काही प्रतिजैविके यकृतासाठी जास्त नुकसानकारक का ठरतात ?

आयआयटी मुंबईच्या नवीन अभ्यासातून असे लक्षात आले की यकृत पेशींच्या बाह्य आवरणांमध्ये प्रतिजैविके (अँटिबायोटिक्स) नेमकी कोठे जाऊन बसतात त्यावरून औषधांमुळे निर्माण होणारी विषाक्तता (टॉक्सिसिटी) लवकर ओळखता येणे शक्य होईल.

औषधांचा तोंडावाटे शरीरात प्रवेश व त्यानंतर यकृताशी होणारी परस्परक्रिया यांचे कल्पनाचित्र
श्रेय: OpenAI प्रतिमा-निर्मिती साधनांच्या सहाय्याने तयार केलेली व शोधनिबंधाच्या लेखकांनी रूपांतरित केलेली प्रतिमा.

आधुनिक औषधवैद्यकशास्त्राच्या प्रवासातील एक महत्वाचा मैलाचा दगड म्हणजे प्रतिजैविके, अर्थात अँटिबायोटिक्स. एकेकाळी जीवघेणे ठरलेले अनेक संसर्गजन्य रोग सहज बरे करणाऱ्या या औषधांमुळे दर वर्षी अगणित मृत्यू यशस्वीपणे टाळले जातात. परंतु, या भरवशाच्या औषधांचे काही अनाहूत परिणाम देखील आहेत. डॉक्टर याबाबतची निरीक्षणे बऱ्याच वर्षांपासून नोंदवत आहेत. काही प्रतिजैविकांमुळे यकृतातील विकरांचे (लिव्हर एंझाइम) प्रमाण वाढते किंवा सूज येते तर काही दुर्मिळ प्रसंगी आणखी गंभीर परिणाम होऊन यकृत निकामी होऊ शकते. या परिणामांची कारणे अद्याप स्पष्ट नाहीत.

भारतीय तंत्रज्ञान संस्था, मुंबई येथे जैवविज्ञान आणि जैवअभियांत्रिकी विभागाचे प्रा. आशुतोष कुमार आणि मलेशिया येथील सनवे विद्यापीठाचे प्रा. वेट्रीसेल्वन सुब्रमण्यन यांच्या नेतृत्वाखाली पार पडलेल्या एका संशोधनाने या समस्यांवर प्रकाश टाकला आहे. औषध किती तीव्रतेने काम करते यापेक्षाही यकृताच्या पेशींच्या बाहेरच्या आवरणाशी (पेशी पटल किंवा सेल मेंब्रेन) ते कोठे व कसे संपर्कात येते यामध्ये या समस्यांचे उत्तर दडलेले आहे असे संशोधकांनी दाखवले आहे.

"औषधाच्या रेणूमुळे पेशी पटल (पेशीच्या बाहेरील संरक्षणात्मक आवरण) किती फाटते यावर ते औषध पेशीसाठी किती हानिकारक आहे ते ठरते अशी पारंपरिक समजूत होती. आमच्या अभ्यासाच्या निष्कर्षांमुळे

हा दृष्टिकोण कदाचित बदलू शकेल," प्रा. कुमार म्हणाले.

नवनवीन आणि अधिक सुरक्षित औषधे निर्माण करण्यासाठी या माहितीचा महत्वाचा उपयोग होणार आहे. औषधे पेशी पटलाशी रेणवीय स्तरावर कशी परस्परक्रिया करतात याचा अभ्यास केल्यास, चिकित्सा परीक्षण (क्लिनिकल) चाचण्या सुरू होण्यापूर्वीच संभाव्य विषारी परिणामांचा अंदाज संशोधकांना बांधता येऊ शकतो.

औषधामुळे होणारे यकृताचे नुकसान ही वैद्यकशास्त्रातील एक चिंताजनक बाब आहे. औषधाला मान्यता मिळाल्यानंतरही त्यावर निर्बंध लागणे किंवा एखादे औषध बाजारातून मागे घेतले जाणे यामागे हे एक प्रमुख कारण असल्याचे आढळते. यातील आव्हान म्हणजे यकृताला होऊ शकणारी इजा आधीच ओळखणे कठीण असते. अनेक रुग्णांमध्ये सुरुवातीला कोणतीही लक्षणे दिसत नाहीत. काही जण एकाच वेळी अनेक औषधे घेत असल्यामुळे नेमके कोणते औषध हानिकारक ठरते आहे हे ठरवणे अवघड होते. अगदी परस्परांशी जवळचा संबंध असलेल्या औषधांचे वर्तन देखील वेगवेगळे असू शकते.

अशी दोन अतिशय प्रभावी औषधे म्हणजे टेइकोप्लेनिन आणि ओरिटावॅन्सिन. ही औषधे रुग्णालयात संसर्ग झालेला न्यूमोनिया आणि व्हेंटिलेटरशी संबंधित न्यूमोनिया यांसारख्या गंभीर जीवाणू संसर्गांवर वापरली जातात. रासायनिकदृष्ट्या ही औषधे जवळपास सारखीच आहेत आणि जीवाणूंना नष्ट करण्याची त्यांची पद्धतही साधारणपणे सारखीच आहे. तरीही, वैद्यकीय वापरामध्ये टेइकोप्लेनिनचा यकृताच्या समस्यांशी जास्त प्रमाणात संबंध जोडला जातो, तर ओरिटावॅन्सिन मानवी शरीराला अधिक चांगल्या प्रमाणात सोसते. या फरकासाठी आतापर्यंत ठोस जैव-यांत्रिक स्पष्टीकरण उपलब्ध नव्हते.

यकृताच्या विषाक्ततेबाबतची बहुतांशी संशोधने यकृत पेशींमध्ये औषधांचा चयापचय कसा होतो (मेटाबॉलिज्म) यावर लक्ष केंद्रित करणारी आहेत. परंतु, आयआयटी मुंबईच्या संशोधक गटाने प्रत्येक यकृत पेशीभोवती असलेल्या स्निग्ध (मेदयुक्त) बाह्य आवरणावर, म्हणजेच पेशी पटलावर, विशेष लक्ष केंद्रित केले.

"औषधाचा पहिला संपर्क यकृतातील पेशीच्या पटलाशी येतो. रक्तप्रवाहात फिरत असलेल्या कोणत्याही औषधाची, पेशीमध्ये प्रवेश करण्याआधी किंवा लक्ष्य पेशींवर परिणाम करण्याआधी पेशी पटलाशी परस्परक्रिया होते," सदर शोधनिबंधाचे प्रमुख लेखक श्री. आकाश कुमार झा यांनी सांगितले. यावरून संशोधकांना असे वाटले की सुरुवातीचे हानिकारक परिणाम हे पेशी पटलामध्ये सुरू होत असावेत, जेथे वहन, संदेशन आणि चयापचय करणारी अनेक प्रथिने देखील उपस्थित असतात.

औषधे आणि पेशी पटल यांच्यातील परस्परप्रक्रिया यांचा नियंत्रित पद्धतीने अभ्यास करण्यासाठी संशोधकांनी यकृतातील पेशींच्या पटलासारखी पटले कृत्रिमरित्या तयार केली. त्यानंतर, या मेदयुक्त पृष्ठभागाच्या संपर्कात आल्यावर दोन्ही औषधांच्या काय क्रिया असतात हे त्यांनी विविध जैवभौतिक तंत्रांच्या सहाय्याने तपासले. डायनॅमिक लाइट स्कॅटरिंग (डीएलएस) आणि क्रायो–ट्रान्समिशन इलेक्ट्रॉन मायक्रोस्कोपी (क्रायो-टीइएम) अशा काही तंत्रांचा यामध्ये समावेश होता. या प्रयोगांमधून संशोधकांना दिसले की ओरिटावॅन्सिन पटलांना अधिक प्रमाणात बाधित करत आहे. त्यामुळे पटले एकमेकांना चिकटून त्यांची गुठळी तयार होऊन ती एकजीव होऊन जात होती. त्यांच्या संरचनेत झालेले बदल दृष्टीस टिपता येत

होते. याउलट, टेइकोप्लेनिनमुळे हे कृत्रिम पटल बहुतांश प्रमाणात अबाधित राहिले.

वरकरणी हा निष्कर्ष चिकित्सा परीक्षण चाचण्यांच्या निष्कर्षांच्या विरुद्ध वाटला. जर ओरिटाव्हॅन्सिन पटलांचे जास्त तीव्र नुकसान करत असेल तर त्या औषधाने यकृताला होणारी इजा कमी कशी?

ही विरोधाभासी निरीक्षणे स्पष्टपणे समजून घेण्यासाठी प्रत्येक औषध पेशी पटलाच्या कोणत्या भागात जाऊन बसते हे संशोधकांनी तपासले. हे शोधण्यासाठी प्रगत प्रतिमातंत्रे (इमेजिंग) आणि संगणकीय मॉडेलिंगचा वापर केल्यानंतर संशोधकांना दिसले की ओरिटावॅन्सिन चटकन पेशी पटलाच्या मेदयुक्त आंतरभागात खोलवर जाते आणि तेथेच राहते तर, टेइकोप्लेनिन पेशी पटलाच्या बाह्य आवरणाजवळच राहते व तेथेच चिकटून राहिल्यामुळे त्याची पेशी पटलाशी होणारी परस्परक्रिया दीर्घकाळ चालू राहते.

पेशी पटलावर होणाऱ्या परिणामांचे रूपांतर यकृताला प्रत्यक्ष होणाऱ्या हानीमध्ये होते का हे तपासण्यासाठी संशोधकांनी या दोन्ही प्रतिजैवीकांचा उंदरांवर प्रयोग केला. टेइकोप्लेनिन दिलेल्या उंदरांमध्ये यकृताच्या हानीची स्पष्ट लक्षणे दिसली—यकृतातील विकरांचे वाढलेले प्रमाण, सूज, आणि यकृतातील उतींचे नुकसान. ओरिटावॅन्सिन दिलेल्या उंदरांमध्ये दिसलेले परिणाम बरेच सौम्य होते. त्यांच्या यकृतातील विकरांचे प्रमाण थोडेसेच वाढले होते व उतींचे नुकसान कमी प्रमाणात झाले होते.

पेशी पटलावर वारंवार व सातत्याने परस्परक्रिया होत राहणे जास्त हानिकारक असल्यामुळे मुख्यतः हा फरक पडतो असे संशोधकांनी सुचवले आहे.

"टेइकोप्लेनिनमुळे पेशी पटलाची रचना थोड्याच प्रमाणात बाधित होत असली तरीही ते यकृतासाठी जास्त हानिकारक आहे. याचे कारण ते पटलाच्या पृष्ठभागाला चिकटून राहते व त्यामुळे पृष्ठभागावरील विद्युत भार तसेच बाहेरील मेदयुक्त थराची रचना व हालचाल बदलते," श्री. झा यांनी स्पष्ट केले.

टेइकोप्लेनिन पेशी पटलाच्या पृष्ठभागावर जास्त काळ राहिल्यामुळे पटलाच्या विद्युत गुणधर्मांत थोडेसे बदल घडवते आणि पेशींमधील नैसर्गिक संदेशवहन प्रणालीदेखील बिघडवते. कालांतराने, असे छोटे-छोटे बदल साचत जाऊन त्यामुळे पेशींवर दीर्घकाळ ताण येऊन त्याचे रूपांतर गंभीर हानीमध्ये होऊ शकते.

ओरिटावॅन्सिन पेशी पटलाची रचना जास्त विस्कळीत करत असले तरीही ते पेशी पटलाच्या आतल्या भागात अधिक खोलवर शिरते. त्यामुळे, प्रत्यक्षात त्याचे परिणाम होत असले तरीही त्यांमुळे यकृत पेशी कार्यरत ठेवणाऱ्या पेशी पटलाशी संबंधित प्रक्रियांमध्ये थेट अडथळा निर्माण होण्याची शक्यता तुलनेने कमी असते.

थोडक्यात, पेशी पटलाच्या एकूण नुकसानामुळे नव्हे तर पटलाच्या पृष्ठभागावर सातत्याने ताण राहिल्यामुळे विषाक्तता ठरते. या निष्कर्षांमुळे *"संशोधनाचे लक्ष 'किती हानी झाली' यावरून 'औषध आणि पटल यांचा संबंध कोठे आणि किती काळ आला' याकडे वेधले गेले, आणि त्यामुळे काही औषधे यकृतासाठी जास्त हानिकारक आणि काही कमी हानिकारक का ठरतात यामागील कारण समजून घेता आले,"* प्रा. कुमार यांनी व्यक्त केले.

या दोन प्रतिजैविकांव्यतिरिक्त, या अभ्यासाच्या निष्कर्षांमधून औषधांच्या सुरक्षिततेचा अंदाज लावण्याची

एक नवी पद्धत समोर आली आहे. औषधे पेशी पटलाशी नेमकी कशी परस्परक्रिया करतात हे प्रयोगशाळेत तपासून औषध-विकास प्रक्रियेच्या सुरुवातीलाच विषारी परिणामांचा धोका ओळखता येऊ शकतो. *"पेशी पटलावर लक्ष केंद्रित करणारी ही पद्धत वापरल्यास, काही उपचारांमुळे अनपेक्षित दुष्परिणाम का होतात हे आपण शोधू शकतो. आणि त्या माहितीच्या आधारे निरोगी पेशींना होणारी हानी कमी करणारी सौम्य औषधी संयुगे तयार करता येऊ शकतात. या चाचण्या तुलनेने जलद आणि मोठ्या प्रमाणावर करता येण्यासारख्या असल्यामुळे औषधनिर्मितीमधील नियमित सुरक्षितता तपासण्यांमध्ये त्यांचा समावेश करता येईल. त्यामुळे संशोधकांना महागात पडणारे विफल प्रयोग टाळण्यास मदत होईल आणि अधिक सुरक्षित औषधे विकसित करण्याकडे वेगाने वाटचाल करता येईल,"* श्री. झा यांनी सांगितले.

निधी : RIFC, IRCC, आणि आयआयटी मुंबई.

VETTED / UNVETTED	Vetted
Title of Research Paper	Mechanistic insight into the role of lipoglycopeptide drugs in hepatotoxicity
DOI of the Research Paper as a link	https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2025.184497
List of all researchers with affiliations	Akash Kumar Jha - Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay Vetriselvan Subramaniyan - Department of Biomedical Sciences, Sir Jeffrey Cheah Sunway Medical School, Faculty of Medical and Life Sciences, Sunway University Raj Gupta- Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay Arabinda Saha- Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay Ashutosh Kumar - Department of Biosciences and Bioengineering, Indian Institute of Technology Bombay
Email of researcher/s	ashutoshk@iitb.ac.in
Writer name	Manjeera Gowravaram

Transcreator name	Shweta Bhide
Credits to Graphic:	Generated using OpenAI image generation tools and adapted by the authors of the study.
Subject [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED (Multiple allowed)	Science/Technology/Engineering/Ecology/Health/Society
Article to be Sectioned Under [FOR EDITOR] - Please Highlight in RED	Deep Dive/Friday Features/Fiction Friday/Joy of Science/News+Views/News/Scitoons/Catching up/OpEd/Featured/Sci-Qs/Infographics/Events
Social Media TAGS separated by Comma	#Antibiotics, #Livertoxicity, #Drugdevelopment
Social Media Posts Suggestions/ Links to interesting relevant content [optional] [writer]	
Social Media Handles to be added	@iitbombay
Social Media handles of writer	https://www.linkedin.com/in/manjeera-gowravaram/
Social Media handles of researchers	linkedin.com/in/ashutosh-kumar-28699b125 linkedin.com/in/akash-kumar-jha-b045b52a0
Funding information (Source: Research paper)	RIFC, IRCC, and IIT Bombay
Conflict of Interest/Competing Interest information (Source: Research paper)	None
Co-PI information (Source: Research paper)	None
Location:	Mumbai