



موضوع: خون مصنوعی

ارائه دهنده:

فهرست مطالب

مقدمه

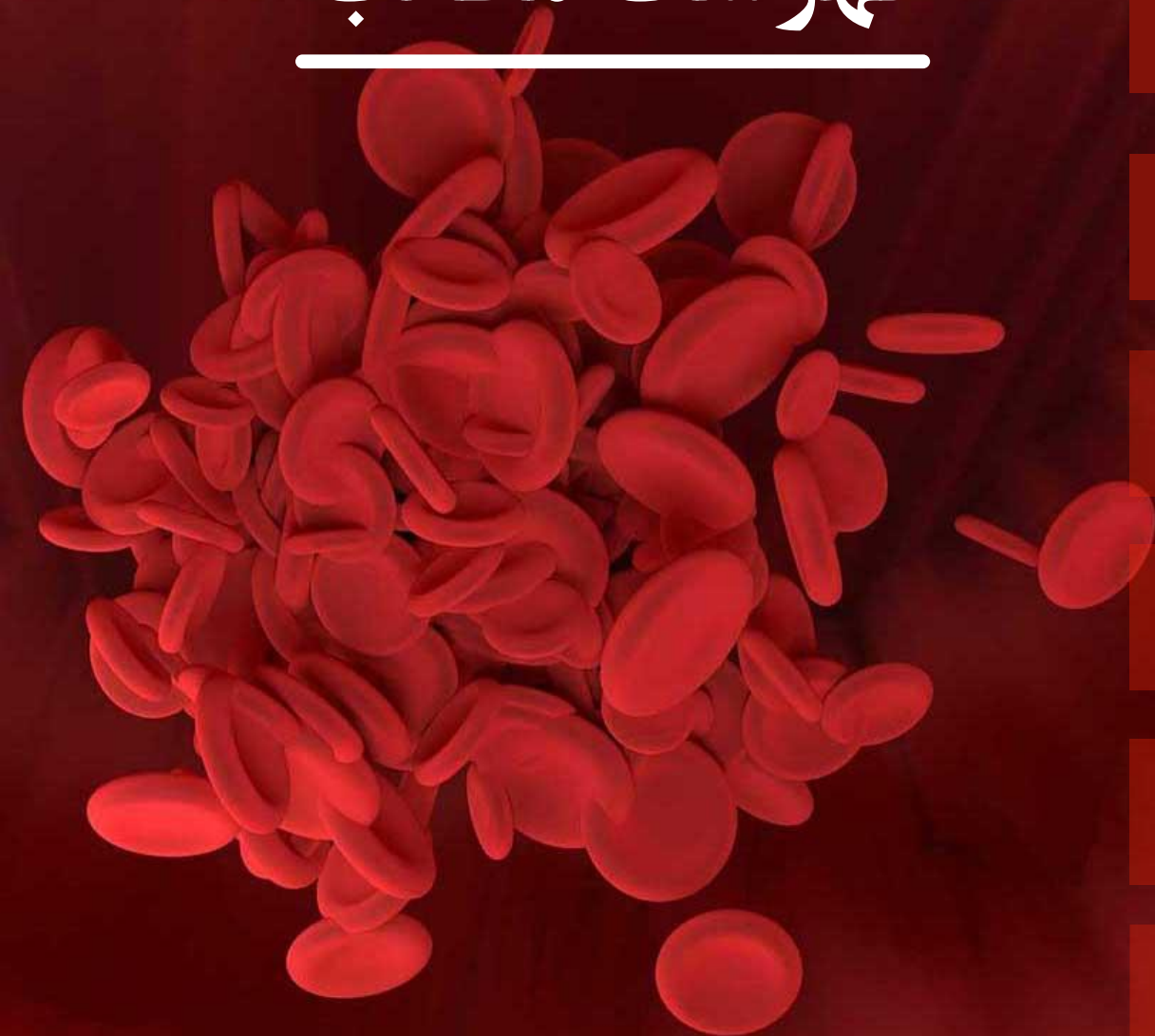
1 جایگزین های خون مبتنی بر پرفلوئوروکربن

2 جایگزین های خون مبتنی بر هموگلوبین

3 جایگزین های خون مبتنی بر هموگلوبین پگیله شده

4 تکنولوژی امروزه و آینده

5 استفاده از حامل های اکسیژن در بالین

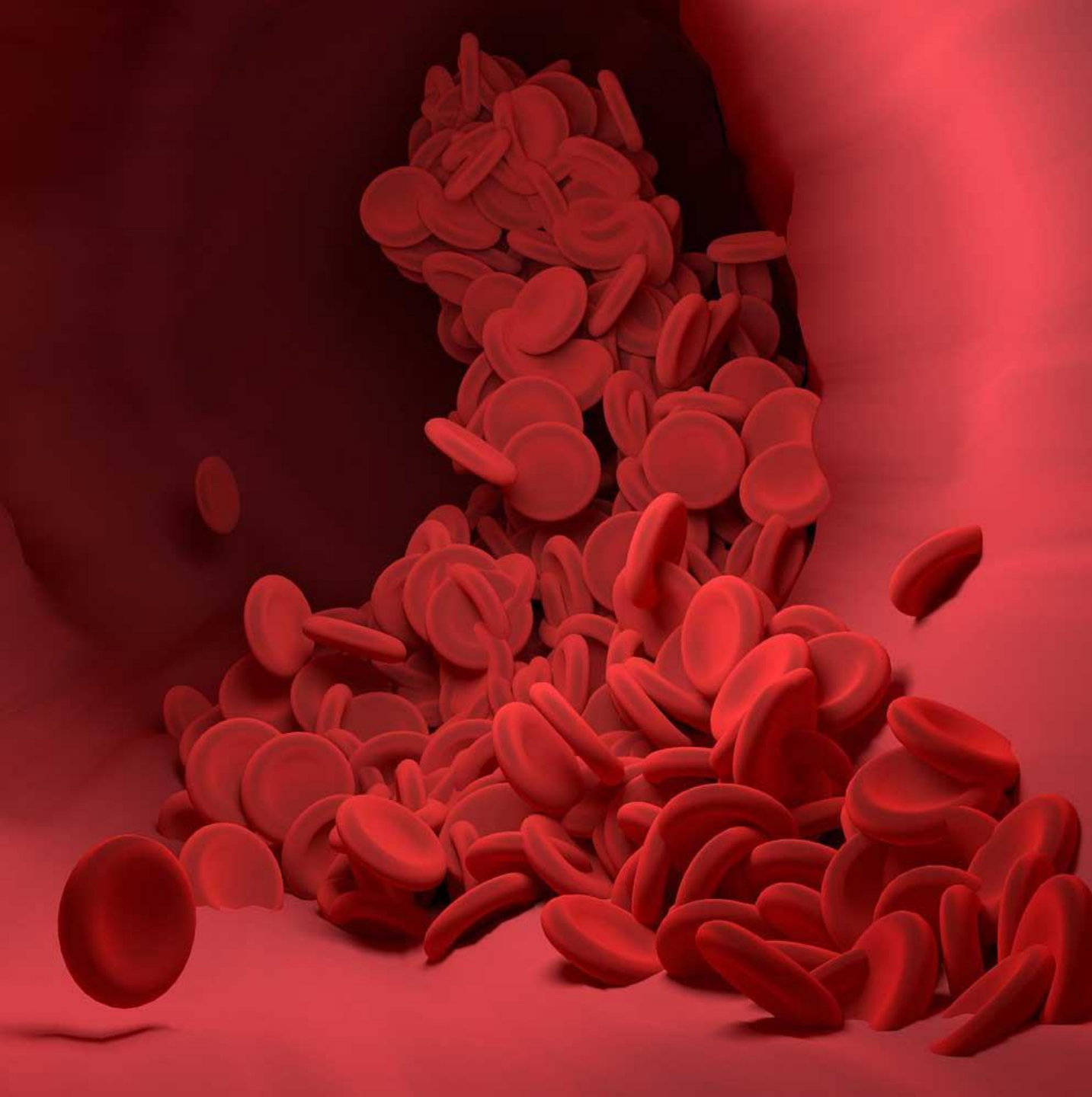


مقدمه

“

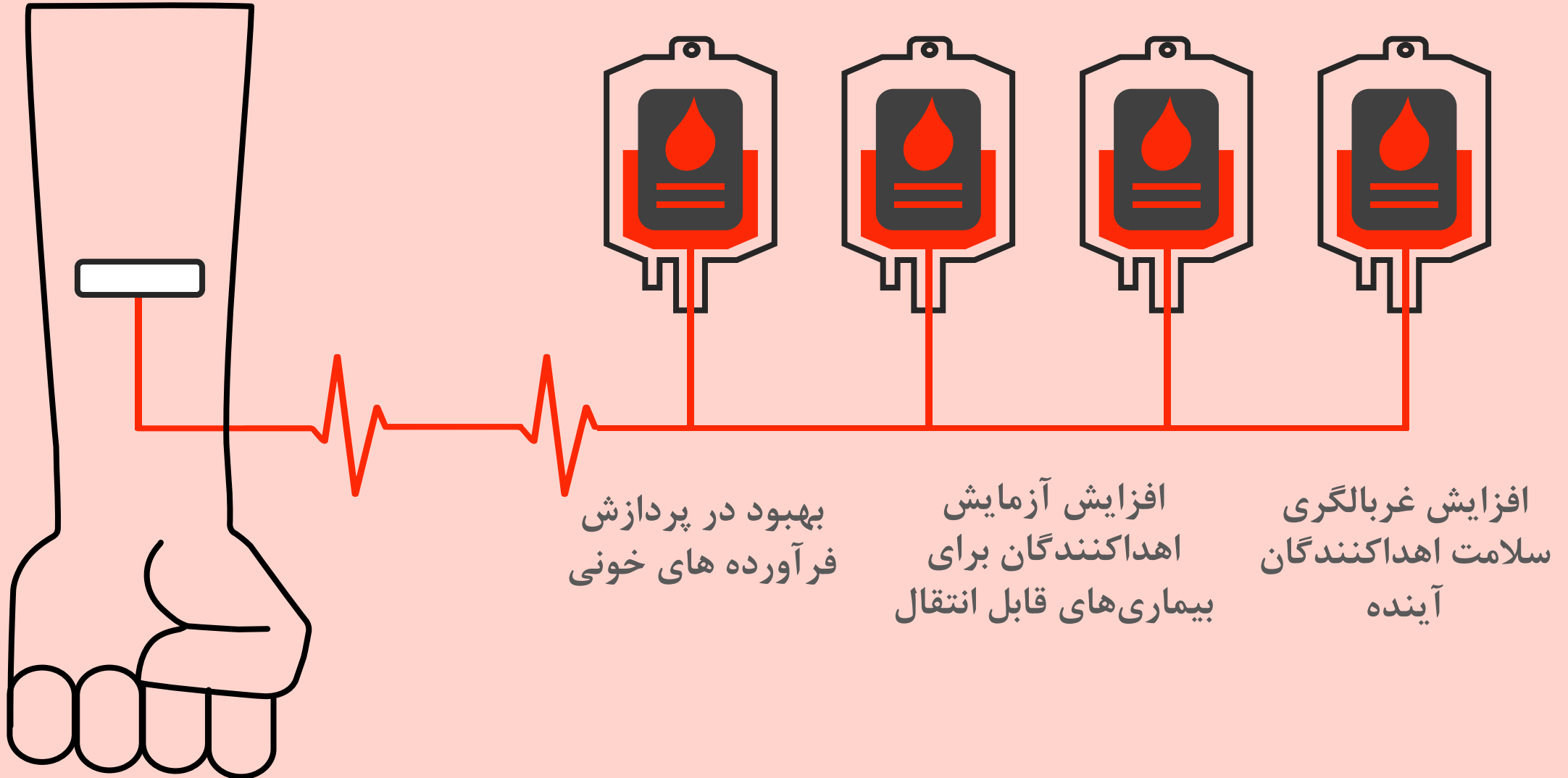
خون، که اغلب معادل مایه حیات است، در تعدادی از عملکردهای فیزیولوژیکی مهم به دلیل اجزای پلاسمایی و سلول‌های متعدد خود درگیر است.

- به طور طبیعی، خون برای تامین اکسیژن و مواد مغذی بافت‌ها و همچنین حذف مواد زائد نقش اساسی دارد.
- عملکرد ایمنی توسط گلبول‌های سفید
- تشکیل و تخریب لخته خون توسط پلاکت و فاکتورهای فیبرینولیز
- انتقال هورمون



اگرچه جستجو برای کشف یک جایگزین ایمن و مؤثر خون، که معمولاً به عنوان "خون مصنوعی" یا به اصطلاح علمی تر "عامل اکسیژن درمانی" نامیده می شود برای چندین دهه ادامه داشته است، اما موفقیت واقعی هنوز محقق نشده است. امروزه انتقال خون هنوز یکی از رایج ترین روش هایی است که در بیماران بستری در بیمارستان انجام می شود

ایمنی فرآورده‌های خونی



خطرات انتقال خون



انتقال باکتری
آناپلاسموز
گرانولوسیتی
انسانی

آسیب حاد
ریوی مرتبط با
انتقال خون
(TRALI)

انتقال بیماری پریون

انتقال مالاریا

اضافه بار آهن



چالش های انتقال خون

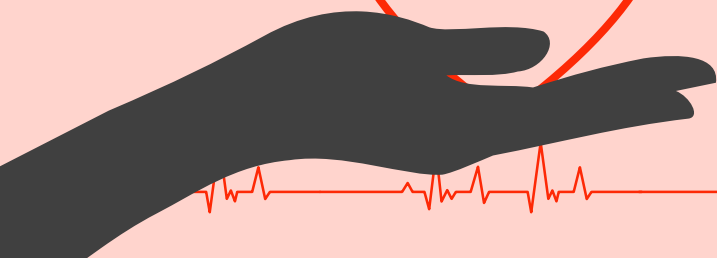


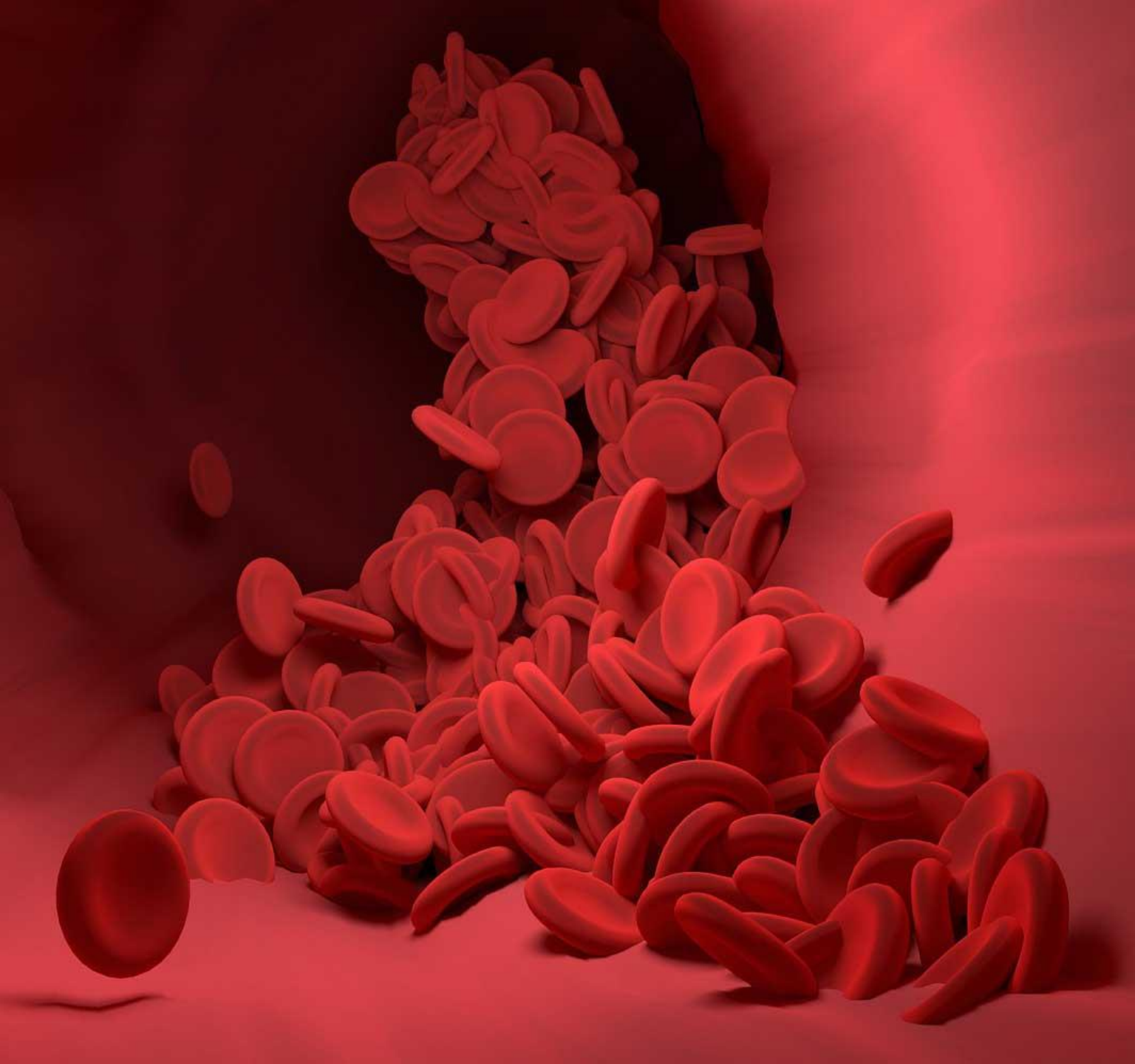
بیمارانی که به شدت
واکسینه شده‌اند

کمبود خون فصلی

اعتقادات مذهبی

گروه خونی نادر مانند
نوع بمبئی





آزمایش‌های بالینی محصولی تجاری که برابر با گلبول‌های قرمز آلوژنیک بدون عوارض جانبی قابل توجهی باشد، به دست نیاورده‌اند.

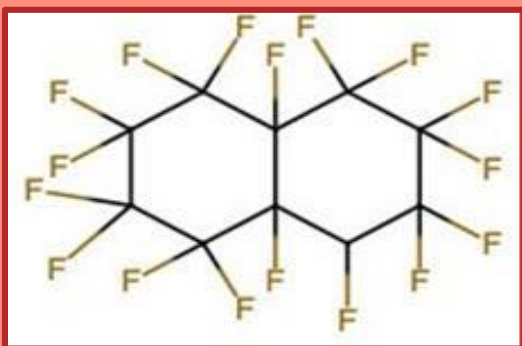
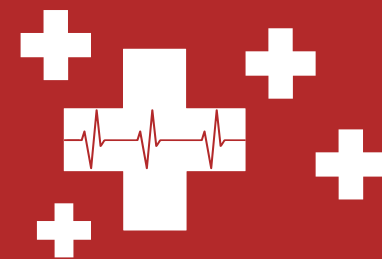
مزایای حامل‌های اکسیژن مصنوعی:

- حذف نیاز به تطبیق متقابل،
- مدت زمان ذخیره سازی طولانی تر
- کاهش یا حذف خطر انتقال پاتوژن.
- حفظ اندام برای جراحی پیوند،
- کم خونی ناشی از سلول داسی شکل،
- اکسیژن رسانی مغز در حین توقف گردش خون

The background of the slide is a microscopic image of numerous red blood cells, which are biconcave discs, densely packed and appearing in various shades of red and pink. The cells are out of focus, creating a bokeh effect.

جایگزین های خون مبتنی بر پرفلوئوروکربن

پرفلوئوروکربن

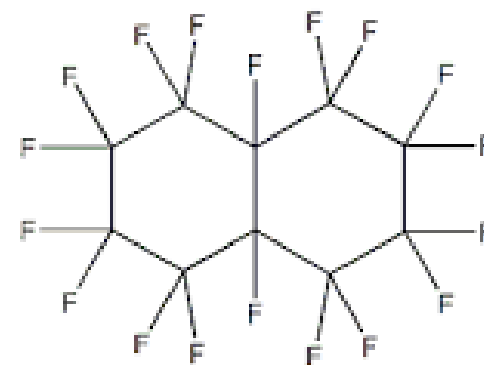
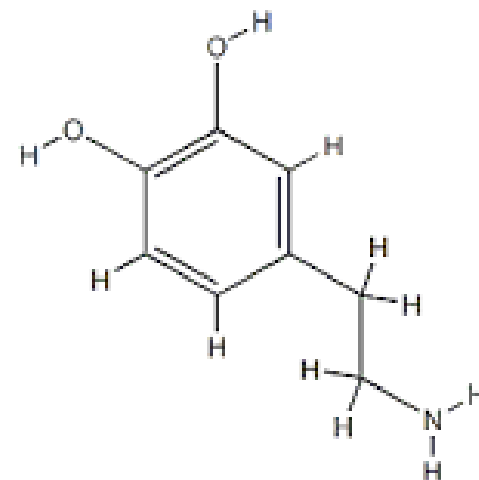


مولکول پرفلوئوروکربن یک مولکول هیدروکربنی است که اتم های هیدروژن با یون های فلوراید جایگزین شده است.

- حلالیت اکسیژن برای پرفلوئوروکربن ها ۲۰ برابر بیشتر از آب
- عدم تاثیر دما بر سرعت جذب و آزادسازی اکسیژن
- پایداری مولکول

فلوسول (Fluosol-DA)

- یک نسبت ۷ به ۳ از پرفلئورودکالین و پرفلوئوروتری پروپیل‌آمین
- یک محلول ۲۰٪ با توانایی حمل ۷.۲٪ حجم ۱۰۰٪ اکسیژن در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد
- قادر به حمل ۳۴ درصد از محتوای اکسیژن خون کامل با سطح هموگلوبین ۱۴ گرم در دسی لیتر
- تاییدیه ی FDA در سال ۱۹۸۹
- دفع بیشتر اکسیژن حمل شده توسط این ماده قبل از رسیدن به عروق
- عوارض خفیف مانند کاهش تعداد پلاکت و تب
- پایداری کوتاه ۸ ساعته
- حذف از بازار در سال ۱۹۹۴ توسط FDA





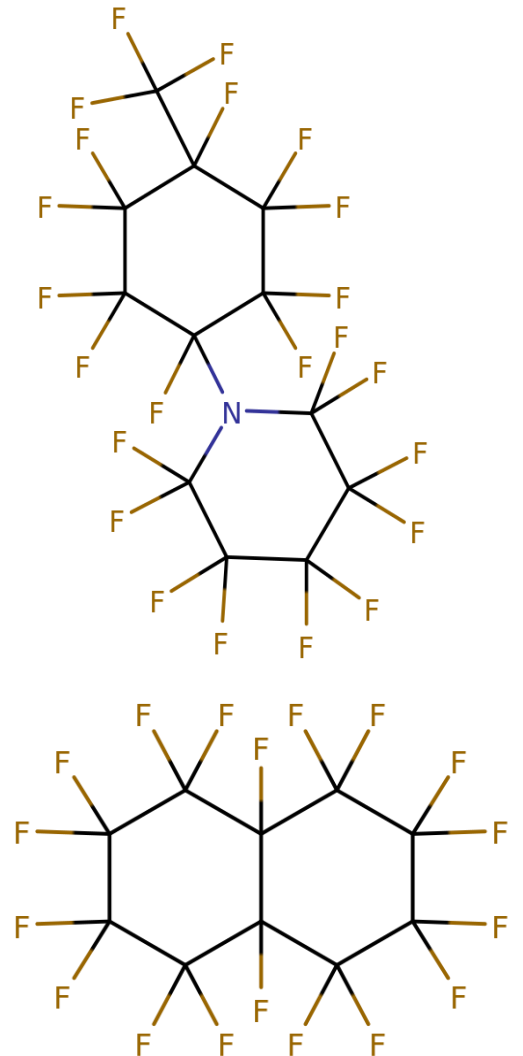
- یک PFC نسل دوم
- متشکل از دو ماده فعال پرفلوئوروآکتیل بروماید و پرفلوبرودک و فسفولیپید زرده تخم مرغ به عنوان امولسیون
- ماندگاری تقریبی ۲۴ ماه در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتیگراد
- بدون عوارض جانبی شدید در دوز بالینی مناسب
- توقف آزمایشات فاز دوم به دلیل افزایش میزان سکنه مغزی
- نیاز به دوز مکمل پس از دریافت آن
- اثرات نامطلوب جدی تری نشان داد که باعث پایان یافتن مطالعات روی آن شد.



- شبیه Oxygent
- ترکیب امولسیون شده با فسفولیپیدهای خالص زرده تخم مرغ متشکل از C10F20 PFC
- در آزمایشات فاز دوم آزمایش شد.
- هیچ اطلاعات منتشر شده ای از این کارآزمایی در دسترس نیست.
- شرکت ادعا کرد که هدف اولیه افزایش فشار جزئی سطح اکسیژن شریانی محقق شده است.

Perftoran

- نام تجاری ویدافور
- در انتظار آزمایشات بالینی
- در سال ۲۰۱۷ به عنوان ویدافور در آمریکای شمالی تغییر نام داد.
- از سال ۱۹۹۶ به طور گسترده در روسیه تجویز شد.
- دارای تاییدیه برای دوره های کوتاه مدت در جمهوری قزاقستان، اوکراین، جمهوری قرقیزستان و مکزیک



پرفلوئوروکربن



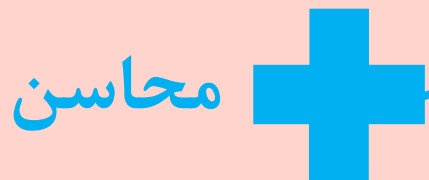
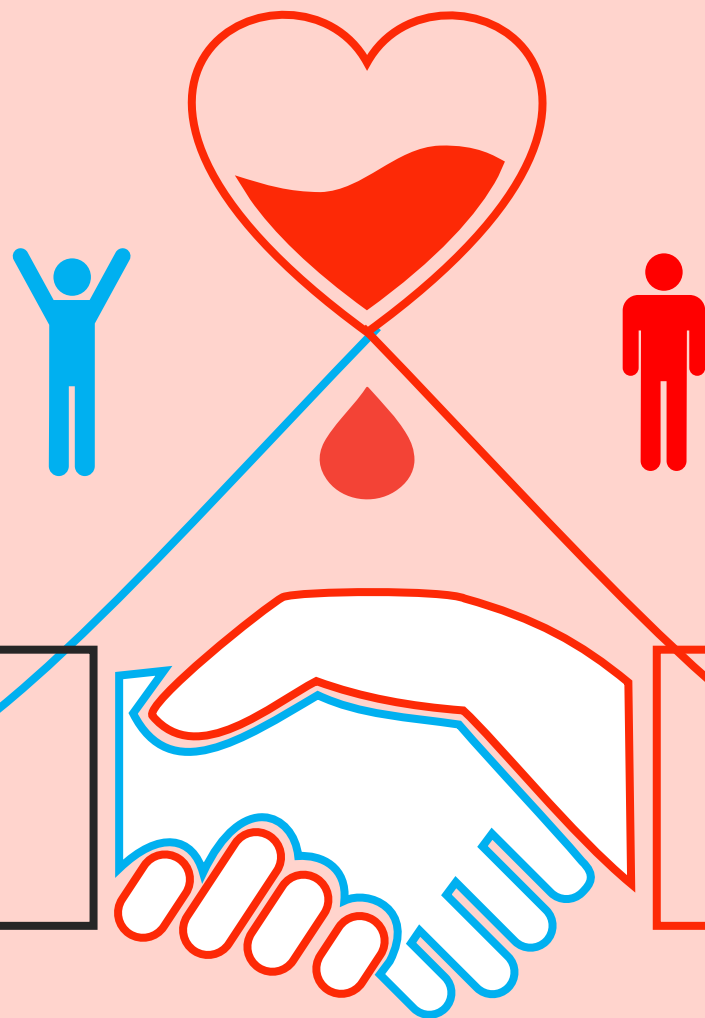
محصولات	سازنده	محل استفاده بالینی	تاییدیه‌ی FDA	جایگاه
Flusol-DA-20	شرکت صلیب سبز (اوزاکا، ژاپن)	ژاپن ایالات متحده	در سال ۱۹۸۹	به دلیل عوارض جانبی با موفقیت محدود متوقف شد.
Oxygent™	شرکت دارویی آلیانس (سان دیگو، کالیفرنیا)	اروپا چین ایالات متحده	فاز II مطالعات آن	به دلیل هزینه‌ها متوقف شد.
Oxycyte™	بین المللی خون مصنوعی (کاستا مسا، کالیفرنیا)	ایالات متحده	فاز IIB مطالعات	به دلیل عدم دسترسی به اطلاعات در آزمایشات فاز دوم متوقف شد.
Perftora	آکادمی علوم روسیه (پوچینو، روسیه)	روسیه مکزیک	اطلاعاتی در دسترس نیست.	با نام تجاری ویدافور در ایالات متحده در حال حاضر در انتظار آزمایشات بالینی است.

پرفلوئوروکربن



- در ایالات متحده پرفلوئوروکربن ها در آسیب های مغزی تروماتیک استفاده می شوند چرا که ممکن است بتوانند اکسیژن رسانی به نواحی آسیب دیده را افزایش دهند.
- جذب و آزادسازی اکسیژن تحت تأثیر دما و محیط قرار نمی گیرد.
- انحلال قوی گازها

- عوارض جانبی
- نیاز به دوز مکمل پس از دریافت
- ماندگاری کوتاه



محاسن

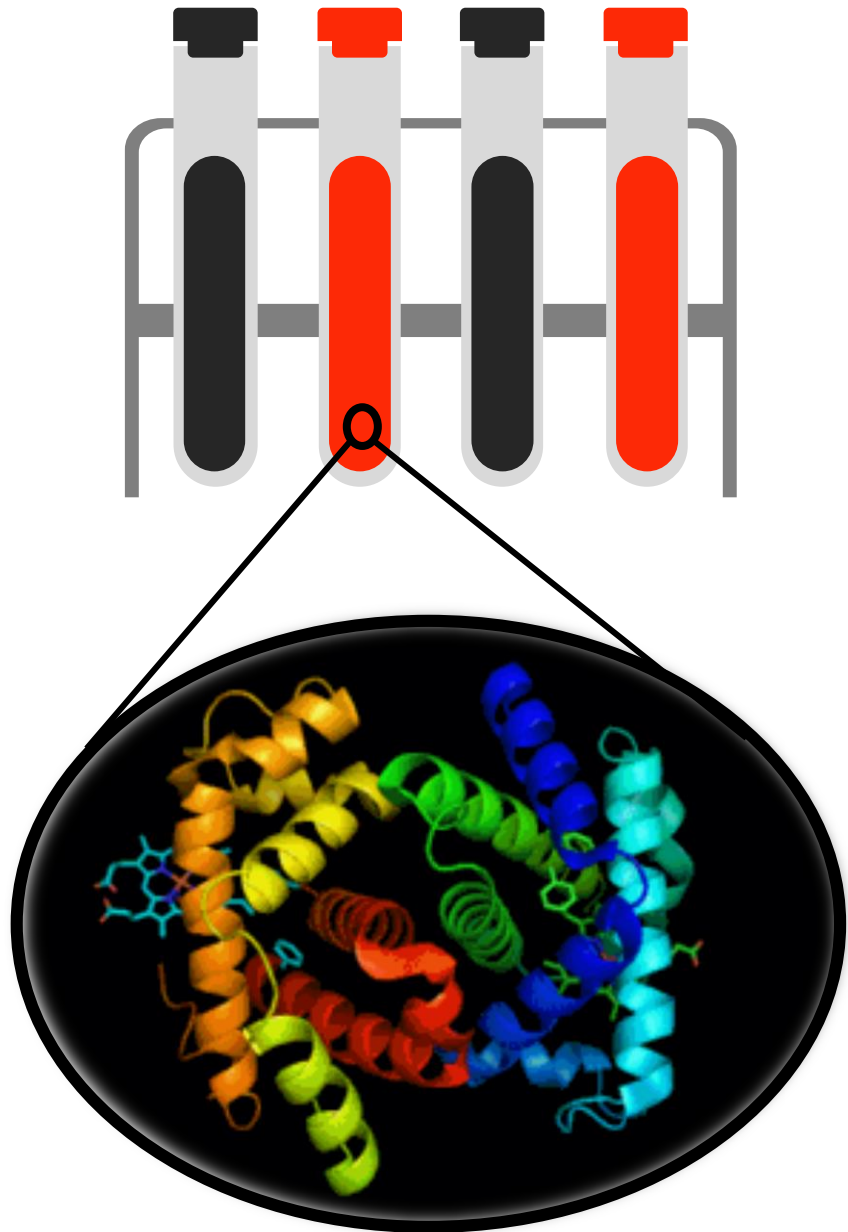
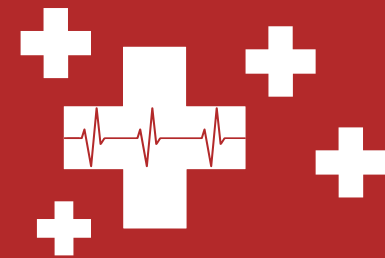


معایب

جایگزین های خونی مبتنی بر هموگلوبین

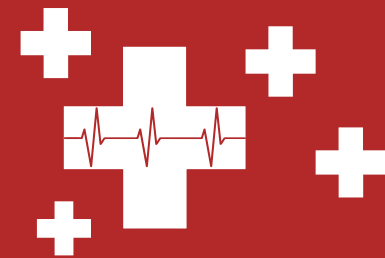


هموگلوبین

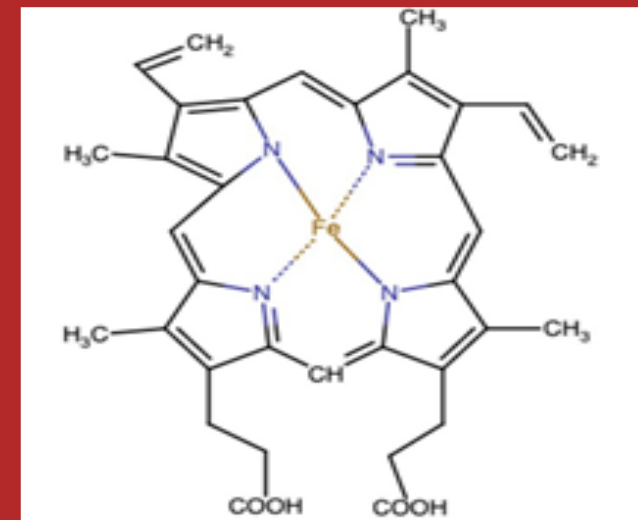
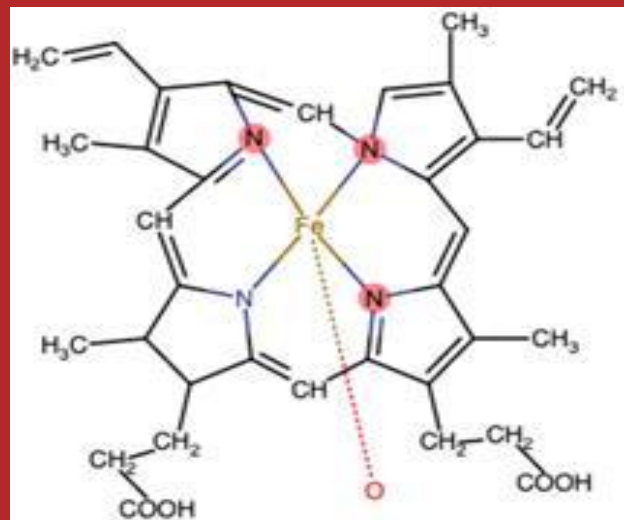
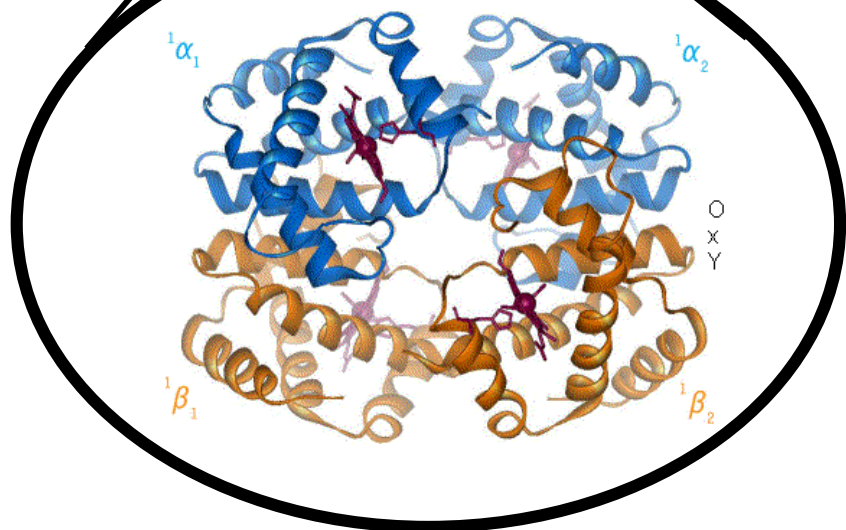


یک پروتئین کروی با ساختار چهارتایی و متشکل از دو زنجیره α و دو زنجیره بتا و چهار گروه هم است که خود از حلقه‌های پرفورین با یک اتم آهن مرکزی تشکیل شده‌اند که می‌تواند به اکسیژن پیوند بخورد.

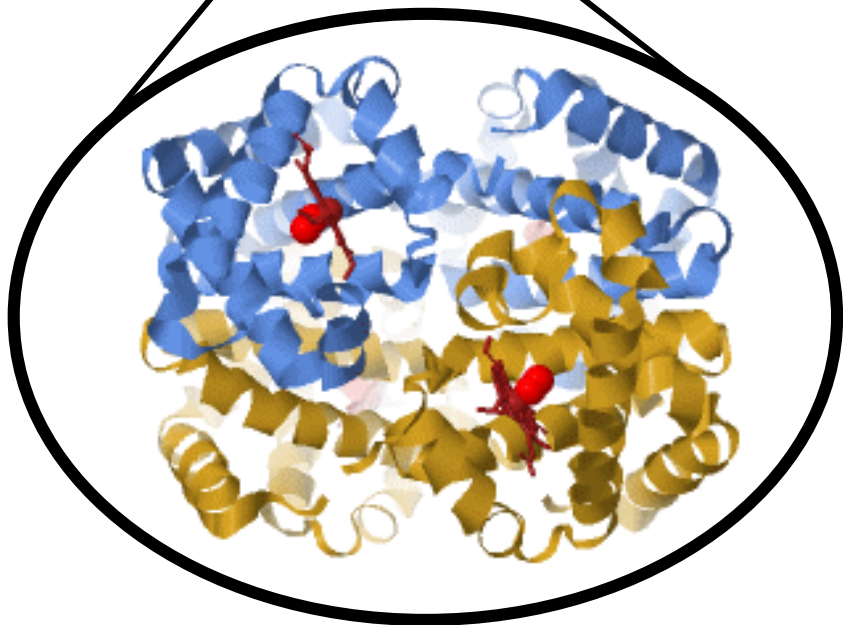
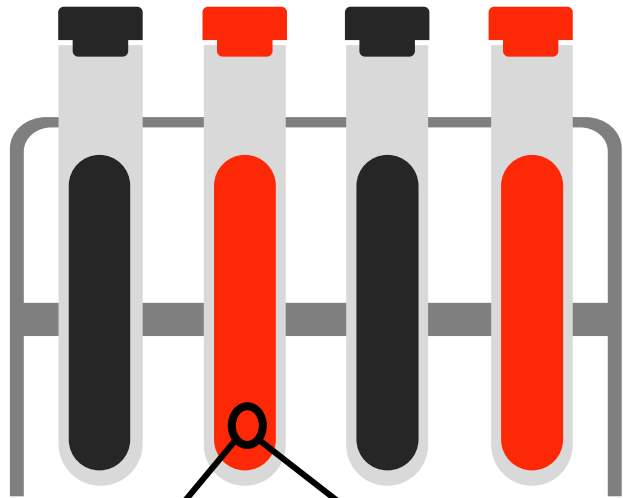
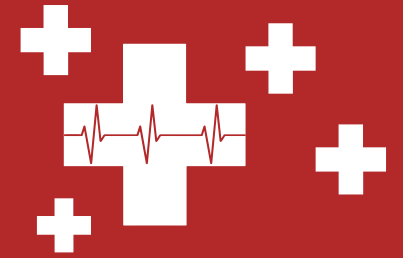
هموگلوبین



پیوند اکسیژن-هم منجر به تغییر ساختاری در مولکول هموگلوبین می شود که به نوبه خود میل هموگلوبین را به مولکول های اکسیژن اضافی افزایش می دهد.



هموگلوبین



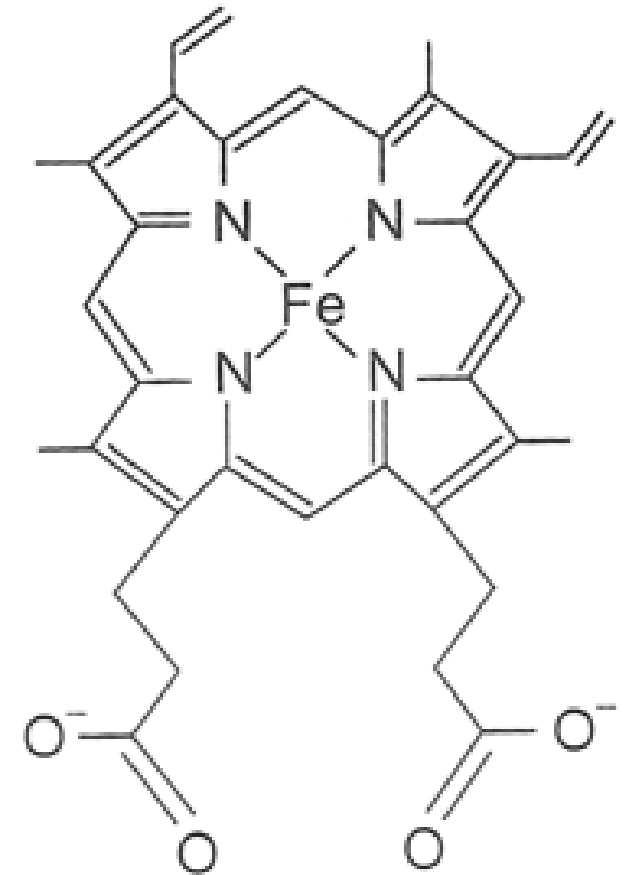
عواملی مانند دما ، pH و ۲،۳-دی فسفوگلیسرات مستقیماً بر اتصال اکسیژن به هموگلوبین تأثیر می گذارند.

هموگلوبین بدون سلول به طور بالقوه می تواند به عنوان یک جایگزین خون استفاده شود زیرا هموگلوبین توانایی خود را برای انتقال اکسیژن حفظ می کند. اما:

- سمیت ناشی از NO برای بافت های اطراف
- ناکارآمدی هموگلوبین بدون سلول به عنوان انتقال دهنده ی اکسیژن در غیاب ۲،۳-DPG

با این حال توسعه یک جایگزین خون HBOC به دلیل تهیه ی آسان، ماندگاری بالا و نیاز نداشتن به تست سازگاری با بدن بسیار سودمند است

هموگلوبین بدون استروما (SFH)



- با لیز گلبول های قرمز پک شده که حاوی هموگلوبین محلول هستند، تهیه شد
- تهیه به دو روش اولترافیلتراسیون یا کریستالیزاسیون
- روش آماده سازی مبتنی بر اولترافیلتراسیون، نسبت به روش کریستالیزاسیون برتر بود
- دارای کمترین عوارض جانبی در *ex vivo*

هموگلوبین-پلی اکسی اتیلن پیریدوکسیله شده (PHPCs)



- افزایش میل ترکیبی اکسیژن از طریق افزودن B6
- افزایش نیمه عمر گردش خون توسط کونژوگه کردن با α -
کربوکسی متیل- ω -کربوکسی متوکسی-پلی اتیلن
- میل ترکیبی اکسیژن به چنین هموگلوبین شبکه‌ای در
مقایسه با گلبول‌های قرمز بومی انسان بیشتر است.
- PolyHeme
- (HBOC-201) Hemopure
- Hemoglobin Oxygen
- HemoLinkTM

برخی محصولات هموگلوبین-پلی اکسی اتیلن پیریدوکسیله شده (PHPCs)



- تا به امروز به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است
- هموگلوبین خالص گاوی پیوند متقابل پلیمریزه شده با گلو تار آلدئید
- P50 تقریباً ۴۰ میلی متر جیوه
- کاهش انتقال خون در ۴۳ درصد افراد پس از دریافت آن
- دارای عوارض خفیف مانند افزایش اندک فشار خون، تب، افزایش آنزیم های کبدی، زردی، عوارض گوارشی و افزایش سطح ممتوگلوبین
- عدم تحمل دوز مناسب از این حامل در برخی افراد

PolyHeme

- از سال ۲۰۰۱ توسط شورای دارویی آفریقای جنوبی برای درمان کم خونی تایید شده است.
- این محصول در ایالات متحده با تایید FDA برای بیماران واجد شرایط (مانند شاهدان یهوه) در دسترس است.

برخی محصولات
هموگلوبین-پلی اکسی
اتیلن پیریدوکسیله شده
(PHPCs)



OxyGlobin

- محصول دامپزشکی
- از نظر ساختاری مشابه Hemopure
- تاییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای کم خونی
سگ ها در سال ۱۹۹۷
- تاییدیه اتحادیه اروپا در سال ۱۹۹۸
- دارای عوارض جانبی نامطلوب گربه های مبتلا به بیماری
قلبی
- همچنان محصول تایید شده در استفاده بالینی دامپزشکی

برخی محصولات
هموگلوبین- پلی اکسی
اتیلن پیریدوکسیله شده
(PHPCs)



محصولات جایگزین های خونی نسل سوم بر مبنای هموگلوبین



- هموگلوبینی که بین زنجیره های α با بیس (دیبروموزالیسیل) فومارات (DBBF) یا $\alpha\alpha$ -هموگلوبین پیوند خورده
- HemAssist یک هموگلوبین متقابل دیاسپرین (DCLHB)
- هموژن تر در آزمایشات سم شناسی و فیزیولوژیکی
- میل ترکیبی اکسیژن آن ها مشابه خون
- ماندگاری تا یک سال در دمای 20°C - درجه سانتی گراد
- افزایش مرگ و میر در آزمایشات بالینی فاز III
- توقف تولید در سال ۱۹۹۸

محصولات جایگزین های خونی نسل سوم بر مبنای هموگلوبین



Hemolink™

- یک هموگلوبین متقابل بین مولکولی نسبتاً جدیدتر با قند فعال، ترکیب O-raffinose
- P50 ۳۰ تا ۴۰ میلی متر جیوه
- انجام کارآزمایی های بالینی فاز I و فاز II در بیماران تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر انتخابی (CABG)
- عدم دسترسی به داده آزمایشی فاز III

محصولات جایگزین های خونی نسل سوم بر مبنای هموگلوبین



محصولات جدید دیگر:

- Optro
- PolyHeme
- Hemospan
- Somatogen
- Hemosol
- همگی مورد آزمایش قرار گرفتند اما در نهایت رها شدند.

جایگزین های خونی مبتنی بر هموگلوبین

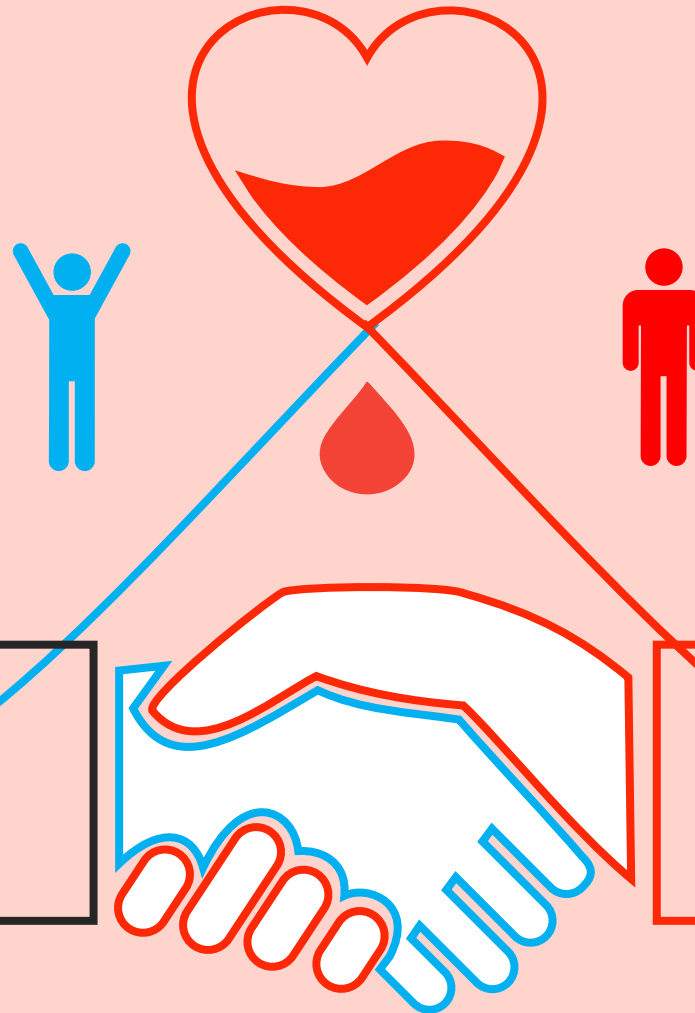


محصولات	سازنده	محل استفاده بالینی	تاییدیه ی FDA	جایگاه
PolyHeme	آزمایشگاه های نورثفیلد (ایوانستون، IL)	ایالات متحده	- فاز III مطالعات بالینی	تایید شده در آفریقای جنوبی؛ در حال حاضر آزمایشات فاز دوم به دلیل مسائل ایمنی متوقف شده است
Hemopure	هموگلوبین اکسیژن درمانی LLC (سودرتون، PA)	ایالات متحده اروپا	- از طریق برنامه دسترسی گسترده FDA در دسترس است.	برنامه دسترسی گسترده FDA اجازه می دهد تا محصول برای واجد شرایط بودن بیماران مبتلا به کم خونی شدید و یا خطر تهدید کننده زندگی پس از اتمام تمام گزینه های دیگر استفاده شود.
HemAssist	شرکت بین المللی باکستر (IL, Deerfield)	ایالات متحده	- فاز III مطالعات	کارآزمایی های فاز III به دلیل کارایی پایین و سابقه ایمنی متوقف شدند.
Hemolink	Hemosol Inc. (تورنتو، کانادا)	شمال آمریکا	فاز II مطالعات	کارآزمایی ها در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل و در جراحی قلب ادامه دارد.

جایگزین های خونی مبتنی بر هموگلوبین



- خواص بیوفیزیکی و بیوشیمیایی مشابه خون
- عدم نیاز به تست حساسیت سنجی بدن



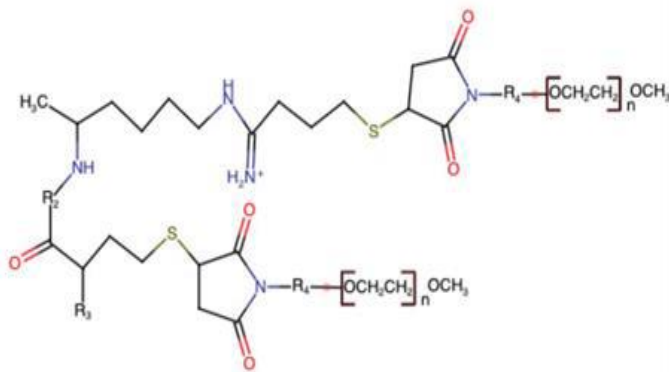
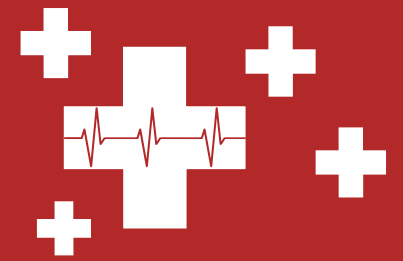
- انقباض عروقی مسبب هیپواکسیژناسیون بافتی
- فشار خون سیستمیک و پرفشاری خون ریوی
- فاقد سیستم مهار رادیکال های آزاد قابل توجه
- تولید رادیکال های آزاد سمی
- ایجاد واکنش های استرس اکسیداتیو در پلاسما
- امکان عبور از سد خونی مغزی

محاسن +

معایب +

هموگلوبین پگیله شده

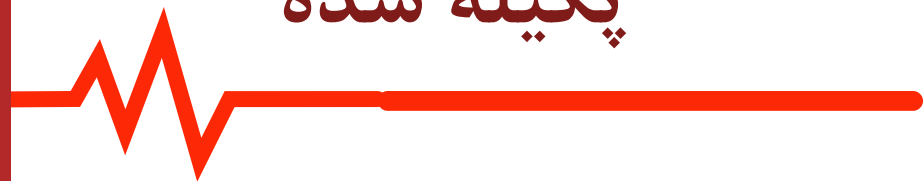
هموگلوبین پگیلاسیون



پگیلاسیون (به عنوان مثال، افزودن پلی اتیلن گلیکول) هموگلوبین مشتق شده از منابع انسانی یا گاوی است که با مالیمید یا کربوکسیله اصلاح می شود

- حداقل اثرات وازواکتیو
- افزایش میل اکسیژن (کاهش P50)
- حداقل مهار NO
- افزایش اندازه مولکولی
- همگنی شیمیایی

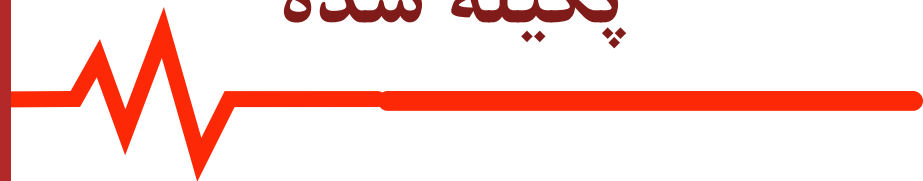
محصولات هموگلوبین پگیله شده



هموسپین

- به عنوان MP4 نیز شناخته می شود
- هموگلوبین انسانی با کونژوگاسیون سطحی PEG فعال شده با مالیمید به گروه های تیول سطحی
- وزن مولکولی آن ۹۵ کیلو دالتون
- فشار اسمزی بالاتر و ویزکوزیته پایین تر از خون
- P50 ۶ میلی متر جیوه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد
- مطالعه فاز دوم در ایالات متحده و مطالعات فاز سوم در اروپا انجام شد.
- نداشتن معایب گروه قبل

محصولات هموگلوبین پگیله شده



Sanguinate

- هموگلوبین اصلاح شده با منبع گاوی پلیمریزه و کربوکسیله
- شامل مونوکسید کربن پگیله شده (PEG-COHb) با حالت‌های فعال
- عدم داشتن عوارض جانبی اتساع عروقی و التهابی
- P50 میلی متر جیوه
- اندازه کوچک
- اکسیژن رسانی انبوه
- پذیرش FDA در وضعیت دارویی نادر برای بیماری سلول داسی

هموگلوبین پگیله شده

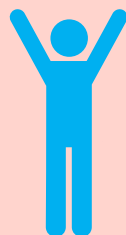


محصولات	سازنده	محل استفاده بالینی	تاییدیه‌ی FDA	جایگاه
Hemospin	سنگارت (San Diego, CA)	ایالات متحده اروپا	– فاز III مطالعات بالینی در سوئد و فاز II در ایالات متحده	آخرین کارآزمایی بالینی مستند در مرحله دوم در استرالیا و برزیل در سال ۲۰۱۳. از سال ۲۰۱۹ مورد استفاده بالینی نیست.
Sanguinate	پرولانگ فارماکاتیکالس () South Plainfield, (NJ	ایالات متحده	داروی نادر طبق تشخیص FDA	در بیماران مبتلا به بحران انسداد عروق داسی شکل استفاده می شود.

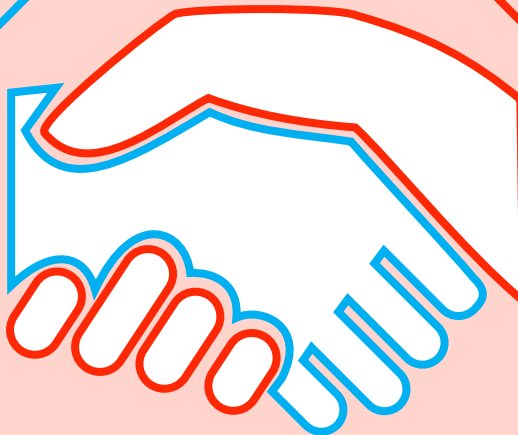
هموگلوبین پگیله شده



- نیمه عمر طولانی تر
- درجات کمتری از انقباض عروق و سایر اثرات نامطلوب استرومای تزریقی



محاسن



معایب

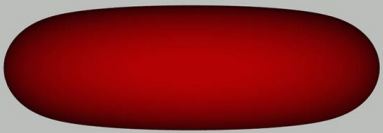


تکنولوژی امروزه و آینده



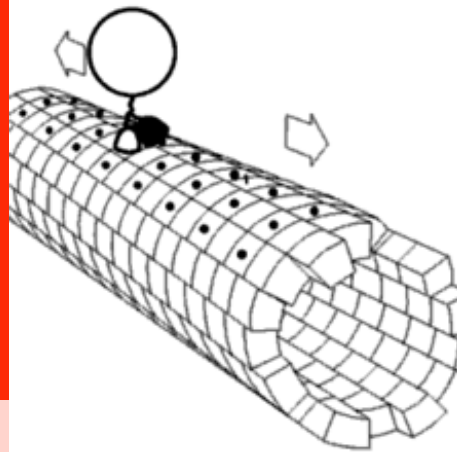
عنوان را وارد کنید

RBCs have biconcave shape



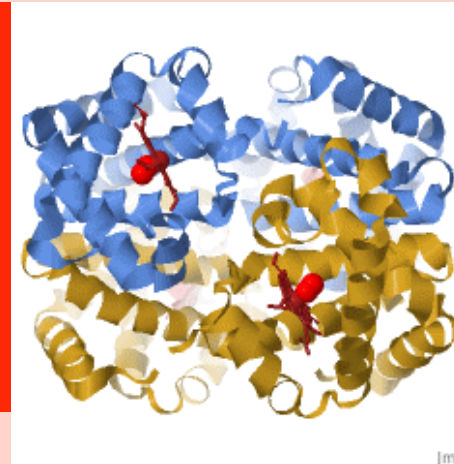
مبتنی بر اریترین

استفاده از فناوری های
سلول های بنیادی



بیونانو تکنولوژی

نانو ذرات بارگذاری
شده با هموگلوبین



مبتنی بر پروتئین

بر اساس اصلاحات
پروتئین هموگلوبین برای
تغییر حالت اکسیداسیون
و کاهش آن

حامل های
اکسیژن

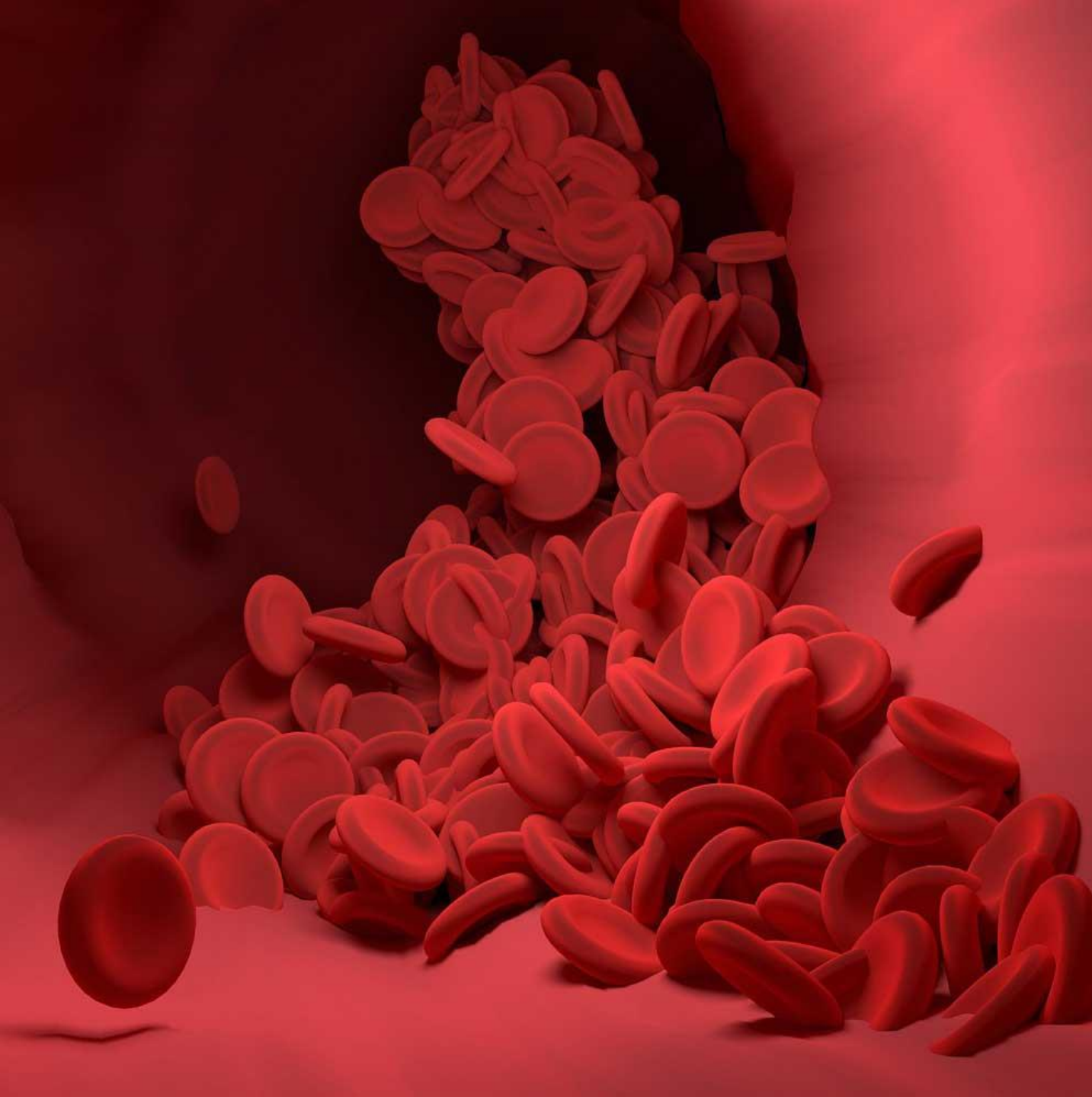


- یک نانوذره جدید
- پلیمر مصنوعی مبتنی بر هموگلوبین
- هنوز در آزمایش بالینی است
- توانایی حس تغییرات pH از طریق خواص پوسته‌اش
- در مکان‌هایی که pH بالا است، اکسیژن را جذب و زمانی که pH پایین است، آزاد می‌کند

همیت‌رین



- پروتئین انتقال اکسیژن در بی مهرگان دریایی
- . در کشت، همیت‌رین اثر تکثیری بر لنفوسیت های انسانی دارد
- مشتقات شیمیایی آن نسبت به هموگلوبین بومی سمیت کمتری دارند
- ارزش مطالعه بیشتر به عنوان حامل اکسیژن دارد.



یک منبع هیجان انگیز آینده نگر برای
تولید گلبول های قرمز خون انسان
استفاده از فناوری های سلول های
بنیادی است که می توان رشد و نمو
گلبول های قرمز انسانی را تقلید کرد.

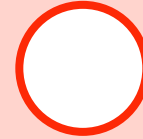
اگرچه صنعتی شدن فناوری سلول
های بنیادی در شرایط قانونی و سیاسی
فعلی امکان پذیر نیست.

محصولات در حال توسعه



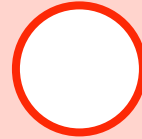
اریترומר

یکی از امیدوارکننده ترین OTA های جدید



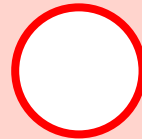
Hemo2Life

عصاره هموگلوبین کرم دریایی لوگو



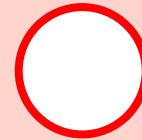
OxyVita

یک هموگلوبین گاوی بدون استروما



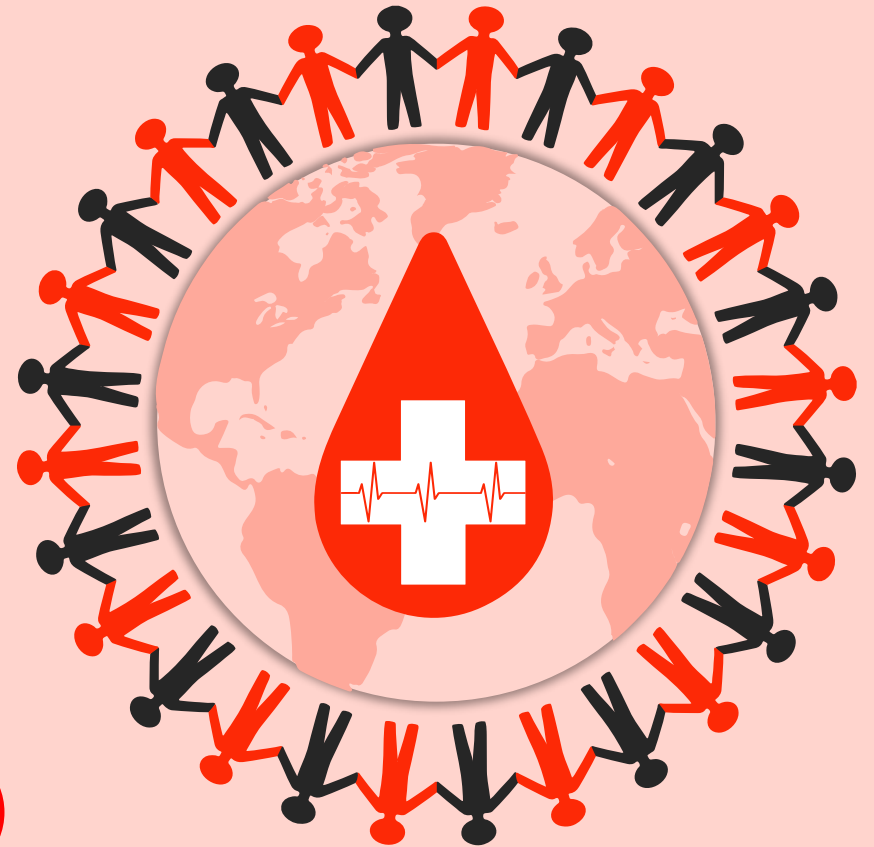
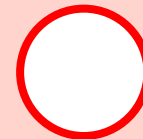
HbVesicles

یک هموگلوبین انسانی محصور شده با لیپوزومی



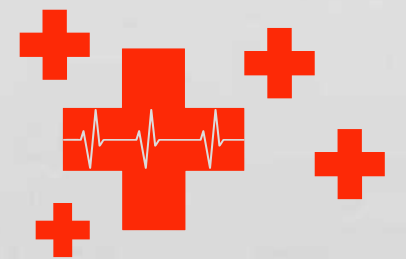
HemoAct

یک هموگلوبین انسانی



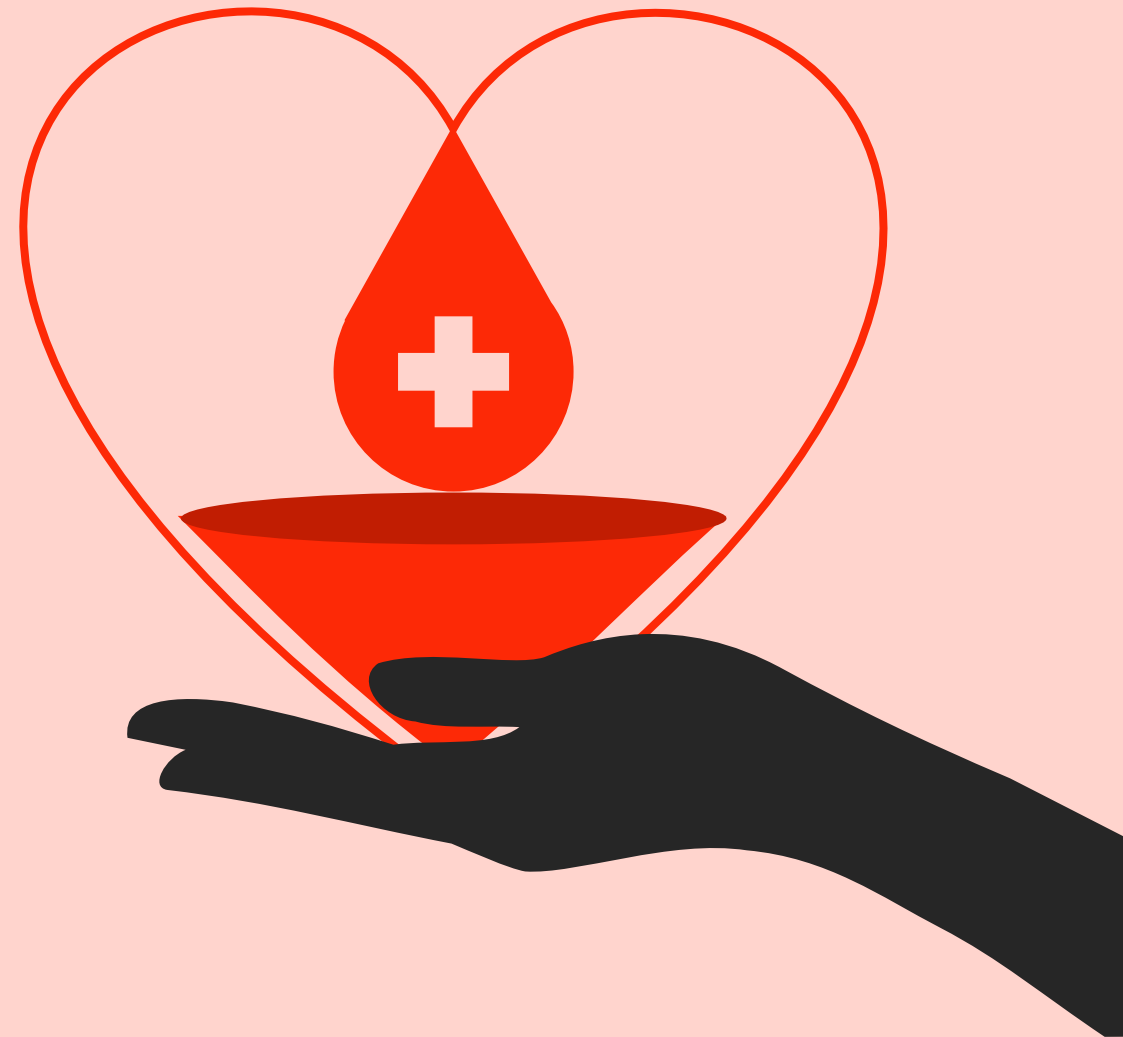


استفاده از حامل های اکسیژن در بالین



سازمان غذا و دارو "دسترسی گسترده" را به عنوان استفاده از یک محصول پزشکی تحقیقاتی خارج از یک کارآزمایی بالینی تعریف می کند.

با تصویب قانون "حق امتحان" در ایالات متحده در سال ۲۰۱۸، علاوه بر مکانیسم های متعدد سازمان غذا و دارو برای مواردی که خون در دسترس نیست یا گزینه ای نیست، استفاده از برخی از این محصولات مجاز است.



نتیجه گیری

علیرغم دهه‌ها تحقیق به دنبال جایگزینی برای خون
آلوژنیک، هنوز جایگزین مناسبی یافت نشده و انتقال
اریتروسیت‌ها استاندارد برای افزایش اکسیژن رسانی
به بیماران کم خون بوده و باقی می‌ماند. با این حال
استفاده از محصولات حامل های اکسیژن برای مواقعی
که نمی توان از انتقال خون استفاده کرد، مورد تایید
سازمان FDA است.





با سپاس
از توجه شما!