

# **Sangre artificial**

Prof. Vicente Vicente García. Catedrático de Hematología. Universidad de Murcia.

Uno de los soportes del desarrollo del sistema sanitario es sin duda la disponibilidad de recursos de hemoterapia. La sangre y sus derivados son elementos fundamentales para abordar procedimientos quirúrgicos, dar soporte a tratamientos hematológicos y oncológicos, trasplantes de órganos y tejidos, etc. Ello explica que haya más de 80 millones de donaciones de sangre cada año en el mundo. Al esfuerzo de conseguir las donaciones de sangre hay que sumar el trabajo para ratificar su seguridad pues no hay que olvidar que la sangre puede ser vehículo de transmisión de enfermedades víricas, como las hepatitis B, C, VIH y de otros agentes infecciosos que tiene que ser descartados en los estudios tras su obtención. Por otra parte, los productos sanguíneos tienen caducidad y su almacenamiento es por tiempo limitado. Igualmente la transfusión requiere el estudio de compatibilidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor. Finalmente no hay que olvidar que la transfusión sanguínea puede dar lugar a reacciones adversas de diferente consideración.

En las últimas décadas se ha ido incrementando el interés por disponer de productos que ejerzan la misma función de la sangre, pero sin los inconvenientes que hemos indicado. Se han seguido diferentes estrategias para conseguirlo que vemos a continuación.

La transfusión de sangre de glóbulos rojos tiene como objetivo principal la oxigenación tisular. El elemento que hace este cometido es el glóbulo rojo o hematíe, que tiene una forma discoide, lo que le confiere flexibilidad y deformabilidad, con un rico contenido en hemoglobina (Hb), proteína responsable del transporte y del intercambio del oxígeno por el dióxido de carbono en los tejidos. La flexibilidad del hematíe le permite acceder a lugares lejanos y estrechos de la microcirculación.

Se han seguido varias estrategias para remplazar la función oxigenadora que realizan los hematíes. Tres son los principales caminos estudiados; producción sintética de transportadores de oxígeno, purificación y uso de concentrados de Hb y más recientemente la generación de células rojas provenientes de células madre pluripotentes.

## **Producción sintética de transportadores de oxígeno**

Los Perfluorocarbonos (PFC) son moléculas inertes que tienen un tamaño de unas 100 veces menor que el hematíe y son capaces de transportar oxígeno y dióxido de carbono pero sin ligarse a ellos. Esta propiedades les permite transportar el oxígeno, si bien las condiciones y capacidad de transporte varía con diferentes situaciones, lo que limita su utilidad. Los PFC son retirados de la circulación por el sistema retículoendotelial y se acumulan ejerciendo un efecto tóxico. Además la infusión de PFC ocasiona reducción transitoria de plaquetas y se han observado complicaciones

neurológicas frecuentes en pacientes sometidos a cirugía cardíaca donde se administró este producto.

### **Concentrados de hemoglobina**

Para conseguir estos preparados se han utilizado fuentes diferentes. En primer lugar se intentó con Hb obtenida de unidades de sangre caducada, y también de sangre bovina. Tras la destrucción de los hematíes la Hb se purificó por procedimientos fisicoquímicos y posteriormente se buscó su estabilización con modificaciones moleculares y reconstitución en un medio artificial. Como es bien conocido la Hb (Figura 1) consta de dos pares de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  formando un tetrámero, ligan hierro y dan lugar a una estructura conocida como grupo Heme, capaz de unir y transportar el oxígeno. La desestabilización de ese complejo impide el objetivo principal de la Hb. La estabilización de la Hb purificada se puede conseguir con diferentes procedimientos; induciendo la formación de tetrámeros estables, con polimerización con glutaraldeído, conjugación con polietilenglicol, o con la encapsulación en vesículas de fosfolípidos. El problema que no se ha podido superar hasta ahora es la presencia de efectos adversos importantes tras la administración de estos productos, como es la insuficiencia renal, el incremento por la afinidad de oxígeno de las nuevas moléculas que dificulta su suelta a los tejidos. Algunas de las modificaciones realizadas en la Hb acortan su vida media en la circulación, incrementan la viscosidad sanguínea y facilitan su interacción con moléculas de óxido nítrico, sustancia que es fundamental en la contractilidad vascular. Todos esos problemas, impiden actualmente el uso clínico de los concentrados de Hb.

Un paso adelante ha sido el intento de conseguir Hb por tecnología recombinante, sin embargo la dificultad para conseguir un ensamblaje estable de cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  obtenidas, y especialmente el alto coste para una producción eficiente hacen que esta vía siga siendo una quimera difícil de alcanzar.

### **Generación de glóbulos rojos de células madre pluripotentes.**

Hace unos años se consiguió un notabilísimo avance al hacer que células adultas del organismo se pudieran reprogramar y que readquirieran su capacidad de células madre pluripotenciales. Esas células posteriormente con la estimulación adecuada se les orientaría a producir un tipo celular específico. Este procedimiento fue conocido como Células Madre Pluripotentes inducidas (iPSCs). En el caso de pacientes con necesidades crónicas de transfusiones una buena oportunidad la podría ofrecer la producción de glóbulos rojos derivados de iPSCs de fibroblastos del propio paciente. La producción y administración de su propia sangre generada con iPSCs evitaría los problemas inherentes a la transfusión convencional. Todavía estamos lejos de que esta posibilidad esté al alcance clínico, pero indudablemente se han abierto puertas de un indudable interés.

## **Conclusiones**

Disponer de preparados que ejerzan función oxigenadora sería de una enorme utilidad pues facilitaría el abastecimiento de sangre, simplificaría el procedimiento de almacenamiento y se evitaría la caducidad y sobretodo se conseguiría una máxima seguridad evitando la potencial transmisión de enfermedades infecciosas.

Desgraciadamente, pese a los numerosos intentos realizados este objetivo no se ha conseguido, pues los productos conseguidos vienen acompañados de efectos tóxicos adversos importantes. La nueva era de las iPSCs han generado enormes expectativas, no solamente para la producción de glóbulos rojos sino también para plaquetas. Aunque se vislumbra con certidumbre el conseguir los nuevos productos, también parece que se necesita tiempo para que su disponibilidad a gran escala sea una realidad.