Copyright © Athens Medical Society
www.mednet.gr/archives
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ
SPECIAL ARTICLE

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2027, 44(1):133–140
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2027, 44(1):133–140

Τεχνητό αίμα
Νέα δεδομένα, προκλήσεις και προβληματισμοί

Δ. Δημητριάδη

Τμήμα Αιμοδοσίας, Νοσοκομειακή Μονάδα «Αμαλία Φλέμιγκ», Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ», Αθήνα

Artificial blood: New data, challenges and concerns

Abstract at the end of the article

Το αίμα είναι το υγρό της ζωής. Παγκοσμίως, η ζήτηση αίματος είναι όλο και μεγαλύτερη, καθώς το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού συνεχώς αυξάνεται, τα τροχαία είναι περισσότερα χρόνο με το χρόνο, αλλά και η εξέλιξη της Ιατρικής με την εφαρμογή ολοένα και περισσότερων σύγχρονων χειρουργικών επεμβάσεων δημιουργεί διαρκώς νέες ανάγκες. Περαιτέρω, η παγκόσμια πανδημία από τον κορωνοϊό (COVID-19), καθώς και οι πρόσφατοι πόλεμοι, απέδειξαν πόσο ευάλωτα καθίστανται παγκοσμίως τα συστήματα υγείας και πόσο δύσκολη είναι η διασφάλιση της επάρκειας του αίματος. Στον αντίποδα όλων αυτών των αναγκών, η μόνη πηγή αίματος είναι ο άνθρωπος. Καθίσταται, λοιπόν, επιτακτική η ανάγκη για την ανάπτυξη εναλλακτικών παραγόντων που να μπορούν να αντικαταστήσουν το αίμα με τρόπο αξιόπιστο και ασφαλή. Τη δεκαετία του 1980 έκαναν την εμφάνισή τους οι τεχνητοί φορείς οξυγόνου (artificial oxygen carriers, AOCs). Οι AOCs διακρίνονται σε φορείς οξυγόνου με βάση τους υπερφθοράνθρακες (perfluorocarbons, PFCs) και με βάση την αιμοσφαιρίνη (hemoglobin based oxygen carriers, HBOC). Ωστόσο, αν και έχουν γίνει πολλές προσπάθειες από τότε και πολλά προϊόντα έχουν φθάσει σε κλινικές δοκιμές φάσης 3, προς το παρόν δεν υπάρχει κάποιο προϊόν εγκεκριμένο από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (FDA).

Λέξεις ευρετηρίου

PFC
Τεχνητό αίμα
Τεχνητοί φορείς οξυγόνου (AOCs)
HBOC

Υποβλήθηκε 27.12.2025
Εγκρίθηκε 10.1.2026

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αίμα είναι απαραίτητο για τη ζωή και αναντικατάστατο μέσο θεραπείας. Είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες σε όλους τους ιστούς του σώματος, καθώς και για τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών, την αποβολή τοξινών και την άμυνα του οργανισμού έναντι εισβολέων. Η ζήτηση αίματος είναι όλο και μεγαλύτερη, καθώς το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού αυξάνεται συνεχώς και τα προβλήματα υγείας των γηραιότερων ατόμων ασκούν πιέσεις στα συστήματα αιμοδοσίας. Επιπρόσθετα, η εξέλιξη της Ιατρικής με την εφαρμογή ολοένα και περισσότερων σύγχρονων και πολύπλοκων χειρουργικών επεμβάσεων δημιουργεί συνεχώς νέες ανάγκες. Περαιτέρω, η πρόσφατη παγκόσμια πανδημία από τον κορωνοϊό (COVID-19) απέδειξε για ακόμη μια φορά πόσο απροετοίμαστα και ευάλωτα είναι παγκοσμίως τα συστήματα υγείας από έλλειψη υποδομής και κατάλληλα προετοιμασμένο επιστημονικό προσωπικό. Μαζί με τα παραπάνω πρέπει να συνυπολογιστεί η αύξηση των τροχαίων παγκοσμίως, καθώς και των πολέμων. Τέλος, υπάρχουν ασθενείς που αρνούνται τις μεταγγίσεις αίματος για θρησκευτικούς λόγους, οι οποίοι απαγορεύουν τη χρήση αλλογενών προϊόντων αίματος, και αναζητούν εναλλακτικές θεραπείες. Στον αντίποδα όλων αυτών των αναγκών, η μόνη πηγή αίματος είναι ο άνθρωπος. Το αίμα ούτε παράγεται ούτε αντικαθίσταται ούτε αγοράζεται ούτε πωλείται, παρά μόνο προσφέρεται. Όμως, τα δεδομένα αλλάζουν και νέοι δρόμοι ανοίγονται μετά την επιτυχία επιστημόνων στη Βρετανία να δημιουργήσουν τεχνητό αίμα σε εργαστήρια.

2. ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η αναζήτηση μιας κατάλληλης εναλλακτικής λύσης για το ανθρώπινο αίμα χρονολογείται από τον 17ο αιώνα, όταν ο Sir Christopher Wren πρότεινε τη χρήση μπύρας, κρασιού και όπιου ως υποκατάστατα του αίματος. Διάφορες άλλες ουσίες, όπως ούρα, φυτικές ρητίνες, αίμα προβάτου, γάλα (για τη θεραπεία της ασιατικής χολέρας) και διαλύματα άλατος δοκιμάστηκαν επίσης στο παρελθόν. Τα θεμέλια της ανάπτυξης τεχνητού αίματος άρχισαν να τίθενται στις αρχές του 1900 με την πρόοδο της Βιοχημείας και της Ιατρικής. Οι Amberson et al το 1949 ανέφεραν την πρώτη έγχυση ακυτταρικής αιμοσφαιρίνης σε ασθενή με αιμορραγία μετά τον τοκετό για ανάνηψη. Πραγματοποίησαν επίσης

πειράματα σε γάτες, στις οποίες αντικατέστησαν πλήρως το αίμα τους με ελεύθερη από κύτταρα αιμοσφαιρίνη σε γαλακτικό διάλυμα Ringer και έδειξαν ότι το εν λόγω διάλυμα μπορούσε να διατηρήσει τη ζωή. Ωστόσο, τα οφέλη ήταν βραχύβια και η θεραπεία προκαλούσε σημαντική νεφρική βλάβη.[1] Επικεντρωμένη έρευνα και ανάπτυξη σε αυτόν τον τομέα έλαβε χώρα στα μέσα της δεκαετίας του 1980 μετά τις ανησυχίες που προκλήθηκαν από την πιθανότητα μόλυνσης του αίματος με HIV.[2] Σημαντικός σταθμός προς αυτή την κατεύθυνση ήταν η ανάπτυξη των τεχνητών φορέων οξυγόνου (artificial oxygen carriers, AOCs), οι οποίοι διακρίνονται σε φορείς οξυγόνου με βάση τους υπερφθοράνθρακες (perfluorocarbons, PFC) και με βάση την αιμοσφαιρίνη (hemoglobin based oxygen carriers, HBOC), ενώ τα τελευταία έτη η νανοτεχνολογία έχει δώσει ώθηση στον σχεδιασμό έξυπνων συνθετικών φορέων.[3] Στη Μεγάλη Βρετανία το 2022 διεξήχθη η κλινική δοκιμή RESTORE από επιστήμονες των εθνικών υπηρεσιών υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου και διαφόρων πανεπιστημίων. Συγκεκριμένα, από μια κανονική αιμοληψία αίματος περίπου 470 mL αίματος έγινε εξαγωγή βλαστοκυττάρων, τα οποία στη συνέχεια πολλαπλασιάστηκαν και καθοδηγήθηκαν στο εργαστήριο να γίνουν ερυθρά αιμοσφαίρια. Και ενώ μια τυπική μετάγγιση περιέχει μείγμα από νεαρά και ηλικιωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, το εργαστηριακό αίμα ήταν φρέσκο, περιείχε νεαρά ερυθρά αιμοσφαίρια και δυνητικά θα μπορούσε να επιτρέψει μικρότερες δόσεις και λιγότερο συχνές μεταγγίσεις.[4]

Το ιδανικό υποκατάστατο θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από επάρκεια, διαθεσιμότητα, καθολικότητα, ασφάλεια, εύκολη αποθήκευση και μεταφορά, παρατεταμένη διάρκεια ζωής, ισχυρή ικανότητα μεταφοράς O_2, απουσία αντιγονικών και ανοσολογικών αντιδράσεων και φυσικά να έχει χαμηλό κόστος.[1] Προσπάθειες για τη δημιουργία υποκατάστατου του αίματος γίνονται εδώ και πολλές δεκαετίες.

3. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΕΧΝΗΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

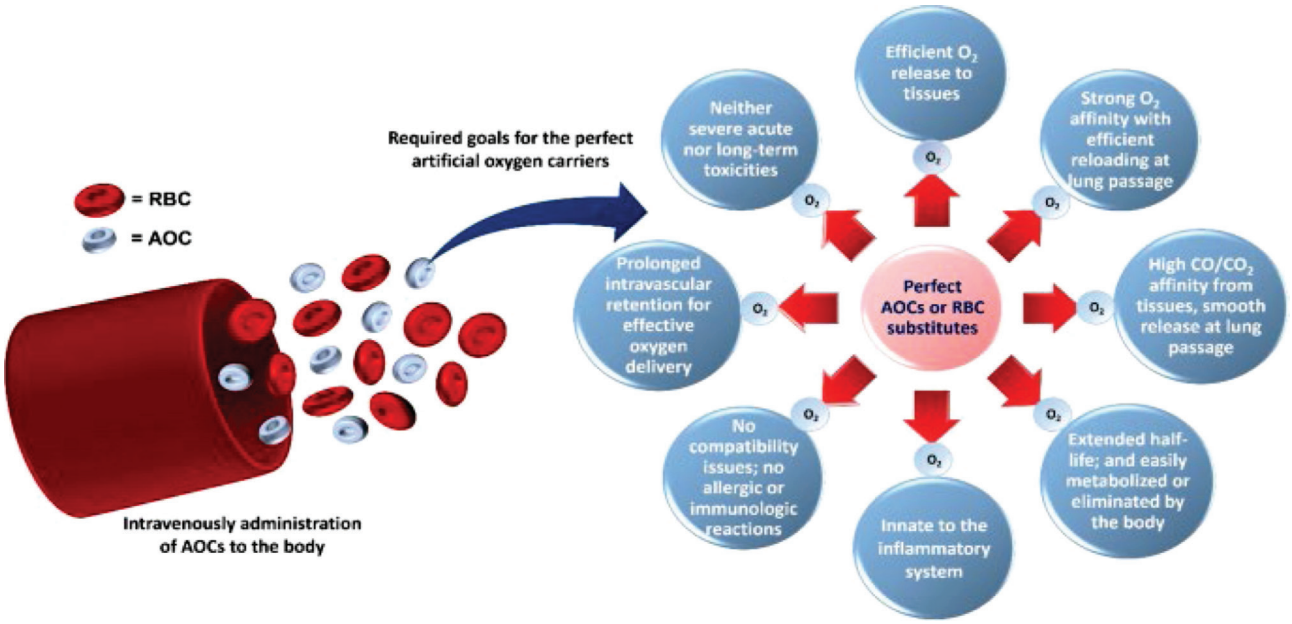
Ο κύριος στόχος των AOCs είναι να παρέχει υποστήριξη του κυκλοφορικού συστήματος. Στην ουσία, τα υποκατάστατα αυτά δεν επιτελούν όλες τις λειτουργίες του ανθρώπινου αίματος αλλά επικεντρώνονται στη ζωτικής σημασίας μεταφορά οξυγόνου. Οι κύριες κλινικές ενδείξεις χορήγησης των υποκατάστατων αίματος περιλαμβάνουν τις περιπτώσεις διατήρησης του όγκου, χειρουργικής επέμβασης, αιμάτωσης ισχαιμικών ιστών, οξυγόνωσης στερεών όγκων για μεγαλύτερη ευαισθησία στην επικείμενη ακτινοβολία και χημειοθεραπεία, διατήρησης οργάνων υπό μεταμόσχευση, χρήσης τους ως φορέων φαρμάκου, καθώς και για διάφορους άλλους λόγους, όπως αναερόβιες λοιμώξεις, εμβολή αέρος, δηλητηρίαση με μονοξείδιο του άνθρακα (CO). Πλεονεκτούν ως προς το φυσικό αίμα στα εξής σημεία: (α) Είναι άμεσα διαθέσιμα σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, καθώς και σε απομακρυσμένες περιοχές της γης, όπου υπάρχει έλλειψη ασφαλούς αίματος για μετάγγιση, (β) έχουν καθολική συμβατότητα και δεν προαπαιτείται καθορισμός ομάδας αίματος, screening και διασταύρωση, (γ) έχουν μεγάλη διάρκεια χρόνου αποθήκευσης, ακόμη και για χρόνια σε θερμοκρασία δωματίου, ιδίως όταν είναι λυοφιλοποιημένα με δυνατότητα άμεσης αναγέννησης, (δ) έχουν μηδενικό κίνδυνο μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων, (ε) δεν προκαλούν ανοσολογικές αντιδράσεις και (στ) όσον αφορά σε ασθενείς με αιματολογικές διαταραχές κατά τη διάρκεια καρδιακής προσβολής, παρέχουν ταχύτερα και πιο αποτελεσματικά οξυγόνο στους ιστούς[1] (εικ. 1).

4. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Τα υποκατάστατα αίματος αναφέρονται ως AOCs. Διακρίνονται σε φορείς οξυγόνου με βάση τους υπερφθοράνθρακες (PFC) ή την αιμοσφαιρίνη (HBOC).

4.1. Φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη

Τα HBOCs είναι ημισυνθετικά συστήματα που χρησιμοποιούν τη φυσική αιμοσφαιρίνη (Hb) ως συστατικό μεταφοράς. Τα HBOCs παρασκευάζονται από αποστειρωμένη αιμοσφαιρίνη και ομοιάζουν κάπως με πραγματικό αίμα. Για την παρασκευή τους χρησιμοποιείται αιμοσφαιρίνη από ληγμένο ανθρώπινο αίμα, βόειο αίμα ή γενετικά τροποποιημένους μικροοργανισμούς, όπως *E. coli* και *Saccharomyces cerevisiae* που παράγουν αιμοσφαιρίνη. Μετά την απομόνωσή της, η αιμοσφαιρίνη τροποποιείται με σκοπό τη σταθεροποίηση της τετραμερούς δομής της, προκειμένου να αποφευχθεί η διάσπαση σε διμερή και μονομερή, τα οποία αποβάλλονται ταχέως από τους νεφρούς και προκαλούν τοξικότητα. Η ελεύθερη από κύτταρα αιμοσφαιρίνη, όταν απουσιάζει το 2,3-diphosphoglycerate (DPG) που φιλοξενείται στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα όσο και άλλα ένζυμα, όπως η δισμουτάση του υπεροξειδίου και η καταλάση, οξειδώνεται σε μεθαιμοσφαιρίνη (MetHb) και έτσι χάνει την ικανότητά της να αποδίδει οξυγόνο στους ιστούς και καθίσταται αναποτελεσματική. Επίσης, απελευθερώνονται ελεύθερες ρίζες από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και τα προϊόντα διάσπασης, ικανές να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη. Επιπρόσθετα, η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη απομακρύνει το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που παράγεται από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, το οποίο αποτελεί φυσικό ισχυρό αγγειοδιασταλτικό. Αυτός θεωρείται ότι είναι ο μηχανισμός που σχετίζεται με τις υπερτασικές ανεπιθύμητες ενέργειες των HBOCs. Τέλος, η απουσία 2,3-DPG στην κυτταροελεύθερη αιμοσφαιρίνη



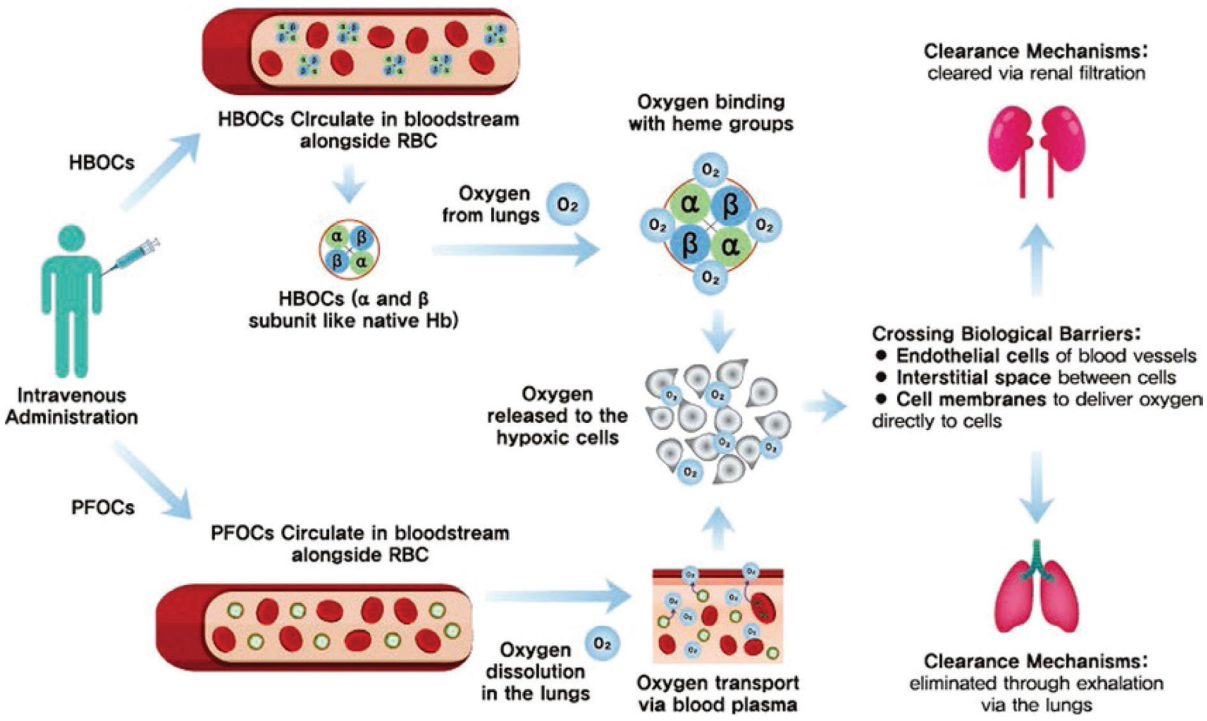
Εικόνα 1. Απαραίτητοι στόχοι των ιδανικών τεχνητών φορέων οξυγόνου (AOCs).

μπορεί να προκαλέσει αφύσικα υψηλή συγγένεια προς το οξυγόνο, καθιστώντας δυσχερή την αποδέσμευσή του στους ιστούς. Ως εκ τούτου, τα μειονεκτήματα των HBOCs που πρέπει να ξεπεραστούν είναι: (α) Ο μικρότερος χρόνος ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία (20–30 ώρες) σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια (34 ημέρες), (β) η τοξικότητα που προκαλείται από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη, (γ) η αύξηση των συγκεντρώσεων μεθαιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα τη μη αποδοτική οξυγόνωση των ιστών, (δ) οι υπερτασικές ανεπιθύμητες ενέργειες και (ε) ο κίνδυνος μεταφοράς του παθογόνου prion που προκαλεί σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (νόσος Creutzfeldt-Jakob, CJD) από τη χρήση βοοειδούς αιμοσφαιρίνης.[1] Τα πλεονεκτήματα των HBOCs είναι: (α) Η άμεση διαθεσιμότητα (δεν απαιτούν συμβατότητα αίματος), (β) η καθολική συμβατότητα, (γ) η σταθερότητα (σε σχέση με το αίμα, οι HBOCs έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ζωής αποθηκευμένοι σε θερμοκρασία δωματίου και δεν απαιτείται ψύξη για τη διατήρησή τους), (δ) η ικανότητα παροχής οξυγόνου στους ιστούς, ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία ή αγγειακή δυσλειτουργία και (ε) η αποφυγή μετάδοσης λοιμώξεων που μεταδίδονται με το ανθρώπινο αίμα.[5]

Ο μηχανισμός μεταφοράς οξυγόνου των HBOCs βασίζεται στη δέσμευση οξυγόνου στους πνεύμονες και την αποδέσμευσή του στους ιστούς μέσω διαφοράς μερικής πίεσης O_2. Έτσι, εξασφαλίζεται η παροχή οξυγόνου στα κύτταρα, ενώ τα μόρια απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω των νεφρών (εικ. 2).

Οι μηχανισμοί τροποποίησης του μορίου της αιμοσφαιρίνης προκειμένου να σταθεροποιηθεί η δομή της είναι οι εξής: (α) Ο πολυμερισμός (polymerization), ο οποίος μπορεί να αυξήσει σημαντικά το μέγεθος της ακυτταρικής αιμοσφαιρίνης, παρατείνοντας τον χρόνο ημίσειας ζωής της στην ενδοαγγειακή κυκλοφορία, (β) η χημική διασταύρωση (crosslinking), όπου τα μόρια της αιμοσφαιρίνης μπορούν να διασυνδεθούν, ενδομοριακά ή διαμοριακά μεταξύ δύο α-αλυσίδων ή δύο β-αλυσίδων. Τα διασυνδεδεμένα τετραμερή σταθεροποιούν το μόριο της αιμοσφαιρίνης, αποτρέποντας έτσι τη διήθησή του από τους νεφρούς, (γ) η σύζευξη (conjugation) της αιμοσφαιρίνης με αντιοξειδωτικά ένζυμα, η οποία μπορεί να προστατεύσει τα μόρια της αιμοσφαιρίνης από τις ελεύθερες ρίζες, (δ) η ενθυλάκωση, όπου τα μόρια της αιμοσφαιρίνης από ανθρώπους ή ζώα μπορούν να ενθυλακωθούν μέσα σε μια κάψουλα διπλής στιβάδας φωσφολιπιδίων, η οποία μιμείται την κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συγκεκριμένη διαδικασία προστατεύει την αιμοσφαιρίνη από τις τοξικές επιδράσεις του περιβάλλοντος και (ε) η γενετικά τροποποιημένη ανασυνδυασμένη αιμοσφαιρίνη. Η παραγωγή γενετικά τροποποιημένης ανασυνδυασμένης αιμοσφαιρίνης περιλαμβάνει την εφαρμογή τεχνολογιών ανασυνδυασμένου DNA, όπου τροποποιημένα γονίδια της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης εισάγονται μέσω πλασμιδίων σε *E. coli* ή ζυμομύκητες. Στη συνέχεια, εκφράζονται μέσα στους παραπάνω μικροοργανισμούς, παράγοντας μόρια ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης.[6]

Οι HBCOs πρώτης γενιάς (first-generation hemoglobin based oxygen carriers) αναπτύχθηκαν κυρίως κατά τη δεκαετία 1980 και αρχές του 1990. Ο πρώτος σύγχρονος φορέας οξυγόνου που εγκρίθηκε από τον FDA για κλινικές



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού μεταφοράς οξυγόνου των τεχνητών φορέων οξυγόνου (AOCs).

δοκιμές ήταν το HemAssist. Το προϊόν διακόπηκε το 1999 μετά τις κλινικές δοκιμές φάσης 3, αφού οι μισοί ασθενείς που συμμετείχαν πέθαναν σε σύγκριση με το 17% εκείνων οι οποίοι ανήκαν στην ομάδα ελέγχου. Το προϊόν προκαλούσε κρίσιμη αγγειοσυστολή, γεγονός που αποτέλεσε και τη σημαντικότερη αιτία θανάτων.[5–7] Η διασταυρωμένη και ανασυνδυασμένη αιμοσφαιρίνη Optro ήταν μια χημικά τροποποιημένη αιμοσφαιρίνη, με σκοπό τη βελτίωση της σταθερότητάς της. Οι κλινικές δοκιμές του Optro δεν έδειξαν επαρκή αποτελεσματικότητα, ενώ εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπέρταση και αγγειοσύσπαση, εξ αιτίας της δέσμευσης του NO από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη. Αργότερα, αναπτύχθηκε το Hemolink. Το Hemolink είναι μια μορφή ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης διασταυρωμένη με ο-ραφινόζη. Η διασταύρωση επιτρέπει την παραγωγή αιμοσφαιρίνης υψηλού μοριακού βάρους, που διατηρεί την ιδιότητα μεταφοράς οξυγόνου, ενώ ελαχιστοποιεί τη διάσπαση και την ταχεία απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Το προϊόν αναπτύχθηκε στον Καναδά και έφθασε στις κλινικές δοκιμές φάσης 3. Ωστόσο, δεν έλαβε άδεια κυκλοφορίας. Η υπεύθυνη εταιρεία διέκοψε τις κλινικές της δοκιμές το 2005, καθώς το προϊόν ενοχοποιήθηκε για υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιοτοξικότητα και υψηλή θνητότητα.[6]

Για να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα των HBOCs 1ης γενιάς αναπτύχθηκαν τα προϊόντα της 2ης γενιάς. Το Polyheme, μια πολυμερισμένη με γλουταραλδεΰδη ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη από ληγμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, προχώρησε σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 για θεραπεία τραυματικής αιμορραγίας. Η παραγωγή του προϊόντος διακόπηκε το 2009 μετά τη φάση 3, λόγω υψηλής θνητότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.[8,9] Στους HBOCs 2ης γενιάς περιλαμβάνεται και το προϊόν Hemopure. Το Hemopure (γνωστό και ως Hb-201) είναι μια χημικά σταθεροποιημένη πολυμερισμένη βοοειδής αιμοσφαιρίνη. Η ίδια εταιρεία ανέπτυξε επίσης το ίδιο προϊόν με την εμπορική ονομασία Oxyglobin, το οποίο εγκρίθηκε για κτηνιατρική χρήση σε σκύλους στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) το 1997 και στην Ευρώπη το 1998. Παραμένει μέχρι σήμερα το πλέον ευρέως μελετημένο υποκατάστατο αίματος στον άνθρωπο. Έχει εγκριθεί από το συμβούλιο φαρμάκων στη νότια Αφρική το 2001 και στη Ρωσία αργότερα για τη θεραπεία της αναιμίας, ενώ είναι διαθέσιμο στις ΗΠΑ για ίδιες περιπτώσεις ασθενών, αλλά μόνο στο πλαίσιο του προγράμματος διευρυμένης πρόσβασης του FDA (για παρηγορητική χρήση).[5,10]

Στους HBOCs 3ης γενιάς εφαρμόστηκαν μακρομοριακές βιοσυζεύξεις, με σκοπό την ενίσχυση της σταθερότητας και της διάρκειας παραμονής στην κυκλοφορία. Το Hemospan περιέχει ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη συζευγμένη με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), η οποία αυξάνει το μέγεθος του μορίου και βελτιώνει τη σταθερότητα στο αίμα. Οι κλινικές

δοκιμές φάσεις 1 και 2 ολοκληρώθηκαν χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ η κλινική φάση 3 τερματίστηκε το 2015 λόγω ενός συνδυασμού ανησυχιών για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, καθώς και για οικονομικούς λόγους.[11] Το Hemoximer είναι μια χημικά τροποποιημένη και συζευγμένη με πολυοξυαιθυλένιο αιμοσφαιρίνη για την αύξηση του μοριακού βάρους. Οι κλινικές μελέτες διακόπηκαν στη φάση 3 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η αγγειοσύσπαση και το οξειδωτικό stress.[12] Το Sanguinate, ένας άλλος 3ης γενιάς HBOC, περιέχει αιμοσφαιρίνη από βοοειδή, συζευγμένη με PEG, ενώ έχει κορεστεί με CO, το οποίο έχει αντιφλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Έχουν ολοκληρωθεί οι φάσεις 1 και 2 με καλή ανεκτικότητα. Βρίσκεται ακόμη υπό αξιολόγηση.[8]

Τα ενθυλακωμένα μόρια αιμοσφαιρίνης (όπως το Erythromer) είναι μια υποσχόμενη ομάδα φορέων οξυγόνου. Έχουν τη μορφή λιποσώματος, η οποία προστατεύει από τις πιθανές τοξικές επιδράσεις των μορίων της αιμοσφαιρίνης μέσω της τεχνητής διπλοστιβάδας λιπιδίων που μιμείται την κυτταρική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων. Μια ομάδα Ιαπώνων επιστημόνων, με επικεφαλής τον Hiromi Sakai από το Ιατρικό Πανεπιστήμιο της Νάρα, ξεκίνησε το 2022 μια κλινική δοκιμή, η οποία επεκτάθηκε τον Μάρτιο του 2025, χορηγώντας 100–400 mL τεχνητού αίματος σε εθελοντές άνδρες. Εάν οι δοκιμές συνεχίσουν να μην εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ερευνητές θα προχωρήσουν στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και της μακροχρόνιας ασφάλειας της θεραπείας, ενώ το εργαστήριο του Sakai στοχεύει να διαθέσει τα τεχνητά ερυθρά αιμοσφαίρια έως το 2030. Η ενθυλακωμένη αιμοσφαιρίνη μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση στη μετάγγιση αλλογενούς αίματος, καθώς και για την αιμάτωση ιστών και μεταμοσχευθέντων οργάνων.[13–15]

Τα τελευταία έτη έχει αναπτυχθεί ένα καινοτόμο HBOC βασισμένο όχι σε ανθρώπινη ή ζωική αιμοσφαιρίνη, αλλά στην αιμοσφαιρίνη θαλάσσιου σκουληκιού *(Arenicola marina)*. Το $HemO_2$Life είναι μια φυσική εξωκυττάρια αιμοσφαιρίνη του θαλάσσιου σκουληκιού *Arenicola marina*. Το προϊόν βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο δοκιμών και εφαρμόζεται πειραματικά σε περιπτώσεις όπου η οξυγόνωση των ιστών είναι κρίσιμη. Έχει αποκτήσει έγκριση από την Ευρωπαϊκή Ένωση για συγκεκριμένες εφαρμογές, όπως η διατήρηση μοσχευμάτων.[6,8]

Συνοπτικά, οι HBOCs περιλαμβάνουν προς το παρόν ένα προϊόν διαθέσιμο για κτηνιατρική χρήση (Oxyglobin) και ένα προϊόν σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 για χορήγηση σε ανθρώπους (HemO2Life), αλλά κανένα προϊόν δεν έχει εγκριθεί ακόμη από τον FDA (πίν. 1).

4.2. Οι υπερφθοράνθρακες

Οι PFCs, σε αντίθεση με τους HBOCs, είναι εξ ολοκλήρου συνθετικά τεχνητά προϊόντα αίματος. Ήταν οι πρώτοι συνθετικοί παράγοντες που δοκιμάστηκαν ως φορείς οξυγόνου. Είναι υδρογονάνθρακες, όπου όλοι οι δεσμοί C–H έχουν αντικατασταθεί από δεσμούς C–F. Είναι αδρανείς,

Πίνακας 1. Κυριότεροι φορείς οξυγόνου με βάση την αιμοσφαιρίνη (HBOCs).

Προϊόν	Τύπος	Χώρα ανάπτυξης	Κλινική φάση/ κατάσταση	Κύρια σημεία/προβλήματα
Hemassist	Ανθρώπινη Hb	ΗΠΑ	Φάση 3	Υπέρταση, καρδιοτοξικότητα[5–7]
Optro	Χημικά τροποποιημένη Hb	ΗΠΑ	Φάση 1/2	Υπέρταση[6]
Hemolink	Ανθρώπινη Hb	Καναδάς	Φάση 3 (διακοπή το 2003)	Υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιοτοξικότητα, υψηλή θνητότητα[6]
PolyHeme	Ανθρώπινη Hb	ΗΠΑ	Φάση 3 (διακοπή το 2009)	Υπέρταση, υψηλή θνητότητα[8,9]
HemoPure	Βοοειδής Hb	ΗΠΑ	Εγκεκριμένο σε ορισμένες χώρες (Αφρική, Ρωσία)	Υπέρταση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα[10]
Oxyglobin	Βοοειδής Hb	ΗΠΑ	Εγκεκριμένο για ζώα	Κτηνιατρική χρήση σε ΗΠΑ, Ευρώπη[5]
Hemospan	Ανθρώπινη Hb	ΗΠΑ	Φάση 3 (διακοπή το 2015)	Υπέρταση, έμφραγμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[11]
Hemoximer	Χημικά τροποποιημένη Hb	ΗΠΑ	Φάση 3 (διακοπή το 2011)	Υπέρταση[12]
Sanguinate	Βοοειδής	ΗΠΑ	Φάση 1/2	Έρευνα σε εξέλιξη[8]
Ενθυλακωμένη αιμοσφαιρίνη				Έρευνα σε εξέλιξη[13–15]
HemO2Life	HBOC/θαλάσσια προέλευση	Γαλλία	Φάση 2/3	Έγκριση από την Ευρωπαϊκή Ένωση για συγκεκριμένες εφαρμογές, όπως η διατήρηση μοσχευμάτων

Hb: Αιμοσφαιρίνη, ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

υδρόφοβες ενώσεις με εξαιρετική ικανότητα διάλυσης αερίων.[16] Οι PFCs είναι ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους με υψηλό συντελεστή διαλυτότητας του O_2. Σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη, η οποία αποδίδει στους ιστούς το 25–30% του οξυγόνου που μεταφέρει, αυτοί αποδίδουν μέχρι και το 90% του μεταφερόμενου οξυγόνου λόγω της αδύναμης αλληλεπίδρασης των μορίων μεταξύ τους. Οι PFCs είναι άχρωμα, άοσμα, μη εύφλεκτα υγρά υψηλής πυκνότητας, διπλάσιας από εκείνη του νερού, σταθερά σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες, δεν εισέρχονται συχνά σε χημικές αντιδράσεις και είναι ελάχιστα διαλυτοί. Έχουν μεγάλη διάρκεια αποθήκευσης που ανέρχεται στο ένα έτος, αλλά περιορισμένο χρόνο παραμονής στο κυκλοφορικό σύστημα. Η οξυγόνωση των PFCs σχετίζεται με τη μερική πίεση του οξυγόνου που έρχεται σε επαφή μαζί του. Επομένως, καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν ο ασθενής αναπνέει 100% οξυγόνο τη στιγμή της έγχυσης.[5] Το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα είναι υπεύθυνο για τη συστηματική απομάκρυνση των PFCs , καθώς τους παραλαμβάνει και τους μεταφέρει στους πνεύμονες από όπου εκπνέονται.[1] Λόγω της ακραίας υδροφοβίας τους και για να ξεπεραστεί η διεπιφανειακή τάση PFC/νερού, κρίθηκε απαραίτητο, πριν χορηγηθούν ενδοφλεβίως, να ενθυλακώνονται σε μονοστρωματικά λιπίδια και να σταθεροποιούνται σε γαλάκτωμα, έχοντας εν τω μεταξύ εμπλουτιστεί με θρεπτικά συστατικά, μια διαδικασία που συνεχώς εξελίσσεται εδώ και δεκαετίες. Αν ο φθοράνθρακας εισαγόταν μόνος του ενδοφλεβίως, θα προκαλούσε θάνατο λόγω μη ανάμιξής του με το αίμα, πνευμονική εμβολή, ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και ασφυξία. Τα γαλακτωματοποιημένα σωματίδια PFC έχουν περίπου το 1/40 του μεγέθους ενός ερυθροκυττάρου (RBC), οπότε μπορούν ως στοχευμένα σταγονίδια να διασχίζουν τριχοειδή αγγεία, μεταφέροντας οξυγόνο σε όλους τους ιστούς. Στην πορεία αναπτύχθηκαν νανογαλακτώματα με διάμετρο σταγονιδίου περίπου 100 nm, τα οποία κατά τη χρήση τους σε πρόσφατες προκλινικές και κλινικές δοκιμές έδειξαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων για καρδιακή προσβολή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.[5] Ο μηχανισμός λειτουργίας των PFCs βασίζεται στη μεταφορά αερίων μέσω διάχυσης. Το διαλυμένο οξυγόνο στα PFC μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας στους ιστούς, όπου λόγω χαμηλής πίεσης O_2 αποδεσμεύεται με απλή διάχυση. Οι ενώσεις στη συνέχεια αποδομούνται και αποβάλλονται μέσω των πνευμόνων και του ήπατος[1] (εικ. 2).

Υπερέχουν έναντι των μορίων που βασίζονται στην αιμοσφαιρίνη στα εξής σημεία: (α) Δεν έχουν κάποια αντιδραστικότητα με το οξυγόνο ή με άλλα αέρια, (β) αυξάνουν τη διαλυτότητα του οξυγόνου στο πλάσμα, (γ) δεν υπάρχει κάποια επίδραση της θερμοκρασίας, του pH και του 2,3-DPG στη διάλυση του οξυγόνου, (δ) επιτρέπουν την εύκολη και ταχύτερη μεταφορά οξυγόνου από τα κύτταρα στους ιστούς, (ε) είναι άμεσα διαθέσιμα, (στ) έχουν καθολική συμβατότητα.[1] Τα μειονεκτήματά τους συνοπτικά είναι τα εξής: (α) Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, (β) η κυτταροτοξικότητα σε φαγοκυτταρικά κύτταρα (μονοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα), (γ) η πρόκληση συμπτωμάτων τύπου γρίπης, (δ) ο κίνδυνος τοξικότητας οξυγόνου σε υψηλές συγκεντρώσεις O_2 κατά την έγχυση, (ε) η παροδική μείωση των αιμοπεταλίων, (στ) η έλλειψη μεταβολισμού από τον ανθρώπινο οργανισμό – απαιτείται απομάκρυνση που διαρκεί 18–24 μήνες, (ζ) η υπερφόρτωση και καταστολή του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και (η) οι ιστολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ.[1]

Παρουσιάζονται τα πλέον αντιπροσωπευτικά προϊόντα των PFCs. Στην πρώτη γενιά γαλακτωμάτων PFC που αναπτύχθηκαν στη δεκαετία του 1980 ανήκει το Fluosol-DA, το οποίο παρασκευάστηκε στην Ιαπωνία. Παρ' ότι, μέχρι στιγμής, είναι το μόνο που εγκρίθηκε το 1989 από τον FDA, αποσύρθηκε το 1994 λόγω της εξαιρετικά περιορισμένης διάρκειας ζωής του εντός του κυκλοφορικού συστήματος και για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η παροδική πτώση των ουδετεροφίλων, των αιμοπεταλίων, καθώς και η πνευμονία. Το Perftoran εγκρίθηκε το 1996 ως προσωρινός μεταφορέας οξυγόνου και για την αιμάτωση οργάνων στη Ρωσία, στο Καζακστάν, στην Κιργιζία, στην Ουκρανία και στο Μεξικό για το χρονικό διάστημα 2005–2010, αλλά στη συνέχεια εγκαταλείφθηκε, ενώ μια νέα εταιρεία στις ΗΠΑ το λανσάρει εκ νέου με την ονομασία Vidaphor, αναμένοντας τις κλινικές δοκιμές.[11]

Από τα προϊόντα PFC επόμενης γενιάς, διάφορα τέθηκαν ανά διαστήματα σε χρήση. Το Oxygent, ένας 2ης γενιάς PFC, έφθασε σε δοκιμές φάσης 3, που διακόπηκαν προσωρινά λόγω ζητημάτων ασφάλειας, όπως η συχνότερη εμφάνιση εμφραγμάτων σε σχέση με τη χρήση συμβατικού αίματος, και του υψηλού κόστους.[17] Το Oxyfluor προχώρησε σε κλινικές δοκιμές φάσης 3, οι οποίες όμως ανεστάλησαν λόγω διαφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβοπενίας.[17] Το PHER-O2, ένα από τα προϊόντα 2ης γενιάς, είναι ουσιαστικά μια αναδιαμορφωμένη έκδοση του Fluosol-DA. Διαθέτει ικανότητες μεταφοράς οξυγόνου και, σύμφωνα με αναφορές, έχει λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βρίσκεται ακόμη υπό κλινική αξιολόγηση, όχι μόνο ως φορέας οξυγόνου για την αποφυγή αλλογενών μεταγγίσεων, αλλά και ως θεραπευτικός παράγοντας για τη μυοκαρδιακή ισχαιμία και το εγκεφαλικό επεισόδιο.[18] Το Oxycyte, ένας 3ης γενιάς PFC, ολοκλήρωσε επιτυχώς κλινικές δοκιμές φάσης 2, αλλά εγκαταλείφθηκε από τον χορηγό του το 2014 για οικονομικούς λόγους και για έλλειψη εγγραφής ασθενών, ενώ παρουσίασε γριπώδη

συνδρομή.[19] Στη συνέχεια, για την προετοιμασία ιστών σε χειρουργικές επεμβάσεις λόγω ισχαιμίας, επιλέχθηκαν στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών τα νανογαλακτώματα DDFP (dodecafluoropentane) ως τεχνητά προϊόντα υπερφθοράνθρακων 3ης γενιάς λόγω του χαμηλού σημείου ζέσης, που επιτρέπει αμέσως μετά την ενδοφλέβια ένεση τη μετάβασή τους από την κατάσταση του υγρού στην κατάσταση του αερίου, την άμεση οξυγόνωση του υποξικού ιστού και την επακόλουθη απέκκριση του υπερφθοράνθρακα μέσω του πνεύμονα χωρίς να προκύπτουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τυχόν κατακράτηση του γαλακτώματος από τα όργανα. Οι προκλινικές μελέτες έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα του DDFP ως υγρού ανάνηψης, ενώ η χρήση του σε μικρότερες δόσεις πιθανόν να αποτρέψει ή να μειώσει την τοξικότητα.[19]

Τα προϊόντα μεταφοράς οξυγόνου που βασίζονται στους υπερφθορανθράκες έχουν προχωρήσει έως και στη φάση 3 των κλινικών δοκιμών. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, κανένα προϊόν δεν έχει εγκριθεί από τον FDA (πίν. 2).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι AOCs αποτελούν έναν ταχέως εξελισσόμενο επιστημονικό τομέα και αναδεικνύονται ως υποσχόμενα υποκατάστατα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, με εφαρμογές σε επείγουσες συνθήκες, χειρουργικά περιβάλλοντα και περιπτώσεις όπου οι μεταγγίσεις αντενδείκνυνται ή δεν είναι διαθέσιμες. Παρά τις τεχνολογικές προόδους και τις ενθαρρυντικές εφαρμογές σε προκλινικές και πρώιμες κλινικές μελέτες, η ευρεία κλινική χρήση τους παραμένει περιορισμένη, κυρίως λόγω προβλημάτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η βελτιστοποίηση της μοριακής τους δομής, η χρήση νανοτεχνολογικών φορέων και οι στρατηγικές τροποποίησης της αιμοσφαιρίνης συνιστούν κρίσιμους τομείς για τη βελτίωσή τους. Το 2023, η Υπηρεσία Έρευνας Προηγμένων Αμυντικών Προγραμμάτων των ΗΠΑ (Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA) ανακοίνωσε τη χρηματοδότηση 12 πανεπιστημίων και ερευνητικών εργαστηρίων για την έρευνα σχετικά με το συνθετικό αίμα. Οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους αναμένεται να εκπονηθούν το χρονικό διάστημα 2028–2030. Η μελλοντική πρόοδος στον τομέα των AOCs προϋποθέτει διατομεακή συνεργασία, εντατική έρευνα, καθώς και αυστηρές κλινικές αξιολογήσεις, με σκοπό την προσιτή, ασφαλή και αποτελεσματική ενσωμάτωσή τους στην κλινική πρακτική, παρέχοντας οριστική λύση στην ανάγκη προσφοράς αίματος.

Πίνακας 2. Κυριότεροι υπερφθοράνθρακες (PFCs).

Προϊόν	Τύπος	Χώρα ανάπτυξης	Κλινική φάση/κατάσταση	Σημαντικά στοιχεία/σημεία προβλημάτων
Fluosol-DA	PFC	Ιαπωνία	Εγκεκριμένο (πριν από ανάκληση)	Σύντομη ημιζωή, παροδική πτώση ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων[11]
Perftoran	PFC	Ρωσία	Εγκεκριμένο σε ορισμένες χώρες (πριν από ανάκληση)	Απαιτεί συνθήκες υψηλής pO_2[11]
Oxygent	PFC	ΗΠΑ	Φάση 3	Υπερτασικές αντιδράσεις, έμφραγμα[17]
Oxyfluor	PFC	ΗΠΑ	Φάση 3	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρομβοπενία[17]
PHER-O_2	PFC	ΗΠΑ	Έρευνα σε εξέλιξη	Σχεδιασμένο για βελτίωση οξυγόνωσης ιστών[18]
Oxycyte	PFC	ΗΠΑ	Φάση 2	Ελλιπής εγγραφή ασθενών[19]
DDFP (dodeca-fluoropentane)	PFC	ΗΠΑ	Έρευνα σε εξέλιξη	Άμεση οξυγόνωση υποξικού ιστού[19]

ABSTRACT

Artificial blood: New data, challenges and concerns

D. DIMITRIADIS

Department of Blood Transfusion, "Amalia Fleming" Unit, "Sismanoglio-Amalia Fleming" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2027, 44(1):133–140

Blood is the fluid of life. Worldwide, the demand for blood is steadily increasing, as life expectancy continues to rise, traffic accidents become more frequent year after year, and advances in medicine with the implementation of more and more sophisticated surgical procedures constantly create new needs. Furthermore, the global COVID-19 pan-

demic, as well as recent wars, have demonstrated how vulnerable healthcare systems around the world can become, and how difficult it is to ensure blood sufficiency. In contrast to all these growing needs, the only source of blood remains the human donor. There is therefore an imperative need to develop alternative agents that can reliably and safely substitute blood. In the 1980s, artificial oxygen carriers (AOCs) emerged. AOCs are classified into perfluorocarbon-based oxygen carriers (PFCs) and hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs). However, although many attempts have been made since then and many products have reached phase 3 clinical trials, there is currently no product approved by the United States Food and Drug Administration (FDA).

Key words: Artificial blood, Artificial oxygen carriers (AOCs), HBOC, PFC

Βιβλιογραφία

1. HALDAR R, GUPTA D, CHITRANSHI S, SINGH MK, SACHAN S. Artificial blood: A futuristic dimension of modern day transfusion sciences. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2019, 17:11–16
2. SEN GUPTA A. Bio-inspired nanomedicine strategies for artificial blood components. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2017, 9:10.1002/wnan.1464
3. ZHU K, WANG L, XIAO Y, ZHANG X, YOU G, CHEN Y ET AL. Nanomaterial-related hemoglobin-based oxygen carriers, with emphasis on liposome and nano-capsules, for biomedical applications: Current status and future perspectives. *J Nanobiotechnology* 2024, 22:336
4. ΑΝΩΝΥΜΟΣ. Η πρώτη μετάγγιση τεχνητού αίματος σε άνθρωπο είναι γεγονός. Αναδημοσίευση από το ενημερωτικό site για την υγεία "Nucleus" μετά από σχετική άδεια του διαχειριστή Κ. Γιαννάκενα, πυρηνικού ιατρού, διευθυντή ΕΣΥ στο ΠΓΝΠ. *Αιμοδοσία και Μετάγγιση* 2022, 94:14–15
5. ΓΚΙΩΝΗΣ ΒΚ. Ηθικά ζητήματα και νομικοί προβληματισμοί από την παράγωγη και τη χρήση τεχνητού αίματος ως εναλλακτικού μέσου θεραπείας σε σχέση με τη μετάγγιση φυσικού αίματος. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Δεοντολογία και ηθική στις βιοϊατρικές επιστήμες», Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, 2023
6. CHEN L, YANG Z, LIU H. Hemoglobin-based oxygen carriers: Where are we now in 2023? *Medicina (Kaunas)* 2023, 59:396
7. ALAYASH AI. Blood substitutes: Why haven't we been more successful? *Trends Biotechnol* 2014, 32:177–185
8. JAHR JS, McKINNON K, BAUM VC, ALAYASH AI. Hemoglobin-based oxygen carriers: Biochemical, biophysical differences, and safety. *Transfusion* 2025, 65:386–396
9. APTE SS. Blood substitutes – the polyheme trials. *McGill J Med* 2008, 11:59–65
10. STOWELL CP. What happened to blood substitutes? *Transfus Clin Biol* 2005, 12:374–379
11. KHAN F, SINGH K, FRIEDMAN MT. Artificial blood: The history and current perspectives of blood substitutes. *Discoveries (Craiova)* 2020, 8:e104
12. MOHANTO N, PARK YJ, JEE JP. Current perspectives of artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: A review of old to cutting-edge technologies using *in vitro* and *in vivo* assessments. *J Pharm Investig* 2023, 53:153–190
13. GUPTA AS. Hemoglobin-based oxygen carriers: Current state-of-the-art and novel molecules. *Shock* 2019, 52(Suppl 1):70–83
14. MITTAL N, ROGERS S, DOUGHERTY S, WANG Q, MOITRA P, BRUMMET M ET AL. Erythromer (EM), a nanoscale bio-synthetic artificial red cell. In: Liu H, Kaye AD, Jahr JS (eds) *Blood substitutes and oxygen biotherapeutics.* Springer International Publishing, Cham, 2022:253–265
15. SHARIFF MR. Japan to begin clinical trials for artificial blood in 2025. MedEdge MEA, Dubai, 2025. Available at: https://mededgemea.com/japan-to-begin-clinical-trials-for-artificial-blood- in-2025
16. KAKAEI N, AMIRIAN R, AZADI M, MOHAMMADI G, IZADI Z. Perfluorocarbons: A perspective of theranostic applications and challenges. *Front Bioeng Biotechnol* 2023, 11:1115254
17. KIM JH, JUNG EA, KIM JE. Perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers for red blood cell substitutes: Considerations and direction of technology. *J Pharm Investig* 2024, 54:267–282
18. ZHAO M, LIU H, JAHR JS. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: What is new in 2024? *J Anesthesia Transl Med* 2024, 3:10–13
19. JOHNSON JLH, UNGER E. Dodecafluoropentane emulsion as an oxygen therapeutic. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2024, 52:462–475

Corresponding author:

D. Dimitriadi, 14 Konstantinoupoleos street, 146 71 Nea Erythrea, Attica, Greece
e-mail: dimdimitriadi@hotmail.com