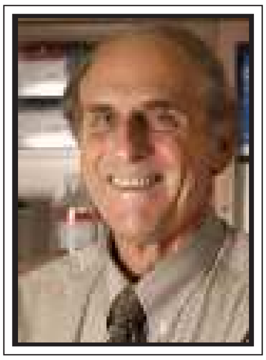
എന്തുകൊണ്ട് ചില രോഗങ്ങൾക്ക് ചിലരുടെ ശരീരത്തോട് പ്രതിപത്തി? വൈദ്യശാസ്ത്ര നോബൽ – 2011

Dr. Bruce A. Beutler M.D.


Dr. Ralph Steinman M.D.

Dr. Jules A. Hoffmann Phd

ഒരിനം വരയൻ ഈനാംപേച്ചി (Nine banded armadillo) ഒഴികെ മറ്റെല്ലാ ജീവികളും മനുഷ്യരിലെ 95 ശതമാനം പേരും കുഷ്ഠരോഗാണുവിനെതിരെ സ്വാഭാവികപ്രതിരോധം ഉള്ളവരാണ്. രോഗാണുവുമായുള്ള മുൻ സമ്പർക്കമോ ഔഷധപ്രയോഗമോ (ഉദാ. വാക്സിൻ, പ്രതിരോധ സിറം എന്നിവ) കൂടാതെ ജീവശരീരം പ്രകടിപ്പിക്കുന്ന ഈ പ്രതിരോധശേഷിയാണ് സഹജ പ്രതിരോധം (Innate immunity). വ്യത്യസ്ത കോണുകളിലുള്ള സമീപനങ്ങളിലൂടെ സഹജപ്രതിരോധത്തിന്റെ രഹസ്യങ്ങളുടെ ചുരുളഴിച്ച മൂന്ന് ഗവേഷകർക്കാണ് നോബൽ അസംബ്ലി ഈ വർഷത്തെ വൈദ്യശാസ്ത്രത്തിനുള്ള നോബൽ സമ്മാനം പ്രഖ്യാപിച്ചിരിക്കുന്നത്. ന്യൂയോർക്കിലെ റോക്ക്ഫെല്ലർ സർവ്വകലാശാലയിലെ **ഡോ. റാൽഫ് സ്റ്റീൻമാനും** (Dr. Ralph Steinman) ഫ്രാൻസിലെ സ്ട്രാറ്റ്സ് ബെർഗ് സർവ്വകലാശാലയിലെ **ഡോ. ജൂൾസ് എ. ഹോഫ്മാനും** (Dr. Jules A. Hoffmann) ടെക്സാസ് യൂണിവേഴ്സിറ്റിയുടെ സൗത്ത് വെസ്റ്റേൺ മെഡിക്കൽ സെന്ററിൽ ഗവേഷകനായ **ഡോ. ബ്രൂസ് എ. ബ്യൂട്ട്ലറും** (Dr. Bruce A. Beutler) ആണ് സമ്മാന ജേതാക്കൾ. എന്നാൽ പകുതി സമ്മാനത്തുകയ്ക്കർഹനായ സ്റ്റീൻമാൻ ആഗ്നേയ ഗ്രന്ഥിയിലെ ക്യാൻസർമൂലം സമ്മാനപ്രഖ്യാപനത്തിന് രണ്ടുദിവസം മുൻപ് (സെപ്തംബർ 30ന്) ഈ ലോകത്തോട് വിടപറഞ്ഞു.

ക്യാനഡയിലെ മോൺട്രിയേൽ സ്വദേശിയായ സ്റ്റീൻമാൻ 1968 ൽ ഹാർവാർഡ് മെഡിക്കൽ സ്കൂളിൽ നിന്ന് എം.ഡി. ബിരുദമെടുത്ത ശേഷമാണ് ഗവേഷണത്തിന് ചേർന്നത്. സസ്തന ജീവികളുടെ തൈമസ് ഗ്രന്ഥിയിൽ രോഗപ്രതിരോധമുറകളഭ്യസിച്ച **ടി. ലസികാണുക്കളുടെ നേതൃത്വത്തിൽ** (T lymphocytes) പ്രതിരോധകോശങ്ങൾ (*വെളുത്ത രക്താണുക്കൾ*) രോഗാണുക്കളോട് പടയൊരുക്കം നടത്തുന്നതിന്റെ നിയന്ത്രണം ആർക്ക് എന്നതായിരുന്നു ഗവേഷണവിഷയം.

ലസികാഗ്രന്ഥികളിലെ '**ഡെൻഡ്രൈറ്റിക്**' കോശങ്ങളുടെ നിർദ്ദേശത്തിലാണിത് (Dendritic cells of lymph nodes), എന്നായിരുന്നു എലികളിൽ നടത്തിയ പരിക്ഷണങ്ങളിൽ നിന്നും അദ്ദേഹം എത്തിച്ചേർന്ന നിഗമനം; 1973 - ൽ ഇറങ്ങിയ എക്സ് പെരിമെന്റൽ മെഡിസിൻ ജേർണലിന്റെ ഒരു ലക്കത്തിൽ ഇക്കാര്യം അദ്ദേഹം പ്രസിദ്ധീകരിക്കുകയും ചെയ്തു (Journal of experimental medicine 1973; 137:1142 – 1162). എന്നാൽ വലിയൊരു വിഭാഗം ജീവശാസ്ത്രജ്ഞരും ഇതിനോട് യോജിച്ചില്ല. അതിനാൽ 1985 വരെയും ഇക്കാര്യം അദ്ദേഹത്തിന് പലരീത്യാ തെളിയിക്കേണ്ടിവന്നു. അപ്പോൾ വിമതർ അടുത്ത ചോദ്യമുയർത്തി- "ആരുടെ നിയന്ത്രണത്തിലാണീ ഡെൻഡ്രൈറ്റിക് കോശങ്ങൾ പ്രവർത്തിക്കുന്നത്?" അതിന് "**സഹജപ്രതിരോധ സംവിധാനത്തിന്റെ നിയന്ത്രണത്തിൽ**" എന്നു മറുപടി നിർദ്ദേശിക്കാൻ മാത്രമേ അദ്ദേഹത്തിന് സാധിച്ചുള്ളൂ. അതായത് ഈ സംവിധാനം എന്താണെന്നും, എവിടെ, ഏതു കോശത്തിലാണിതിന്റെ നിയന്ത്രണം എന്നുമുള്ള കാര്യങ്ങൾ തീർത്തും അജ്ഞാതമായിരുന്നു അന്ന് എന്നർത്ഥം.

യഥാർത്ഥത്തിൽ, ഇക്കാര്യം പഴയീച്ചകളിൽ ആദ്യമായി വാസ്തവിക തലത്തിൽ (factual level) **തെളിയിച്ചതാണ് ഹോഫ്മാനിന്റെ നോബൽ ഗവേഷണനേട്ടം.** ജനിതകജാതകത്തിലെ '**ടോൾ**'ജീനിന് (Toll gene) ഉൽപരിവർത്തനങ്ങൾ സംഭവിക്കുമ്പോൾ (Toll gene mutations) പഴയീച്ചകൾ എളുപ്പം രോഗാണുബാധകൾക്ക് വിധേയമാകുന്ന പ്രതിഭാസം അങ്ങനെ അദ്ദേഹം 1996 - ലെ 'സെൽ' ജേർണലിലൂടെ പ്രഖ്യാപിക്കുകയും ചെയ്തു. ടോൾജീനും അതു നിർമ്മിക്കുന്ന റിസപ്റ്റർ (ഇടനില) പ്രോട്ടീനും ആണ് അവയുടെ സഹജപ്രതിരോധശേഷിയെ നിശ്ചയിക്കുന്നത് എന്നാണ് ഇതിനർത്ഥം. ഇതോടെ സ്റ്റീൻമാന്റെ മുന്നിലെ ചോദ്യത്തിന് തത്വത്തിൽ ഉത്തരമായി. എന്നാൽ സങ്കീർണ്ണമായ ജനിതക - ശാരീരിക ഘടനയുള്ള സസ്തനികളുടെ സഹജപ്രതിരോധശേഷിയെ ഇങ്ങനെ ഒരൊറ്റ ജീനിനെ ആധാരമാക്കി വിശദീകരിക്കാനാവില്ല. അതിനാൽ സ്റ്റീൻമാന്റെ സംശയം ഒരു പാതിചോദ്യചിഹ്നമായി അപ്പോഴും തുടർന്നു; ഗവേഷകനായ ഹോഫ്മാനാകട്ടെ മലമ്പനി പരത്തുന്ന അനോഫിലസ് കൊതുകളെപ്പറ്റിയുള്ള ഗവേഷണങ്ങളിലേയ്ക്ക് തിരിയുകയും ചെയ്തു.

അങ്ങനെയിരിക്കെയാണ് 1998 ൽ സ്വന്തം സർവ്വകലാശാലയിലെ തന്നെ ഒരു ക്ലിനിക്കൽ ഡോക്ടറായ **ബ്യൂട്ട്ലർ**, ബാക്റ്റീരിയകളുടെ 'ലൈപോ പോളീ സാക്കറൈഡ്' വിഷപദാർത്ഥത്തിന്റെ മാരക സ്വഭാവത്തെക്കുറിച്ചുള്ള ഒരു പഠനഫലവുമായി രംഗത്തുവരുന്നത്. ഗ്രാം നെഗറ്റീവ് ബാക്റ്റീരിയകളുടെ ഈ വിഷത്തേക്കാൾ പ്രശ്നം അതിനോടുള്ള ശരീരത്തിന്റെ വൻപ്രതികരണമാണ് എന്നായിരുന്നു അദ്ദേഹത്തിന്റെ വിശദീകരണം. വിഷം ശരീരത്തിൽ പ്രവേശിക്കുമ്പോഴേയ്ക്കും ശരീരത്തെക്കൊണ്ട് മാരകമാംവിധം വൻപ്രതികരണമുണ്ടാക്കാൻ (*shock*) ഇടനിലക്കാരനായി

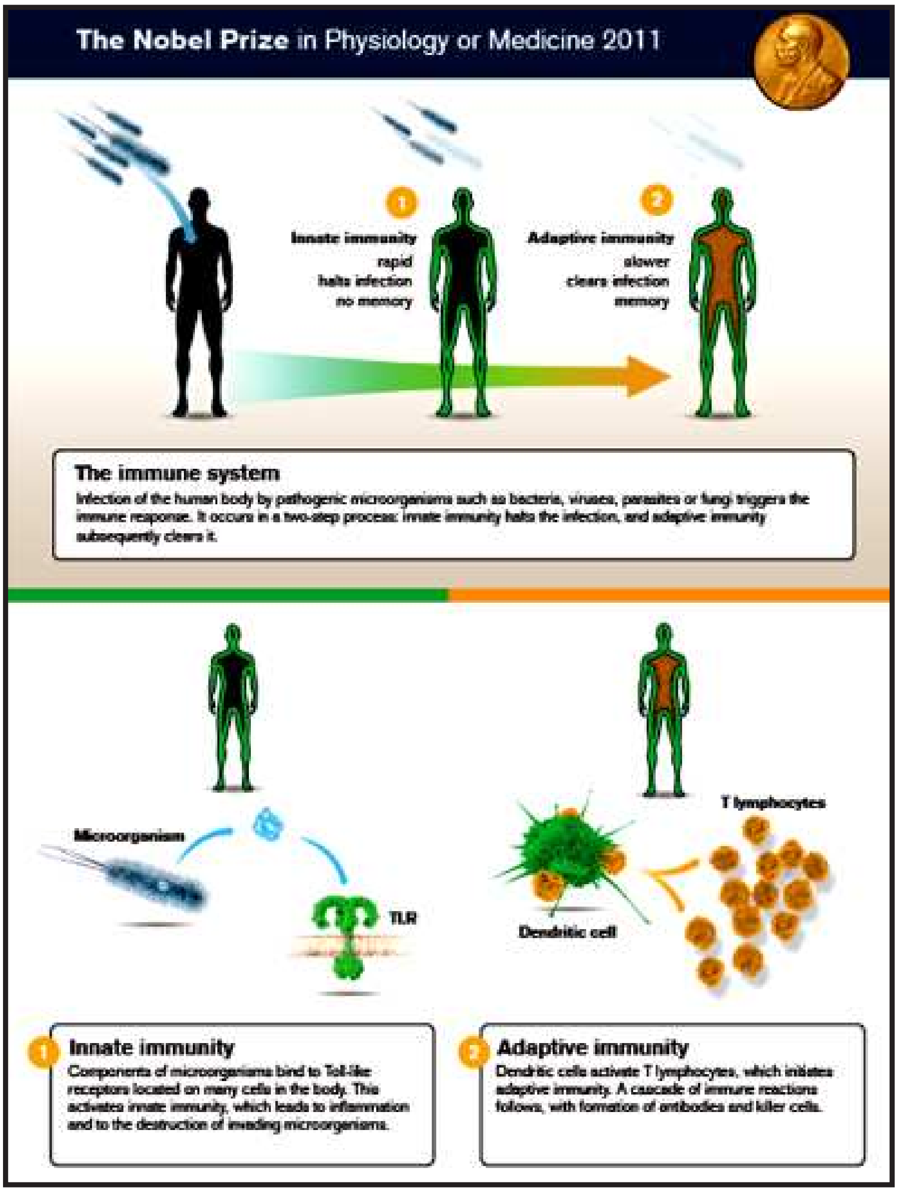
പ്രവർത്തിക്കുന്ന ഒരു റിസപ്റ്റർ തന്മാത്രയെയും അദ്ദേഹം കണ്ടെത്തി – **ലൈപോ പോളീ സാക്കറൈഡ് സെൻസിങ്ങ് റിസപ്റ്റർ അഥവാ എൽ. പി. എസ്. റിസപ്റ്റർ** (Lipopoly sacharide sensing receptor/ LPS receptor); തുടർന്ന് വിശദാംശങ്ങൾ തിരഞ്ഞപ്പോൾ ടോൾ റിസപ്റ്ററുമായുള്ള സാമ്യം പുറത്തുവന്നതോടെ **ടോൾ സമാന റിസപ്റ്റർ** എന്ന് അതിന് പേര് മാറ്റിയിടുകയും ചെയ്തു. എന്നാൽ **ഇനി ടോൾജീൻ – റിസപ്റ്റർ മാറ്റങ്ങൾക്കനുസരിച്ച് പഴയീച്ചകളിലെ സഹജരോഗ പ്രതിരോധശേഷി മാറിമറിഞ്ഞു നിൽക്കും കണക്കെ ടോൾ സമാന റിസപ്റ്റർ – ജീൻ ഉൽപരിവർത്തനങ്ങൾക്കനുസരിച്ച് സസ്തനികളുടെ രോഗപ്രതിരോധശേഷിയിൽ മാറ്റങ്ങൾ പ്രകടമാണെന്ന് വന്നാലേ ഈ പുതിയ സങ്കേതത്തെ മനുഷ്യരിലെയും മറ്റുയർന്ന ജീവികളിലെയും സഹജപ്രതിരോധശേഷിയുടെ അടിസ്ഥാനമായി പൂർണ്ണമായിട്ടംഗീകരിക്കാൻ പറ്റൂ.** അതുതന്നെയായിരുന്നു ബ്യൂട്ട്ലർ സംഘത്തിന്റെ അടുത്ത ലക്ഷ്യവും. അധികം കാത്തിരിക്കാതെ തന്നെ അവർ ആ ലക്ഷ്യം കൈവരിച്ചു; സ്റ്റെയിൻമാന്റെ സംശയങ്ങൾക്ക് അങ്ങനെ വാസ്തവിക തലത്തിലുള്ള (*factual proof*) ഉത്തരവും കിട്ടി.

ശേഷം നാളിതുവരെയുള്ള ഗവേഷണങ്ങളിൽ നിന്നും ഒരു ഡസനോളം ടോൾ സമാന റിസപ്റ്ററുകളും, അനുബന്ധ റിസപ്റ്ററുകളും (Toll - like receptors and *related others ;* e.g., RIG-1 & Mda 5) അവയുടെ ഉൽപരിവർത്തിത വകഭേദങ്ങളും (mutants) സസ്തനികളിലെ സഹജരോഗ പ്രതിരോധശേഷിയെ ഏറ്റവും പിന്നണിയിൽ നിന്നും നിയന്ത്രിക്കുന്നതായി പ്രായോഗിക തലത്തിൽ (*practical level*) തന്നെ നിസ്സംശയം തെളിഞ്ഞുകഴിഞ്ഞിട്ടുണ്ട്; അതായത് ഒരാളുടെ ശരീരത്തിൽ ഒരു രോഗാണുവോ, അന്യവസ്തുവോ (*ആന്റിജൻ*) എത്തിയാൽ അതിനോട് എങ്ങനെ എത്രമാത്രം പടയൊരുക്കം നടത്തണം, അഥവാ അതിനെ സഹിക്കണോ (immuno tolerance) എന്നൊക്കെ അയാളുടെ ടോൾ സമാന റിസപ്റ്റർ – ജനിതക സങ്കേതം തീരുമാനിക്കുമ്പോൾ, ഡെൻഡ്രൈറ്റിക് കോശങ്ങൾ അതിനനുസരിച്ച് ടി. ലസികാണുക്കളിലൂടെ സേനകളെ (*വെളുത്ത രക്താണുക്കളെ)* ഒരുക്കുകയോ ഒതുക്കുകയോ ചെയ്ത് അക്കാര്യം യഥാവിധി നടപ്പാക്കും (Adaptive immunity) എന്ന് ചുരുക്കം. വ്യക്തികളുടെ ജനിതക – ശരീരഘടനയിലുള്ള ഈ വ്യത്യാസങ്ങൾ തന്നെയാണ് സാംക്രമികരോഗങ്ങൾ മഹാമാരികൾ വിതയ്ക്കുമ്പോൾ (epidemics) പലർക്കും പല തോതിൽ, പലകാലത്തേയ്ക്ക് പീഡനമേൽക്കേണ്ടിവരുന്നതിന്റെ അടിസ്ഥാന രഹസ്യവും. അതിനാൽ **ടോൾ സമാന റിസപ്റ്റർ – ജനിതക സങ്കേതത്തെ** ആരോഗ്യകരമായ ദിശയിൽ നിയന്ത്രിക്കാൻ ഉതകുന്ന ഔഷധങ്ങൾ കൈവരും വരെ **ശുചിത്വവും, വാക്സിനുകളും ആന്റി ബയോട്ടിക്കുകളും തന്നെയാണ് എലിപ്പനി തുടങ്ങിയ സാംക്രമികരോഗങ്ങളുടെ കാര്യത്തിൽ ശരണം** എന്ന കാര്യമാണ് സഹജ പ്രതിരോധത്തെപ്പറ്റിയുള്ള പുതിയ വീക്ഷണം അറിയുമ്പോൾ ആദ്യം ബോധ്യമാകുന്ന ആരോഗ്യ തത്വം; എന്നാൽ ക്യാൻസർ, ഓട്ടോ ഇമ്മ്യൂൺ – വീക്കരോഗങ്ങളുടെ കാര്യത്തിൽ നിലവിലുള്ള മരുന്നുകളെ ആശ്രയിക്കുകയേ തൽക്കാലം നിവൃത്തിയുള്ളൂ. എങ്കിലും ഇതിനെല്ലാമിടയിൽ

.....4

ടോൾ സമാന റിസപ്റ്ററുകളുടെ ജനിതക സംവിധാനത്തെ നേരിട്ടുതന്നെ നിയന്ത്രിക്കാൻ ശേഷിയുള്ള ഔഷധങ്ങൾ ഉരുത്തിരിയുന്നപക്ഷം എല്ലാ അസുഖങ്ങളുടെയും ചികിത്സാമേഖലയിൽ അങ്ങേയറ്റത്തെ ശുഭപ്രതീക്ഷയ്ക്ക് വകയുണ്ടെന്ന കാര്യത്തിൽ തർക്കമില്ല.

ഡോ. പി.എസ്. വാസുദേവൻ
പത്തോളജി വിഭാഗം, ഗവ: മെഡിക്കൽ കോളേജ്, തൃശൂർ



Message of the Story :

The **Dendritic cell** is the **presidential interim**, *between* the immunological **constitution** (*i.e., Innate Immunity of a person*) and **execution** (*i.e., Adaptive immunity*; e.g. T. Cell organised immune respenses)

Editor