

[COVID Information Commons \(CIC\) Research Lightning Talk](#)

Transcript of a Presentation by Ellen Foxman (Yale University), April 24, 2023



Title: [Host response-based screening for unexpected or emerging respiratory viruses](#)

[Ellen Foxman CIC Database Profile](#)

NIH Award #: [5R21AI156208-02](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[Spring 2023 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Shikhar Johri

Transcript

स्लाइड 1

एलेन फॉक्समैन:

ठीक है, बहुत बहुत धन्यवाद। मुझे आशा है - क्या मैं कर सकता हूँ - क्या मैं अच्छा हूँ? क्या हर कोई स्क्रीन देख सकता है? ठीक है, बढ़िया, ठीक है। खैर, हम सभी को रखने के लिए बहुत-बहुत धन्यवाद। यह शानदार है - मैं इन सीआईसी ईमेलों को देख रहा हूँ और अन्य लोगों को उपस्थित देख रहा हूँ, लेकिन सीआईसी में उपस्थित होने और इस समुदाय तक पहुंचने का मौका मिलना वास्तव में खुशी की बात है। आज, मैं श्वसन वायरस के लिए मेजबान प्रतिक्रिया आधारित स्क्रीनिंग पर हमारे समूह से कुछ हालिया काम साझा करना चाहता हूँ

स्लाइड 2

मैं सिर्फ सबसे महत्वपूर्ण बात से शुरू करूंगा जो इस परियोजना को बनाने वाले सभी लोगों को स्वीकार कर रहा है, जिसमें एनआईएच और अन्य स्रोतों से हमारी फंडिंग शामिल है। मैं रेड्डी चीमरला और अमेलिया हैनरॉन को भी स्वीकार करना चाहता हूँ जिन्होंने आज के साथ-साथ येल स्कूल ऑफ मेडिसिन और येल स्कूल ऑफ पब्लिक हेल्थ के कई सहयोगियों के बारे में बात करने जा रहे हैं, जो सभी इस परियोजना को होने देने के लिए मिलकर काम करते हैं।

स्लाइड 3

इसलिए इस परियोजना का लक्ष्य वास्तव में SARS-CoV-2 के लिए निगरानी के मुद्दे को संबोधित करना था - वास्तव में, नए उभरते श्वसन वायरस के लिए निगरानी। COVID महामारी के कारण ऐसा करने के लिए एक नई अनिवार्यता और उच्च प्राथमिकता है। जैसा कि आप सभी जानते हैं, उभरते श्वसन वायरस की तलाश के लिए पहले से ही बहुत सारी रणनीतियाँ हैं और यह वास्तव में महत्वपूर्ण है क्योंकि यदि हम एक वायरस को जल्दी पा सकते हैं तो हम नैदानिक परीक्षण विकसित कर सकते हैं, हम एंटीवायरल विकसित कर सकते हैं, और अंततः टीके और उम्मीद है कि भविष्य के वायरस के प्रभाव को कम करें ताकि यह उतना प्रभावशाली न हो जितना कि महामारी के पिछले कुछ वर्षों में रहा है।

यह स्लाइड सिर्फ कुछ मौजूदा रणनीतियों पर प्रकाश डालती है। एक यह देखने के लिए जूनोटिक संक्रमणों को देखना है कि क्या कोई वायरस है जिसके पास मनुष्यों में कूदने का एक अच्छा मौका है, और यह बहुत महत्वपूर्ण काम है, साथ ही निगरानी परियोजना जैसे निमोनिया के प्रकोप के लिए निगरानी परियोजनाएं जिसके कारण चीन में SARS-CoV-2 की खोज हुई। [इस परियोजना] ने नोट किया कि निमोनिया के मामलों का एक समूह था जिसमें कोई वायरोलॉजिकल निदान नहीं था। इसलिए ये रणनीतियाँ बहुत मूल्यवान हैं, लेकिन आज मैं जिस बारे में बात करने जा रहा हूँ वह एक अतिरिक्त पूरक रणनीति है जो उभरते वायरस निगरानी के लिए कुछ अप्रयुक्त संसाधनों का लाभ उठाती है।

स्लाइड 4

तो यह वास्तव में नियमित नैदानिक नमूनों का उपयोग करने के विचार पर आधारित है जो हमें वायरल निगरानी करने के लिए रोगी देखभाल के दौरान मिलते हैं। येल न्यू हेवन हेल्थकेयर में हमारे अस्पताल जैसे कई तृतीयक देखभाल अस्पतालों में एक मल्टीप्लेक्स पीसीआर पैनल है जिसका उपयोग हम रोगी निदान के लिए करते हैं। यह क्या है 10 या 15 सबसे आम श्वसन वायरस जैसे कई अलग-अलग श्वसन वायरस के लिए पीसीआर परीक्षणों के साथ एक पैनल है। अब यह वह नहीं है जो आपको मिलने वाला है यदि आप आपातकालीन कक्ष में जाते हैं और आपको स्पष्ट रूप से फ्लू या COVID है। आपको शायद उस एक वायरस के लिए एक रैपिड टेस्ट या फास्ट पीसीआर टेस्ट मिलेगा। यह परीक्षण वास्तव में अधिक जटिल मामलों के लिए तैनात किया गया है जहां यह स्पष्ट नहीं है कि क्या हो रहा है। उदाहरण के लिए, बुखार, खांसी, सांस की तकलीफ वाले किसी व्यक्ति में गैर-विशिष्ट लक्षण होते हैं। अक्सर और आप सुनिश्चित नहीं हैं कि नैदानिक तस्वीर क्या है। यहां तक कि श्वसन के मौसम के चरम पर जब इस तरह के लोग हमारे स्वास्थ्य देखभाल प्रणाली में यह परीक्षण करवाते हैं, उनमें से केवल एक तिहाई वायरस के लिए सकारात्मक होते हैं। उनमें से लगभग दो-तिहाई नहीं हैं। और उन दो-तिहाई में से अधिकांश के लिए शायद उन्हें वायरल संक्रमण नहीं है - उनके पास शायद कुछ और है जो उनकी सांस की तकलीफ या उनके बुखार या इतने पर पैदा होता है। यहां छिपे हुए, उन लोगों के बीच जहां कोई वायरस नहीं पाया गया था, शायद उन लोगों के कुछ मामले हैं जिनके पास वायरस है, लेकिन उनके पास सिर्फ एक वायरस है जिसे हम अपने पीसीआर

पैनल पर परीक्षण नहीं कर सकते क्योंकि वायरस वहां नहीं है। अभिकर्मक उस वायरस का पता लगाने के लिए वहां नहीं हैं। इन्हें खोजने में सक्षम होना बहुत अच्छा होगा क्योंकि इनमें से कुछ स्पष्ट रूप से वायरस का प्रतिनिधित्व करते हैं जिन्हें हम वास्तव में अपने रोगियों या वायरस में बीमारी पैदा करने के बारे में नहीं सोच रहे हैं जिनके बारे में हम अभी तक नहीं जानते हैं क्योंकि वे उभर रहे हैं। अनियंत्रित वायरस के लिए इन सभी नकारात्मक नमूनों का विश्लेषण करने के लिए समय लेने वाली और महंगा और वास्तव में निषेधात्मक होगा क्योंकि हमारे पास प्रति सप्ताह इनमें से सैकड़ों हैं, इसलिए इनमें से प्रत्येक पर गहरी वायरस खोज करने का कोई तरीका नहीं है। यह सिर्फ होगा, आप जानते हैं, व्यावहारिक नहीं। तो हमने यहां जो देखा वह नमूनों के लिए समृद्ध करने के लिए इन्हें स्क्रीन करने का एक तरीका है जिसमें एक अनियंत्रित वायरस होने की सबसे अधिक संभावना है। आप केवल सबसे महत्वपूर्ण नमूनों पर ध्यान केंद्रित करके घास के ढेर में उस सुई की तलाश कर सकते हैं।

स्लाइड 5

जिस तरह से हमने ऐसा करने के लिए चुना वह संक्रमण के लिए शरीर की प्रतिक्रिया का लाभ उठाना था। जब वायुमार्ग ऊतक पहली बार एक वायरस से संक्रमित हो जाता है, तो यह तुरंत एक एंटीवायरल प्रतिक्रिया शुरू करता है जिसमें कुछ एंटीवायरल प्रोटीन को स्रावित करना शामिल होता है। हमारे समूह के पूर्व काम में, हमने दिखाया कि इनमें से कुछ प्रोटीन, उदाहरण के लिए, मैं आज सीएक्ससीएल 10 के बारे में बहुत सारी बातें करूंगा जिन्हें आईपी 10 या इंटरफेरॉन-प्रेरित प्रोटीन 10 के रूप में भी जाना जाता है। यह प्रोटीन अनिवार्य रूप से नाक के उपकला कोशिकाओं द्वारा शीर्ष स्रावित प्रोटीनों में से एक है जब वे एक वायरस के संपर्क में आते हैं। हमने पहले दिखाया था कि इस प्रोटीन का स्तर - यह प्रोटीन ऊंचा कई अलग-अलग वायरस में से एक की नाक में एक महत्वपूर्ण वायरल लोड होने के साथ अत्यधिक संबंधित है जैसा कि आप यहां देखते हैं। हमने इस प्रोटीन को एक स्क्रीन के रूप में उपयोग करने की मांग की और कहा, ठीक है, यहां हमारे पास ये सभी लोग हैं जिनके पास कोई वायरस नहीं है, लेकिन उन लोगों में से जो वास्तव में अपने श्वसन पथ में एंटीवायरल प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया कर रहे हैं। जिस तरह से हम पता लगाते हैं वह ऊपरी श्वसन पथ में एंटीवायरल रक्षा के बायोमार्कर के रूप में CSCL10 का उपयोग करके है। अगर हम इसके लिए स्क्रीन कर सकते हैं तो हम तर्क देते हैं कि उस बायोमार्कर वाले ये लोग उच्च उपज वाले नमूने होने जा रहे हैं क्योंकि वे लोग हैं जिनके पास एक अनियंत्रित संक्रमण होने की संभावना है।

स्लाइड 6

इसलिए हमने दो अलग-अलग स्क्रीन बनाईं। सबसे पहले, मैं आपको उस स्क्रीन के बारे में बताऊंगा जो अमेलिया ने जनवरी 2017 के सिर्फ एक सप्ताह के नमूनों पर किया था। यह एक ऐसा सप्ताह है जहां बहुत सारे वायरस घूम रहे हैं। उस हफ्ते हमने श्वसन पैनल पर 359 नमूनों का परीक्षण किया और उनमें से अधिकांश, जैसा कि मैंने उल्लेख किया है, पैनल के सभी वायरस के लिए नकारात्मक हैं, जो उस समय केवल 10 वायरस थे, हमारे पास अधिक हैं। फिर हमने उन्हें इस बायोमार्कर CXCL10 के लिए जांच की और इसके परिणामस्वरूप केवल - इन 251 में से केवल 60 नमूनों में नाक पर एंटीवायरल प्रतिक्रिया सक्रिय थी। हमने उन पर ध्यान केंद्रित किया। लेकिन

वायरस की खोज करने से पहले हमने सोचा, ठीक है, आप जानते हैं कि हमारे पास पैनल पर केवल 10 वायरस थे, हम मौसमी श्वसन वायरस जैसे कुछ महत्वपूर्ण लोगों को याद कर रहे हैं। क्या होगा अगर हम उन लोगों के लिए परीक्षण करें? इसलिए हमने ऐसा किया और हमने पाया कि वास्तव में इन 60 नमूनों में से आधे मौसमी कोरोनावायरस के लिए सकारात्मक थे, जो रणनीति की अवधारणा का एक अच्छा प्रमाण था और हमें वास्तविक अज्ञात पर ध्यान केंद्रित करने में भी मदद की जो 32 नमूनों का प्रतिनिधित्व करते थे। हम उन सभी नकारात्मक परीक्षणों को केवल 32 नमूनों तक सीमित करने में सक्षम थे जो सबसे बड़ी रुचि के थे।

स्लाइड 7

इसके बाद, हमने नमूनों में सभी न्यूक्लिक एसिड को देखने के लिए मेटागेनोमिक अनुक्रमण करना चुना और पूछा: क्या वहां वायरस से कोई अनुक्रम है? वास्तव में हमने केवल बायोमार्कर स्तर द्वारा शीर्ष 10 पर ध्यान केंद्रित किया क्योंकि हमने पहले बायोमार्कर स्तर दिखाया था - यदि यह अधिक है तो आपको वायरस होने की अधिक संभावना है। इसलिए हमने यह आरएनए अनुक्रमण किया और हमने पाया कि नमूनों में से एक -नमूना ए - आरएनए में हजारों रीड थे, उस नमूने में, जो इन्फ्लूएंजा सी वायरस से थे। हमें लगा कि यह सिद्धांत का एक बहुत अच्छा प्रमाण है - अवधारणा का प्रमाण - क्योंकि इन्फ्लूएंजा सी वायरस एक ज्ञात वायरल रोगजनक है लेकिन यह इतना आम नहीं है और हम आमतौर पर इसके लिए परीक्षण नहीं करते हैं। यह हमारे पैनल पर नहीं है, लेकिन फिर भी हम इस रणनीति के माध्यम से इसे लेने में सक्षम थे। यह साबित करने के लिए कि यह वायरस नमूने में था, हमने प्राथमिक मानव नाक उपकला कोशिकाओं को वास्तविक रोगी के नमूने के साथ टीका लगाया और हम वायरस से साइटोपैथिक प्रभाव, सिंकिटिया गठन, साथ ही साथ इन नाक उपकला कोशिकाओं के इन स्राव में उस वायरस का निरीक्षण करने में सक्षम थे। तो यह, इस रणनीति पर हमारा पहला पास एक नमूने की पहचान करने में बहुत अच्छी तरह से काम करता है जिसमें एक अनियंत्रित नैदानिक रूप से महत्वपूर्ण वायरस था।

स्लाइड 8

अगली स्क्रीन के बारे में मैं आपको बताऊंगा-हम वास्तव में उस परियोजना को लपेटने की तरह थे जब कोविड साथ आया था और हमने सोचा था कि आप जानते हैं कि मुझे क्या आश्चर्य है कि क्या हम इसी रणनीति का उपयोग कर सकते हैं। महामारी की शुरुआत। यदि आप यहां इस ग्राफ को देखते हैं, तो ग्रे 2020 के मार्च में संयुक्त राज्य अमेरिका में केस काउंट का प्रतिनिधित्व करता है और फिर ब्लू न्यूयॉर्क राज्य है, जो हमारे अस्पताल के बहुत करीब है। ग्रीन कनेक्टिकट है और फिर लाल हमारा अस्पताल है। यहां का ब्रैकेट इस समय को इन सभी वायरस के बीच न्यूयॉर्क क्षेत्र में प्रवेश करने और उस समय के बीच दिखाता है जब हमारा पीसीआर टेस्ट ऊपर था और SARS-COV-2 के लिए चल रहा था। उन दो हफ्तों में हमने अपने श्वसन पैनल पर 375 नमूनों का परीक्षण किया जो सभी ने नकारात्मक परीक्षण किया। तो वास्तव में वहाँ था - यह उस अवधि से लगभग आधा या साठ प्रतिशत नमूनों का परीक्षण किया गया था।

हमने सोचा कि अच्छी तरह से देखते हैं कि क्या यह बायोमार्कर SARS-CoV-2 के किसी भी अनियंत्रित मामलों को उठाएगा। हमने बायोमार्कर के साथ जांच की और समानांतर में हमने RQ-PCR के साथ जांच की, COVID के लिए विशिष्ट PCR परीक्षण है।

स्लाइड 9

आखिरकार हमने पाया कि कोविड के चार अनियंत्रित मामले थे जिन्हें हमने पीसीआर द्वारा खोजा था जैसा कि यहां इन लाल डॉट्स में दिखाया गया है। तब यह ग्राफ बायोमार्कर के स्तर का प्रतिनिधित्व करता है। आप जो देख सकते हैं, वह 92 प्रतिशत नमूनों के लिए अधिकांश नमूनों के लिए है जो बायोमार्कर हमारे कटऑफ दहलीज से नीचे था। एक छोटे से प्रतिशत के लिए, के बारे में, आप जानते हैं, आठ प्रतिशत नमूने, बायोमार्कर उस दहलीज से ऊपर था। कोविड पॉजिटिव सैंपल के सभी उस समूह में थे। इसलिए अगर हमारे पास सिर्फ था - अगर हम चाहते थे कि हम पहले बायोमार्कर स्क्रीन कर सकते थे और केवल पीसीआर द्वारा नमूनों का एक दसवां परीक्षण किया और फिर भी सभी अनियंत्रित मामलों को पाया। यह वास्तव में एक अच्छा तरीका था कि यह रणनीति कैसे काम कर सकती है, इसका एक व्यापक दृष्टिकोण प्राप्त करें। इसके अलावा, स्क्रीनिंग के लिए इन नाक के नमूनों का उपयोग करने का लाभ यह है कि हम सीधे, ग्रुबॉब लैब से अपने सहयोगियों के साथ, उन वायरस का अनुक्रम प्राप्त करने और आणविक महामारी विज्ञान करते हैं जो ग्रुबाग लैब में उनकी विशेषता है। उन्होंने पाया कि, दिलचस्प बात यह है कि महामारी में उस प्रारंभिक समय बिंदु से ये सभी चार अलग-थलग सभी आनुवंशिक रूप से अलग थे। यह दर्शाता है कि SARS-COV-2 उस समय ट्रांसमिशन की कई अलग-अलग लाइनों द्वारा हमारे स्वास्थ्य देखभाल प्रणाली और कनेक्टिकट में आ रहा है। यह सब एक स्रोत से नहीं था। इसलिए उस तरह की बड़ी तस्वीर आपको उस समय तक महसूस करने की तुलना में बहुत अधिक व्यापक थी।

स्लाइड 10

अंत में - मेरे पास आज वास्तव में इस पर चर्चा करने का समय नहीं है - लेकिन यदि आप रुचि रखते हैं तो मैं आपको केवल कागज पर इंगित करना चाहता हूँ और आपको बता दूँ कि हमने इन अज्ञात नमूनों का बहुत अधिक गहरा लक्षण वर्णन किया है और उनकी तुलना वायरस पॉजिटिव और वायरस नकारात्मक रोगियों के ज्ञात मामलों से की है। हमने आरएनए अनुक्रमण और साइटोकिन प्रोफाइलिंग का उपयोग करके संक्रमण के लिए नाक मेजबान प्रतिक्रिया को देखा। आप अधिक सूक्ष्म पैटर्न देख सकते हैं। इसलिए ज्यादातर आज मैंने एक बायोमार्कर - सीएक्ससीएल 10 में ऊंचाई के बारे में बात की - लेकिन वास्तव में कई पैटर्न हैं जिन्हें आप चुन सकते हैं जो भविष्य में अधिक परिष्कृत मेजबान प्रतिक्रिया स्क्रीन विकसित करने और रोगी आबादी में अनियंत्रित संक्रमणों के बारे में अधिक जानने के लिए सहायक हो सकते हैं।

स्लाइड 11

बस संक्षेप में: इस अध्ययन के प्रमुख निष्कर्ष यह थे कि हमने अनियंत्रित वायरस वाले नमूनों के लिए समृद्ध करने के लिए वायरस के लिए नाक के श्लेष्म प्रतिक्रिया के एक एकल बायोमार्कर का उपयोग किया। हम वायरस

नकारात्मक परीक्षण करने वाले इन रोगी नमूनों का उपयोग करते हैं और बायोमार्कर का उपयोग यह उजागर करने के लिए करते हैं कि हमें किन नमूनों का पीछा करना चाहिए। इन स्क्रीनों ने इन्फ्लूएंजा सी वायरस के एक अनियंत्रित मामले के साथ-साथ SARS-CoV-2 के चार अनियंत्रित मामलों का निदान किया जो महामारी विज्ञान के लिए महत्वपूर्ण थे। अब हम जो कर रहे हैं वह यह है कि हम वर्कफ्लोज़ को अधिक स्वचालित बनाकर इस स्क्रीनिंग को बढ़ाना चाहते हैं और पेपर में इसके बारे में थोड़ा सा है। हम उन लोगों के साथ सहयोग करने में भी रुचि रखते हैं जिनके पास विभिन्न भौगोलिक क्षेत्रों के नमूने हो सकते हैं क्योंकि स्पष्ट रूप से विभिन्न क्षेत्रों में आपके पास अलग-अलग अनियंत्रित वायरस हो सकते हैं। हम इन नाक इम्यूनोफेनोटाइपिंग का उपयोग करने में भी रुचि रखते हैं ताकि हमारे रोगी आबादी में अनियंत्रित संक्रमण क्या हो रहा है, इसे आगे बढ़ाने में मदद मिल सके।

स्लाइड 12

तो इसके साथ, मैं अपनी बात समाप्त करूँगा और मुझे इसके अंत में – सभी की बातचीत के अंत में कोई भी अतिरिक्त प्रश्न लेने में खुशी होगी। तो आपके ध्यान के लिए बहुत-बहुत धन्यवाद।