

ALTERNATIVE ALLE EMOTRASFUSIONI

PROSPETTIVE FUTURE

*Trasportatori artificiali di ossigeno*

Dr. Alessandro Giagnoni

ASL 4 Prato

28 GIUGNO 2008

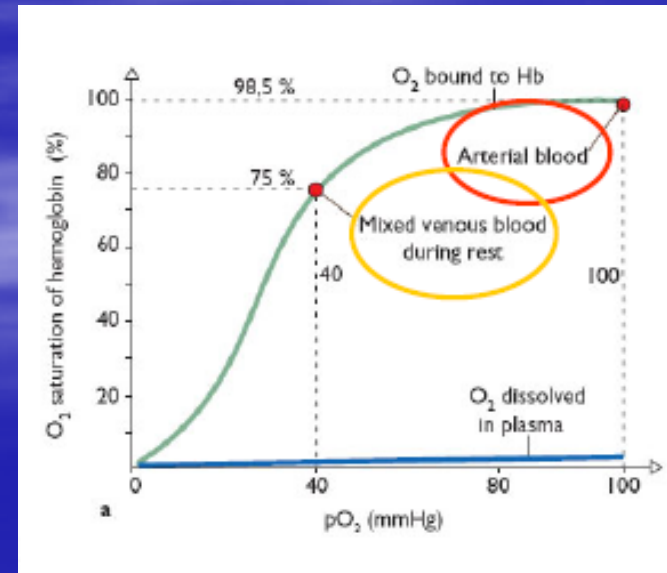
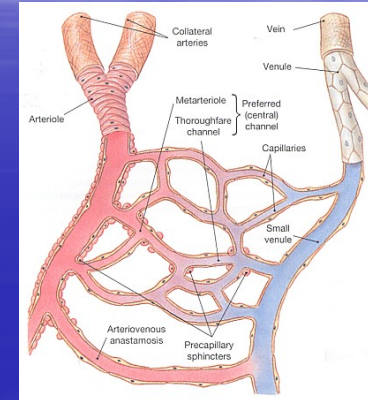


# ARGOMENTI

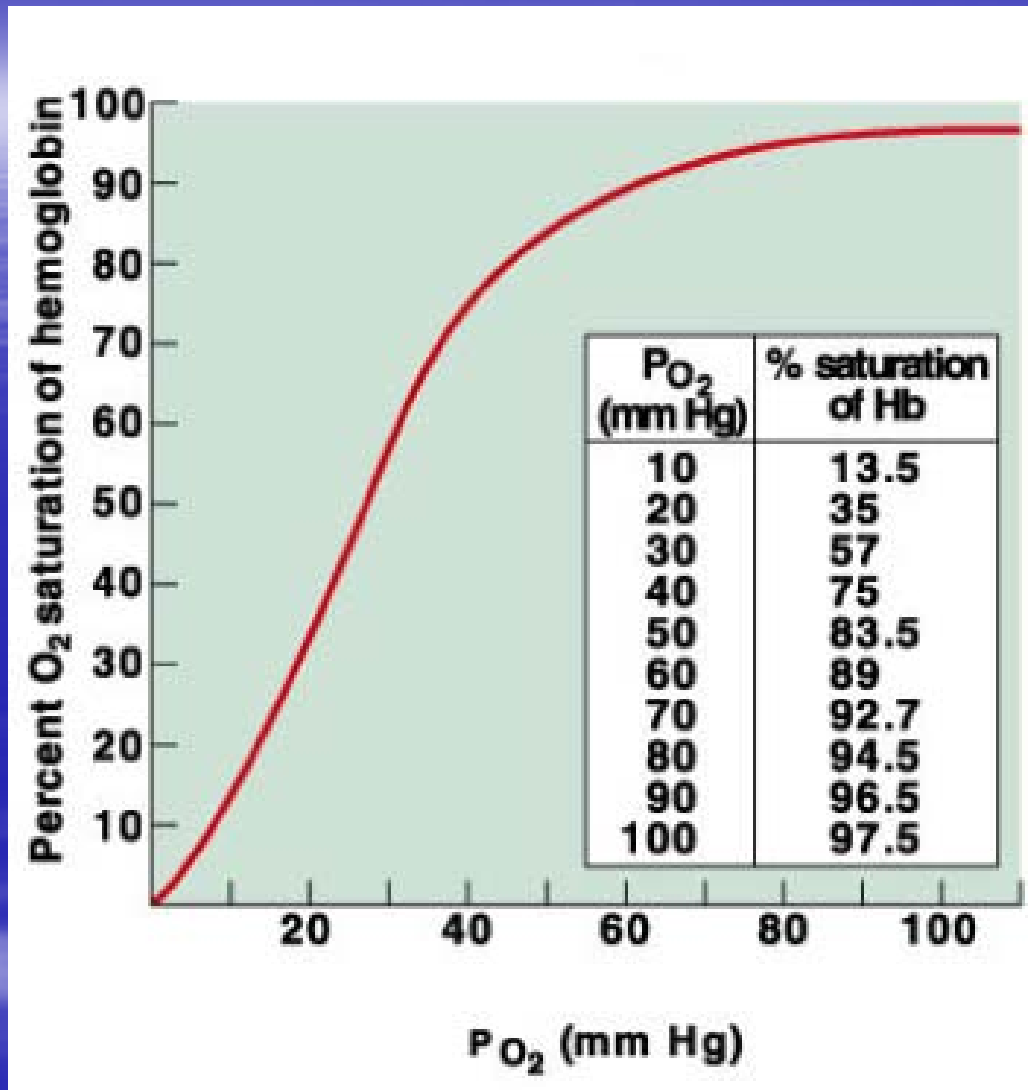
- Principi di trasporto dell'ossigeno
- Tipi di trasportatori artificiali di ossigeno
- HBOC
- Perfluorocarbonati
- Prodotti in via di sviluppo
- Indicazioni terapeutiche

# PRINCIPI DI TRASPORTO DELL'OSSIGENO

- L'ossigenazione tessutale dipende dalla quota di ossigeno trasportata dal sangue e dalla facilità con cui esso è rilasciato ai tessuti
- La curva di dissociazione dell'ossi-emoglobina illustra le relazioni tra la  $PO_2$  e il contenuto di ossigeno dell'emoglobina
  - La porzione superiore, piatta, della curva rappresenta l'associazione arteriosa, in cui l'emoglobina forma un debole legame con l'ossigeno, che gli consente di trasportarlo ai tessuti
  - La porzione inferiore, ripida, della curva rappresenta l'associazione venosa in cui l'ossigeno è trasferito ai tessuti dopo essere stato rilasciato dall'emoglobina

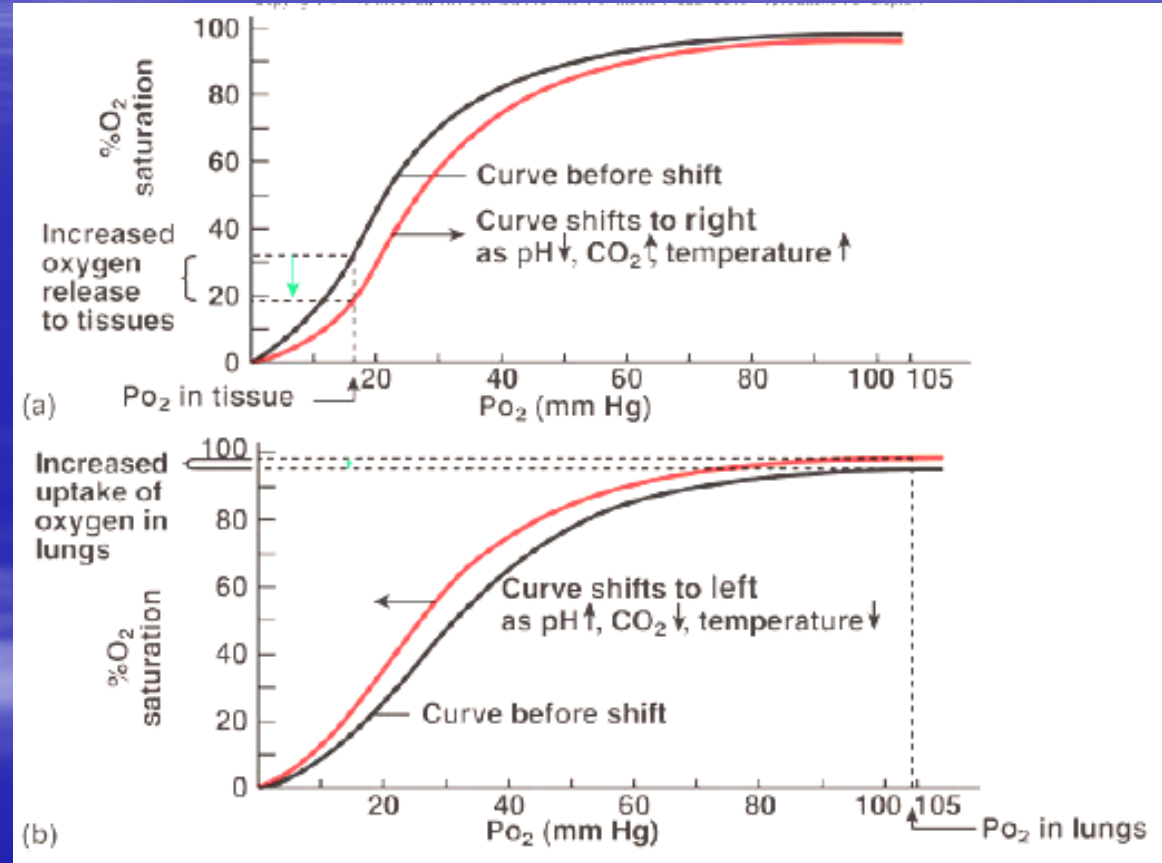


- Ampi cambiamenti della  $PO_2$  nella porzione arteriosa della curva causano solo minime variazioni della saturazione dell'emoglobina
- Mentre anche solo un piccolo decremento della  $PO_2$  nella porzione venosa della curva causa grandi decrementi nella saturazione dell'emoglobina, ciò che permette un agevole trasferimento dell'ossigeno ai tessuti.



■ Diversi fattori (pH, PaCO<sub>2</sub>, temperatura e 2,3-DPG) influiscono sulla curva di dissociazione dell'emoglobina, spostandola a destra o a sinistra

- SPOSTAMENTO A SINISTRA: l'Hb assume rapidamente l'O<sub>2</sub>, ma lo ritiene avidamente, così che il suo rilascio ai tessuti è limitato
- SPOSTAMENTO A DESTRA: l'Hb non può assumere bene l'O<sub>2</sub>, ma lo rilascia agevolmente ai tessuti



# TIPI DI TRASPORTATORI ARTIFICIALI DI OSSIGENO

- Non è corretto l'uso di termini come “sangue artificiale” o “sostituti del sangue” poiché l'unica funzione di questi prodotti è quella di provvedere il trasporto di ossigeno ed un supporto volumetrico, mentre il sangue ha molte altre qualità
- Nel linguaggio anglosassone si usano oggi le espressioni: “oxygen carriers” e “oxygen therapeutics”

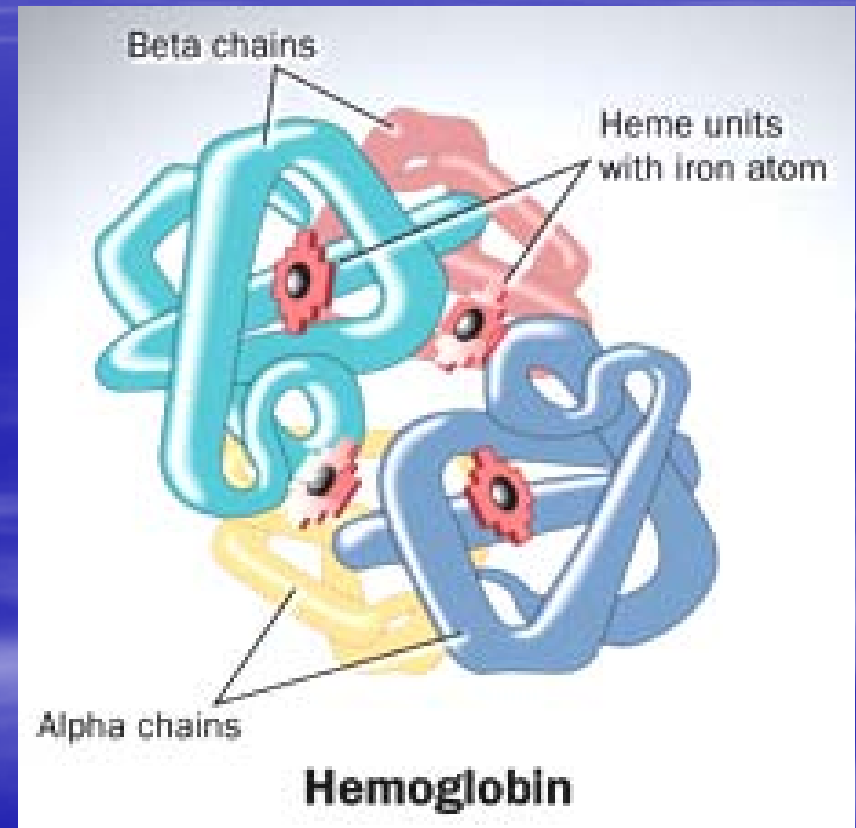


- Due tipi di trasportatori di ossigeno sono stati sviluppati negli ultimi decenni:
  - HBOC: trasportatori di ossigeno basati sull'emoglobina
  - Perfluorocarbonati



# HBOC

- Sono strutturalmente identici all'emoglobina e si fondano sulle capacità di essa di legare e rilasciare ossigeno
- Queste soluzioni sono prodotte estraendo l'emoglobina dal sangue umano scaduto, dal sangue bovino o tramite ingegneria genetica
- Poiché i tetrameri di emoglobina libera da stromi si dissociano rapidamente nel plasma in dimeri alfa e beta, che si ossidano rapidamente e causano nefrotossicità, le molecole di Hb devono essere modificate

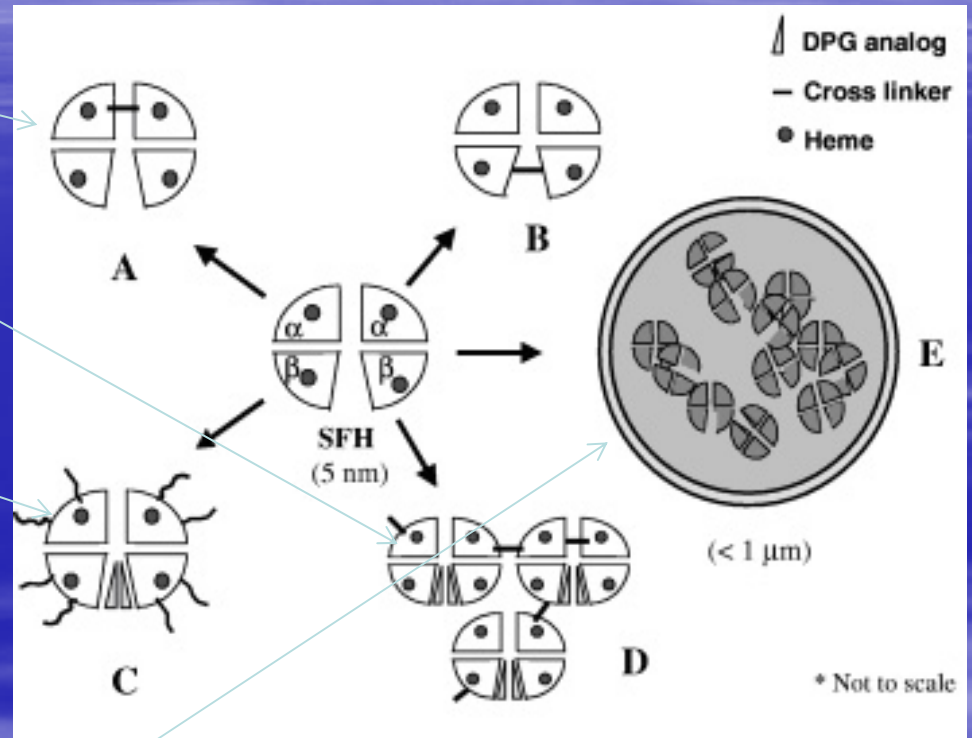




- Le principali modificazioni dell'Hb attuate per renderla disponibile senza tossicità renale sono le seguenti:

- Creazione di legami chimici intramolecolari (“cross-linked hemoglobin”) che impediscono la dimerizzazione, senza incrementare il peso molecolare
- Polimerizzazione (“polymerized hemoglobin”): in aggiunta ai legami intramolecolari stabilizzanti l'Hb, si formano dei legami intermolecolari, con lo sviluppo di molecole più grandi
- Coniugazione: alle molecole di emoglobina vengono legate altre piccole molecole, tipo glicole polietilenico. In tal modo si può ridurre il tasso al quale l'emoglobina viene rimossa dalla circolazione e si può aumentare il peso molecolare

- Altre modifiche, tipo l'incapsulamento in involucri liposomiali, sono ancora a livello sperimentale



# VANTAGGI DEGLI HBOC

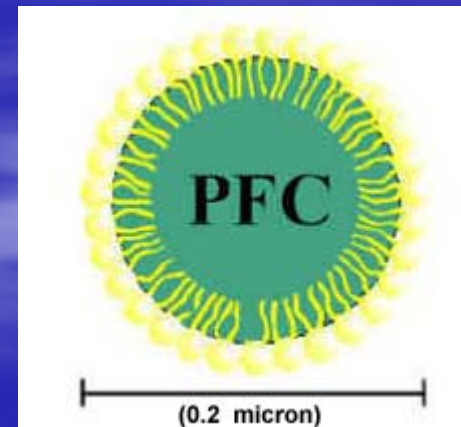
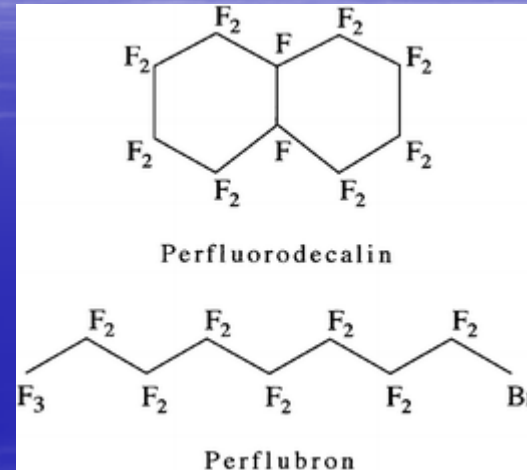
- Lunga conservazione
- Non richiedono cross-matching (possibile mantenimento ossiforesi in ambiente extraospedaliero)
- Sterilità
- Assenza di effetto immunomodulatore (cell free)
- Immediata disponibilità al trasporto di ossigeno (diversamente dal sangue conservato, che richiede almeno 24h prima di ripristinare il 2,3-DPG esaurito durante lo stoccaggio)
- Teorica maggiore capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti, per le minori dimensioni dell'emoglobina libera da stromi, che le consentono di attraversare più agevolmente il microcircolo

# SVANTAGGI DEGLI HBOC

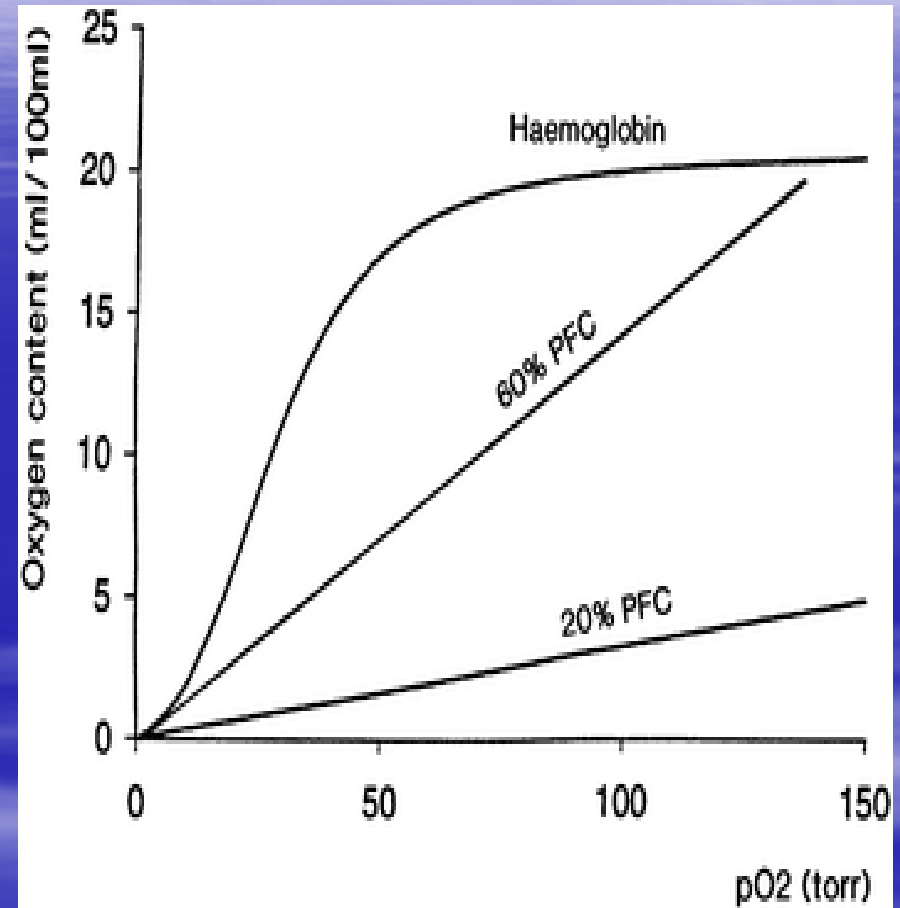
- Scarsa disponibilità
- Ridotta emivita plasmatica (<24h)
- Effetto vasocostrittore sistemico
- Problematica valutazione dei parametri della funzione renale ed epatica, per interazione tra HBOC e reattivi di laboratorio
- Costi relativamente elevati (maggiori per quelli ottenibili con ricombinazione genica)

# PERFLUOROCARBONATI

- Diversamente dagli HBOC, i PFC sono una classe di piccole molecole totalmente sintetiche derivate dagli idrocarburi, dove gli atomi di idrogeno sono sostituiti da atomi di fluoro
- I PFC non sono idrosolubili; per tale ragione le preparazioni si ottengono legando il core PFC ad un surfattante, quindi emulsionando il prodotto e sospingendolo in una soluzione acquosa.



- Gli HBOC legano l'ossigeno in base alle proprietà della curva sinusoidale
  - non richiedono alte tensioni di O<sub>2</sub>
  - ma non possono assumere O<sub>2</sub> oltre la massima saturazione dell'Hb
- I PFC dissolvono l'ossigeno in proporzione alla PO<sub>2</sub>
  - richiedono l'inalazione di O<sub>2</sub> per essere efficaci
  - quanto più la PO<sub>2</sub> può essere incrementata, tanto più i PFC possono trasportare O<sub>2</sub>



# VANTAGGI DEI PFC

- Totalmente sintetici: possono essere prodotti dai materiali grezzi in larga scala e a bassi prezzi
- Privi di rischi infettivi
- Lunga conservazione (+ di 2 anni)
- Non richiedono cross-matching
- Immediata disponibilità al trasporto di ossigeno
- Teorica maggiore capacità di consegna di ossigeno ai tessuti, per le minori dimensioni delle particelle PFC+surfattante, che consentono loro di attraversare più agevolmente il microcircolo e i tratti arteriosi stenotici

# SVANTAGGI DEI PFC

- Diversamente dagli HBOC, i PFC richiedono un'alta  $FiO_2$  per trasportare  $O_2$  adeguatamente ai tessuti (sono pertanto utilizzabili solo per brevi periodi di tempo ed in aree dove il supporto supplementare di  $O_2$  è disponibile)
- Possono essere inefficaci in presenza di ARDS
- Hanno una breve emivita plasmatica (<4 ore)
- Tendono ad “intasare” il sistema reticolo-endoteliale

# STATO ATTUALE DI SVILUPPO DEI DIVERSI "OXYGEN CARRIERS"

Table 1 Composition, origin and current clinical status of some commercial blood substitute products

Product	Principal constituent	Country of origin	Clinical trials	Approved for clinical use	Year	Country	Approved indication(s) ( <i>planned in italics</i> )
Fluosol®	PFC	Japan	Yes	Yes	1990	USA, Europe	Coronary angioplasty <sup>a</sup>
Perftoran®	PFC	Russia	Yes	Yes	1996	Russia	Blood avoidance in surgery Trauma, ischaemia Organ preservation
Hemopure™	Bovine Hb	USA	Yes	Yes	2001	South Africa	Blood avoidance in surgery
Oxygent™	PFC	USA	Yes	Pending	—	—	<i>Blood avoidance in surgery</i>
PolyHeme™	Human Hb	USA	Yes	Pending	—	—	<i>Pre-hospital trauma therapy<sup>b</sup></i>
Hemospan™	Human Hb	USA	Yes	Pending	—	—	<i>Blood avoidance in surgery</i>
Oxyeate™	PFC	USA	Yes	Pending	—	—	<i>Blood avoidance in surgery</i>
OxyVita™	Bovine Hb	USA	No	—	—	—	<i>Blood avoidance in surgery</i>
Pher-O2™	PFC	USA	No	—	—	—	<i>Blood avoidance in surgery</i>

<sup>a</sup> Production ceased in 1994. <sup>b</sup> Severely injured bleeding trauma patients unable to provide informed consent for treatment.



# CAMPI DI APPLICAZIONE DEI TRASPORTATORI DI OSSIGENO

- Rimpiazzo del sangue perduto nel periodo perioperatorio
- Assistenza precoce del paziente traumatizzato (operazioni militari; incidenti stradali; disastri civili)
- Potenziamento dell'emodiluizione acuta normovolemica
- Trattamento dei pazienti che rifiutano le emotrasfusioni o nei quali le emotrasfusioni sono controindicate (anemie emolitiche autoimmuni)
- Trattamento pazienti ad elevato rischio di TRALI
- Trattamento pazienti con patologia vascolare ed ostruzioni parziali
- Trattamento pazienti con anemia falciforme, durante le crisi ischemiche
- Potenziamento della chemioterapia e della radioterapia (effetto ossigeno)
- Trattamento dello shock settico (effetto NO scavenger)

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

