

# Per saperne di più

## ■ ■ FABBRICARE IL SANGUE: I SOSTITUTI ARTIFICIALI DEL SANGUE

Il termine *sostituto del sangue* è piuttosto ingannevole. Il sangue è formato da molti componenti e svolge ruoli tanto vari (dalla difesa contro le infezioni al trasporto dell'ossigeno) che nessun singolo sostituto artificiale finora preparato può compiere tutte queste funzioni. Tuttavia sono disponibili sostituti liquidi che sono in grado di trasportare l'ossigeno dai polmoni a tutto l'organismo e possono «espandere» un apporto limitato di sangue evitando al tempo stesso le reazioni da trasfusione. Un importante vantaggio di questi sostituti del sangue è che non trasmettono agenti patogeni presenti nel sangue.

### L'emoglobina modificata

Facciamo finta per un momento di essere ingegneri biomedici. Se voleste una sostanza che trasporti ossigeno nel sangue, quale usereste? Come molti ricercatori, probabilmente comincereste con l'emoglobina, il trasportatore di ossigeno proprio del sangue. Potreste ottenere l'emoglobina da eritrociti umani troppo vecchi per essere trasfusi o da sangue bovino prontamente disponibile. Sfortunatamente, l'emoglobina isolata non è utilizzabile: nel plasma si divide spontaneamente a metà e viene rapidamente filtrata dai reni (cosa che può portare a un blocco renale). La filtrazione da parte dei reni si riduce se si legano insieme chimicamente le subunità di emoglobina in modo che non possano separarsi, o se si uniscono le molecole di emoglobina

a formare lunghe catene. Alcuni tipi di queste catene di emoglobina possono permanere nel sangue fino a 24 ore.

Nel caso dell'emoglobina umana libera un altro problema è il fatto che lega l'ossigeno molto più saldamente (cioè, ha maggiore affinità per l'ossigeno) dell'emoglobina contenuta all'interno degli eritrociti, cedendolo con difficoltà ai tessuti che ne necessitano. L'emoglobina bovina, invece, lega l'ossigeno meno saldamente; ma anche questa soluzione presenta i suoi problemi: la possibile trasmissione del morbo della «mucca pazza» e il rischio di reazioni immunitarie. Nondimeno l'uso di un prodotto a base di emoglobina bovina è autorizzato nella Repubblica Sudafricana, dove la grande diffusione dell'HIV ha reso estremamente difficile la raccolta di sangue non infetto. È anche possibile modificare l'emoglobina con sostanze che riducono l'affinità per l'ossigeno; tale affinità può essere diminuita anche modificando con l'ingegneria genetica il sito dell'emoglobina che lega l'ossigeno. Ciascuna di queste emoglobine modificate è stata sottoposta a sperimentazioni cliniche con vario successo.

Un problema comune di tali sperimentazioni è che l'emoglobina libera provoca, quando il composto di emoglobina viene infuso nel paziente, una vasocostrizione generalizzata e un aumento della pressione sanguigna.

Per cercare di evitare tali conse-

guenze, i ricercatori stanno rendendo l'emoglobina fisicamente più grande legandola su lunghe catene di polietilene glicole (PEG). Immaginatela come emoglobina che è portata dalla corrente lungo un fiume in un grande tubo interno che rimbalza contro le rive. Tale molecola è attualmente sottoposta a sperimentazioni cliniche e non sembra avere effetti ipertensivi.

### E ora qualcosa di completamente diverso...

Alcuni ingegneri hanno chiesto: «Se l'emoglobina ha tutti questi problemi, perché usarla? Se si vuole un prodotto che abbia una lunga durata di vita, sia esente da contaminazione biologica e disponibile in quantità industriale,



perché non rivolgersi alla chimica industriale?» Consideriamo le catene di idrocarburi fluorurati (PFC, perfluorocarburanti). Questi composti, chimicamente simili al Teflon utilizzato nelle pentole antiaderenti, possono contenere grandi quantità di ossigeno disciolto, molto più del plasma. Negli anni 1960 i ricercatori si stupirono di scoprire che potevano immergere completamente dei topi in PFC liquidi anche per 30 minuti. (Il fatto che i topi respirassero felicemente PFC liquidi anziché aria ha spinto i ricercatori a tentare la ventilazione con PFC nell'uomo. Sono ovviamente candidati i neonati prematuri che respirerebbero abitualmente liquido amniotico, ma è attualmente in corso la sperimentazione clinica della ventilazione liquida anche in adulti con gravi disfunzioni polmonari.)

Come sangue artificiale i PFC hanno un difetto grave: non sono solubili nel plasma. La combinazione di detergenti e fosfolipidi con i PFC produce un'emulsione di minute goccioline che possono essere sospese nel plasma che ha base acquosa. Per caricare nei PFC quantità sufficienti di ossigeno, i pazienti devono respirare con la mascherina ossigeno al 70–100%. L'ossigeno trasportato dai PFC viene utilizzato più facilmente dai tessuti perché le particelle scivolose sono molto più piccole degli eritrociti e scorrono più velocemente nei capillari. I PFC sono tolti dal circolo e accumulati nella milza e nel fegato finché non sono espirati come vapore dai polmoni per diversi giorni. Gli effetti collaterali comprendono ipertensione e sintomi simil-influenzali. Negli Stati Uniti attualmente è autorizzato un solo

PFC per l'impiego durante il cateterismo cardiaco.

Poiché ciascuno di questi sostituti del sangue presenta vantaggi e svantaggi, è improbabile che si possa disporre presto di un sostituto universale del sangue. Sarà piuttosto questione di scegliere il sostituto più adatto alle necessità cliniche del paziente. Sebbene la Food and Drug Administration abbia promosso per oltre trent'anni la preparazione di sangue artificiale, negli Stati Uniti nessun prodotto, compresi quelli sopra descritti, è stato autorizzato nell'uomo se non per uso sperimentale. Il sangue rimane ancora un prodotto dal valore incalcolabile, e la sua meravigliosa complessità non è ancora stata rimpiazzata dalla moderna tecnologia medica.