శాస్త్ర ప్రకాశిక

2023 సంవత్సరం వైద్యవిభాగపు నోబెల్ పొందిన పరిశోధనాంశం: mRNA వాక్సినేషన్ సాంకేతికతను అభివృద్ధి పరచిన పరిశోధన.

డాక్టర్ చాగంటి కృష్ణ కుమారి
✆ 98851 63304

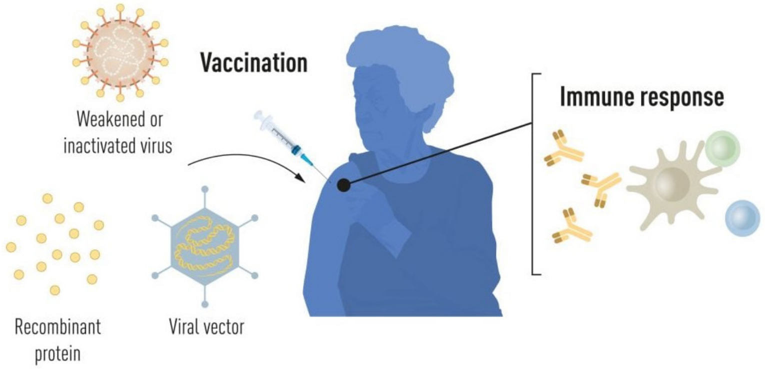
వైద్యవిభాగానికి చెందిన 2023 సంవత్సరపు నోబెల్ పురస్కారం హంగేరికి చెందిన జీవరసాయన శాస్త్రవేత్త కటలిన్ కారికో, యుస్ వైద్య పరిశోధకుడు, రోగనిరోధక శాస్త్రవేత్త (Immunologist) డ్రూ వైస్మన్ లకు లభించింది. కోవిడ్–19 మహమ్మారి ని ఎదుర్కొన గలిగే mRNA వాక్సినేషన్ సాంకేతిక పద్ధతిని అభివృద్ధి చేసినందుకు వారికి ఈ బహుమతి దక్కింది.

Photo Credit: Peggy Peterson Photography for Penn Medicine

mRNA వాక్సినేషన్ సాంకేతికత, దాని ప్రాముఖ్యత

వేక్సినేషన్ ఒకానొక రోగకారకానికి ప్రతిస్పందించి శరీరపు రోగనిరోధక శక్తిని ఉద్దీపనం చెందించడం వల్ల, ఆతరువాతి కాలంలో ఆ రోగ కారకం శరీరంలో ప్రవేశించినప్పుడు దాని దాడిని ఎదుర్కొని తనను కాపాడు

కొంటుంది. పోలియో, మీసిల్స్, యెల్లో ఫీవరు మొదలైన వాటి వాక్సినేషన్ పద్ధతిలో అయా వైరస్ ల క్రియాశీలతను నశింప చేసిన, లేదా బలహీనపరచిన వైరస్ కణాలను వాడారు.



Methods for vaccine production before the COVID-19 pandemic

© The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ill. Mattias Karlén

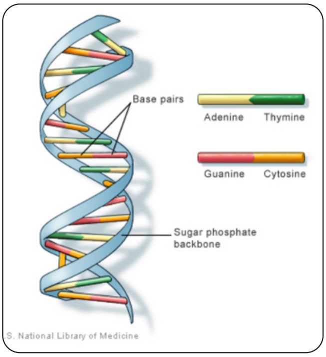
అణుజీవశాస్త్రం(మాలిక్యులార్ బయోలజీ) లో జరిగిన అభివృద్ధి వల్ల పూర్తి వేరస్ ని కాకుండా, వైరస్ యొక్క జెనిటిక్ కోడ్ లో ఒక భాగాన్ని వాడుతూ తయారు చేసే వాక్సీన్ లు రూపొందాయి. ఉదాహరణకి హెపటైటిస్ బి, మానవ పాపిలోమా వైరస్ లకు ఈ పద్ధతిలో వాక్సీన్ లను రూపొందించారు. మరొక రకంగా వైరస్ జెనిటిక్ కోడ్ లో భాగాన్ని తీసి దానిని ప్రమాదకారి కాని 'క్యారియర్ వైరస్' లో చొప్పించి వాక్సినేషన్ లో వాడుతారు. క్యారియర్ వైరస్ ని 'వైరల్ వెక్టార్' అని అంటారు. శరీరంలో ఈ వెక్టార్ చేరినప్పుడు వైరస్ కి చెందిన ఆ ప్రత్యేక ప్రోటీన్ శరీరంలా ఉత్పత్తి చెందగా రోగ నిరోధక శక్తి ఉత్తరోత్తరా ఆ వైరస్ ని ఎదుర్కొనగలుగుతుంది. ఇబోలా వైరస్ వేక్సినేషన్ కి ఈ పద్ధతిని వాడారు.

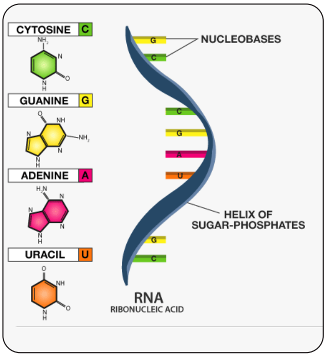
ఈ పద్ధతులన్నిటిలో కణ వర్ధనం(cell culture) చేయాల్సి వుటుంది. అందుకు ఎక్కువ కాలం పడుతుంది. కోవిడ్-19 వంటి మహమ్మారులు ప్రపంచంలో వేగంగా వ్యాపిస్తున్న తరుణంలో అత్యవసరంగా యుద్ధప్రాతిపదికన

తగిన వాక్సీన్ ను రూపొందించి అందుబాటులో వుంచాల్సి వస్తుంది. అందువల్ల కణ వర్ధనంతో పనిలేకుండా వేక్సీన్ సాంకేతికతను అభివృద్ధి చేయాలన్నతలపుతో పరిశోధకులు చాలా కాలంనుండి ప్రయత్నాలు మొదలు పెట్టారు. వారికది ఒక సవాలు. కటలిన్ కారికో, డ్రూ వైస్మన్ ల mRNA వాక్సినేషన్ సాంకేతికతాభివృద్ధి తో అది సాధ్యమైంది.

mRNA అంటే ఏమిటి?

జీవరాశుల మనుగడకు ప్రోటీన్ లు అవసరమైన అణువులు. ఇవి జీవకణాలలో ప్రత్యేకమైన విధులను నిర్వర్తిస్తాయి. జీవరాశుల ఈ అవసరాన్ని తీర్చడానికి ఆయా కణాలలోనే ప్రోటీన్ లు తయారవుతాయి. ఈ తయారీకి కణాలలోనే ఒక యంత్రాంగం పని చేస్తూ వుంటుంది. ఈ పని నిర్వహించదంలో రైబోసోమ్ ల పాత్ర ప్రముఖమైనది. అందుకే జీవశాస్త్రవేత్తలు రైబోసోమ్ ను 'జీవకణాల స్వీయ ప్రోటీన్ యంత్రాగారం' అని చెపుతారు. సూక్ష్మ జీవులనుండి మనుషులదాకా అన్ని రకాల జీవజాతుల జీవకణాలలో రైబోసోమ్ లు వుంటాయి. రైబోసోమ్ నశించిన నాడు జీవి బతకదు.





ప్రోటీన్ సంశ్లేషణలో రైబోసోమ్ కణాంగాలైన DNA(డీ ఆక్సీ రైబో న్యూక్లియేక్ యాసిడ్ Deoxyribonucleic acid), RNA (రైబో న్యూక్లియేక్ యాసిడ్ –Ribonucleic acid) ముఖ్యమైన పాత్రను పోషిస్తాయి.

RNA రకాలైన దూత RNA (messenger ribonucleic acid, denoted as mRNA), బదిలీ RNA (tRNA), రైబోసోమ్ లలో వుండే రైబోసోమ్ ల RNA (rRNA) లు సంశ్లేషణ చేయాల్సిన ప్రోటీన్ లలో

వుండాల్సిన ఆమ్ల వరుస క్రమాన్ని నిర్దేశిస్తూ పని చేస్తాయి. వీటి మూలంగా విశిష్ట లక్షణంగల ప్రోటీన్ తయారవుతుంది. DNA జీవులలో వంశపారంపర్య లక్షణాలను కలుగచేసే అణువు. దీనికి రెండు పోగులు జంటగా పెనవేసుకొన్న నిర్మాణం వుటుంది.దీనిలొ నలుగు నత్రజని కారకాలు (Nitrogen bases) వరుసక్రమంలో అమరి వుంటాయి. వీటిని శాస్త్రవేత్తలు A,C,G,T అక్షరాలతో సూచిస్తారు. RNA అణువులో A,C.G,U లు అమరి వుంటాయి.

ప్రోటీన్ సంశ్లేషణ లో DNA అణువులోనిరెండు పోగులు విడి పోతాయి. విడిపోయిన రెండు పోగులలో ఒక పోగుకు సంపూరకంగా RNA దూత పోగు– మెసెంజర్ RNA (mRNA) ఏర్పడుతుంది. అనగా ఈ విధానంలో DNAఅణువు mRNA ప్రతిరూపాన్ని ఏర్పరుస్తుంద న్నమాట. దీనిని శాస్త్రవేత్తలు అనులేఖనం (transcription) అంటారు. mRNA ఏర్పడ్డాక అది కణం నుండి కణద్రవ్యంలోకి (cytoplasm of the cell) ప్రవేశిస్తుంది. అక్కడ mRNA తెచ్చిన సమాచారం ప్రోటీన్ అణువుగా అనువదించడం జరుగుతుంది. ఆవిధంగా ప్రోటీన్ గొలుసు తయారీ కొనసాగుతుంది.

ఎప్పుడైతే కణవర్థనాన్ని (cell culture) నిర్వహించ వలసిన అవసరంతీరి, బయట పరీక్ష నాళికలోనే mRNA అనులేఖనాన్ని (in vitro transcription) నిర్వర్తించ గలిగారో అప్పడె– 1980 చివరలలోనే సమర్థవంతమైన mRNA వాక్సీన్ లను రూపొందించ వచ్చునని శాస్త్రవేత్తలు ఊహించారు.

mRNA వేక్సినేషన్ పని చేసే తీరు

వైరస్ యొక్క mRNA ముక్కని (ఇది విరస్ కి సంబంధించిన ప్రోటీన్) మానవ శరీరంలోకి చొప్పించడంతో mRNA వాక్సీన్ పనిచేస్తుంది. ఈ mRNA వాడుతూ కణాలు వైరల్ ప్రోటీనును తయారుచేస్తాయి. శరీరపు రోగ నిరోధక వ్యవస్థ ఆ ప్రోటీన్ ని విదేశీయ మైనదిగా గుర్తించి ప్రతి నిరోధకాలైన (antibodies) ప్రత్యేక రకపు ప్రోటీన్ లను ఉత్పత్తి చేస్తుంది.ఇవి వ్యాధికారకాలను నశింప చేస్తాయి.mRNA వాక్సీన్ తీసికొనిన వ్యక్తి శరీరంలో వ్యాధి ప్రతి నిరోధకాలు ఏర్పడి వుంటాయి కాబట్టి, అతను ఆ అంటు వ్యాధి బారిన పడడు.

జీవరసాయన శాస్త్రవేత్త కెటలిన్ కరికో 1990 లో తన పరిశోధనను mRNA ని వైద్య చికిత్సకై అభివృద్ధి చేయాలన్న లక్ష్య ము పై నే కేంద్రీకరించింది.

ఈమె హంగేరి నుండి యు. ఎస్ కి వచ్చింది. పెన్సెల్వేనియా యూనివర్సిటి కి చెందిన రోగనిరోధక శాస్త్రవేత్త డ్రూ వైస్మన్ ని 1997 లో ఒక పరిశోధనాపత్రపు ఫొటో కాపీ తీసికొనదానికి వెళ్ళినప్పుడు ఆ షాపులో కలిసింది. డ్రూ వైస్మన్ కొత్తగా పెన్సెలేవేనియా యూనివర్సిటీలో కొత్తగా నియమితుడు. కెటలిన్ కరికో 1989 నుండీ అక్కడే పనిచేస్తూన్నది అతను డెన్డ్రిటిక్ కణాల పరిశోధన పై ఆసక్తి కలవాడు.వీరిద్దరూ కలసి mRNA లపై పరిశోధనను చేపట్టారు.

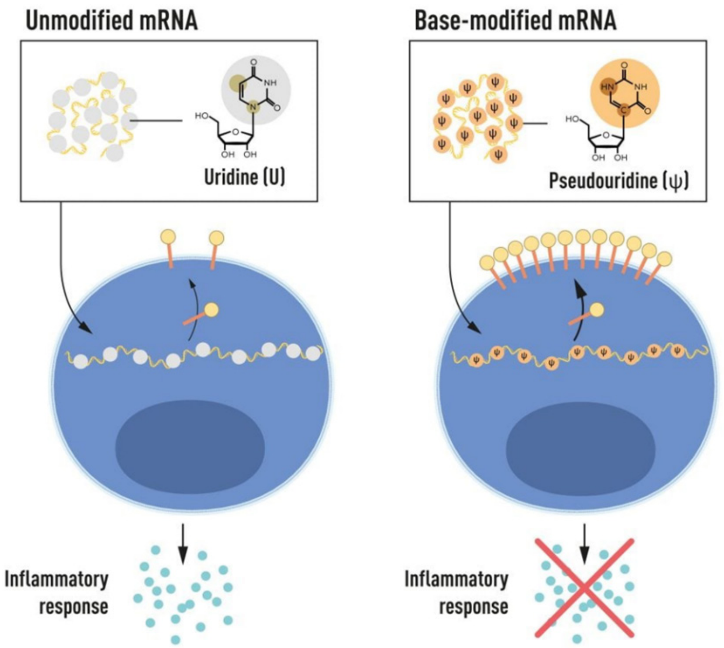
డెన్డ్రిటిక్ కణాలు(dendritic cells) ప్రత్యేక రకానికి చెందిన రోగ నిరోధక కణాలు. ఇవి కణ జాలములలో(tissues) వుంటాయి. ఉదాహరణకి చర్మము పై వున్న ఇవి రోగనిరోధక ప్రతిస్పందనలను పెంచుతూ రోగ కారకాలను రోగనిరోధక వ్యవస్థలోని ఇతర కణాలకు చూపెడతాయి.ఈ విధంగా డెన్డ్రిటిక్ కణాలు అనుకూల రోగనిరోధక ప్రతిస్పందనలను అదుపులోపెడతాయి. మనకి జ్వరము వచ్చినప్పుడు పొడచూపే తాపజనక ప్రతిస్పందన (inflammation) మనకి మేలు చెసేది. అనగా శరీరము యొక్క తాపజనక వ్యవస్థ (inflammatory system) సరిగ్గాపని చేస్తున్నదనడానికి నిదర్శనము. టీకా తీసికొన్నాక వచ్చే వాపు అటువంటిదే!. కానీ వాపు అరోగ్యవంతమైన కణజాలాల దగ్గర వచ్చి చాలాకాలం పాటు తగ్గకుండా వుంటే అది శరీరానికి హాని చేస్తుంది. వాంఛనీయంకాదు.

పరీక్షనాళికీయ అనులేఖన mRNA(in vitro transcribed mRNA) ని శరీరంలో ప్రవేశ పెట్టినప్పుడు హానికరమైన తాపజనక ప్రతిస్పందన (inflammation) గమనించారు. డెన్డ్రిటిక్ కణాలు mRNA ని విదేశీయపదార్థంగా గుర్తించి, క్రీయశీలమై వాపు సంకేతాలనిచ్చే అణువుల విడుదలకు దారితీసాయి. కానీ క్షీరదాల కణాల నుండీ వచ్చే mRNA ఇటు వంటి క్రియాశీలతను ప్రదర్శించలేదు. ఈ తేడాను గననించి కారికో, డ్రూ వైస్మన్ శాస్త్ర వేత్తలు ఆశ్చర్య చకితులయ్యారు. ఈరెండు రకాల mRNAల రసాయన ధర్మాలలో చాలా కీలక మైన తేడా వుండవచ్చని వారు భావించారు.

RNAలో A, U, G, & C, నాలుగు నత్రజని క్షారాలు (Nitrogen bases) వుంటే వాటికి అనురూపంగా DNA లో A, T, G, & C గా సూచించే జెనిటిక్ కోడ్ అక్షరాలు వుంటాయి. క్షీరద కణాల RNAలో ఇవి తరచు సవరణలకు లోనవుతూ వుంటాయి. పరీక్ష నాళికీయ అనులేఖన mRNA లో సవరణలుండవు. సవరణ లేనందునే అవాంఛనీయ వాపు ప్రతి స్పందనలకి

కారణమేమో అనుకొన్నారు. తెలుసు కోవడానికి వారు నలుగు నత్రజని కారకాలను చాలా విధాలుగా మారుస్తూ డెన్డ్రిటిక్ కణాలలో ప్రవేశపెడుతూ ఫలితాలను గమనిస్తూ వున్నారు. ఫలితాలు అత్యద్భుతంగా వచ్చాయి. వాపు ప్రతిస్పందనలు దాదాపుగా మృగ్యమైపోయాయి. ఈ పరిశోధనా పలితాలవల్ల కణాలు వివిధ mRNAలను ఎలాగుర్తించి, స్పందిస్తాయన్న అవగాహనకు వచ్చారు. కటలిన్ కారికో, డ్రూ వైస్మన్ శాస్త్రవేత్తలు తమ పరిశోధన mRNA చికిత్సా రంగంలో చాలా బలమైన ప్రభావాన్ని చుపగలదని నమ్మారు. వినూత్నమైన ఈ ఫలితాలను 2005 సంవత్సరంలో, కోవిడ్ రావడానికి 15 సంవత్సరాలకి ముందే కటలిన్ కారికో, డ్రూ వైస్మన్ శాస్త్రవేత్తలు ప్రచురించారు.

కటలిన్ కారికో, డ్రూ వైస్మన్ శాస్త్రవేత్తలు mRNA నాలుగు క్షారాలలో ఒకదానిని మార్చి పోగుని సవరించారు. పోగులోని uridine (U) స్థానంలో pseudo uridine ని ప్రవేశపెట్టారు (చూడు పటము) ఈ సవరణ తో డెన్డ్రిటిక్ కణాలను ఉత్తేజ పరిచే mRNA సామర్ధ్యాన్ని అణచగలిగారు. ఆవిధంగా అవాంఛనీయ వాపు ప్రతిస్పందనను నివారించగలిగారు.

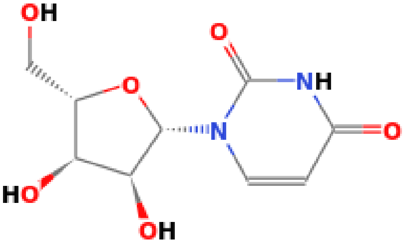


mRNA contains four different bases, abbreviated A, U, G, and C. The Nobel Laureates discovered that base-modified mRNA can be used to block activation of inflammatory reactions (secretion of signalling molecules) and increase protein production when mRNA is delivered to cells.

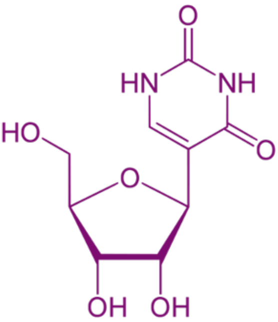
© The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ill. Mattias Karlén

mRNA chains contained in a modern coronavirus vaccine.

Photo/Credit: MikeMareen/iStockphoto



C9H12N2O6 uridine



Pseudo uridine

Pseudo uridine is an isomer of the nucleoside uridine in *which the uracil is attached via a carbon-carbon instead of a nitrogen-carbon glycosidic bond.*

2005 లో వైజ్ఞానిక లోకం వీరి పరిశోధన ప్రాముఖ్యతను గుర్తించి అభినందించలేదు. కోవిడ్-19 మహమ్మారి విజృంబణతో వీరి ప్రయోగాత్మక కృషి ఫలితాల గొప్పదనం ఏస్థాయిదో, తెలిసిరాగా, ఈ జంట శాస్త్రవేత్తలు అభివృద్ధి పరచిన సాంకేతికత సమయానికి అక్కరకు వచ్చింది. కంపెనీలు ఈ వాక్సిన్లను తొందరగా తాయరు చేసి అందుబాటు లోకి తేవాలని పని మొదలుపెట్టాయి. Pfizer/BioNTech, Moderna లు కారికో, విస్మన్ ల సాంకేతికతను వాడుకొని కరోనావైరస్ కి వాక్సీన్ లను అందించి జనాలను కాపాడాయి.

వైద్యరంగంలో వచ్చిన ఈ నోబెల్ పురస్కారం కేవలం వారి వైజ్ఞానిక పరిశోధనా పటిమ మాత్రమేకాదు, దీని వెనక పురస్కార గ్రహీతల మొక్కవోని దీక్ష, వైజ్ఞానిక పరిశోధన పట్ల అనురక్తి వున్నాయి. "ఏదీ నా దృష్టిని పరిశోధననుండి మరల్చ లేదు" అని నొబెల్ మీడియా కి చెందిన ఆడమ్ స్మిత్ తో విస్మన్ చెప్పాడు. కారికోకి తన కుటుంబంనుండి తప్పించి ఇంకెక్కడనుడీ ప్రోత్సాహం లభించలేదు. అనేక వొడిదుడుకలకు నిలబడి పరిశోధనపై ఏకాగ్రత తో పట్టువదలక కృషి చేసింది. కారికో గురించిన పూర్తి వివరాలు నేటి సైన్స్ విద్యార్థులు తెలిసోవలసిన అవసరం వుంది.

References:

1. https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cg
2. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2023 https://www.nature.com/collections/bieheeeddf
3. Interview with the 2023 Nobel Prize laureate in physiology or medicine Katalin Karikó on 6 December 2023 during the Nobel Week in Stockholm, Sweden
4. https://www.nobelprize.org/all-nobel-prizes-2023/