex vivo a gran escala de plaquetas funcionales y transfundibles, de grado GMP (del inglés, *good manufacturing practice*).

Hace unos días, también desde Japón, recibimos noticias muy alentadoras, ya que Koji Eto y su equipo de trabajo, junto con colaboradores locales, lograron producir plaquetas autólogas en cantidades transfundibles, utilizando la tecnología denominada iPSC-PLT.

Basados en sus innovadores hallazgos previos, los autores establecieron líneas celulares inmortalizadas progenitoras de megacariocitos (imMKCL), diferenciadas de iPSCs, que fueron generadas a partir de células mononucleares de sangre periférica de la paciente.

Uno de los clones de imMKCL competente fue seleccionado para la generación de un banco de células maestras. Después de la validación de bioseguridad, las células de este banco se utilizaron para producir plaquetas, en biorreactores de flujo turbulento, con una serie de reactivos para promover la proliferación/maduración de megacariocitos y preservar la función plaquetaria. Con este sistema, lograron fabricar exitosamente plaquetas de grado GMP y a escala clínica para pacientes.

Los autores hicieron luego un primer ensayo clínico de transfusiones autólogas de iPSC-PLT en una paciente (3 dosis crecientes secuenciales de 1×10^{10} , 3×10^{10} y 1×10^{11}). Las transfusiones fueron bien toleradas, sin complicaciones significativas al año de seguimiento. La ausencia de efectos adversos es especialmente alentadora y allana el camino para futuros estudios en humanos.

Aunque estas iPSC-PLT transfundidas tuvieron una vida media muy corta (solo permanecieron en circulación durante varias horas) y sin haber probado su funcionalidad in vivo, este estudio representa un importante paso hacia la aplicación clínica de la tecnología iPSC-PLT.

Bibliografía:

Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-76.

Sugimoto N, Nakamura S, Shimizu S y col. Production and nonclinical evaluation of an autologous iPSC-derived platelet product for the iPLATI clinical trial. *Blood Adv* 2022; 6(23): 6056-69.

Sugimoto N, Kanda J, Nakamura S y col. iPLATI: the first-in-human clinical trial of iPSC derived platelets as a phase 1 autologous transfusion study. *Blood* 2022; 140(22): 2398-402.