

COVID Information Commons (CIC) Research Lightning Talk

Transcript of a Presentation by Gregory Bix (Tulane University) October 10, 2023



Title: SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders

NIH Publication: SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders

<https://youtu.be/3WyApQzmy7k>

[Fall 2023 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Shikhar Johri

---

Transcript

स्लाइड 1

धन्यवाद लॉरेन, मैं वास्तव में इसकी सराहना करता हूँ।

स्लाइड 2

ठीक है, ठीक है, आज मैं आपसे कुछ ऐसे कामों के बारे में बात करने जा रहा हूँ जो मैं महामारी शुरू होने के बाद से पिछले कुछ वर्षों से कर रहा हूँ। मैं उपन्यास इंटरैक्शन को देख रहा था जो वायरस का रिसेप्टर्स के साथ होता है जिसे हमने शरीर में पहचाना है और फिर हम चिकित्सीय रूप से इसे कैसे लक्षित कर सकते हैं और इसका मस्तिष्क पर क्या प्रभाव पड़ता है।

स्लाइड 3

हमारा काम वास्तव में स्पाइक प्रोटीन पर केंद्रित है। मुझे यकीन नहीं है कि आप मेरे पॉइंटर को देख सकते हैं क्योंकि मैं इसे स्थानांतरित करता हूँ? ठीक है, बहुत बढ़िया। इसलिए हमारा काम वास्तव में स्पाइक प्रोटीन पर केंद्रित है जिसका उपयोग वायरस कोशिका की सतह के रिसेप्टर्स को बांधने के लिए करता है और अंततः कोशिकाओं पर हमला करता है।

स्लाइड 4

हमने महामारी में बहुत पहले पहचान लिया - हम और अन्य - कि स्पाइक प्रोटीन के अमीनो एसिड अनुक्रम में आरजीडी नामक एक विशेष तीन अमीनो एसिड संरचना थी। यह प्रोटीन संरचनाओं में एक विशेष बाध्यकारी आकृति है जो इंटीग्रिन नामक सेल सतह रिसेप्टर्स के एक विशेष वर्ग को पहचानता है। इसके बारे में विशेष रूप से दिलचस्प बात यह है कि यह दुगना है: एक, कि SARS-CoV-2 अन्य कोरोनाविर्यूज के बीच अपेक्षाकृत अद्वितीय था जिसे आप स्क्रीन पर सूचीबद्ध देखते हैं कि इसमें यह बाध्यकारी आकृति थी और अन्य में नहीं। 2020 की शुरुआत में महामारी की शुरुआत में ही यह अनुमान

लगाया गया था कि कोरोनावायरस स्पाइक प्रोटीन पर इस इंटीग्रिन बाइंडिंग डोमेन की उपस्थिति कुछ विषाणु को व्यक्त कर सकती है जो वायरस ने हम सभी पर फैलाई है।

#### स्लाइड 5

कहा जा रहा है कि, हमने और अन्य लोगों ने देखा कि इस विशेष स्पाइक प्रोटीन के साथ क्या हो रहा था क्योंकि पिछले कुछ वर्षों में विभिन्न प्रकार उभरे थे। निश्चित रूप से, स्पाइक प्रोटीन में प्रत्येक उत्परिवर्तन और उत्परिवर्तन के साथ यह इंटीग्रिन बाइंडिंग रूपांकन, यह आरजीडी, जो पहले से ही भाले की नोक पर काफी प्रमुखता से व्यक्त किया गया था, इसलिए बोलने के लिए, विभिन्न उत्परिवर्तनों के साथ और भी प्रमुख था। यहां आप यूके वेरिएंट को देख रहे हैं, लेकिन बाद के वेरिएंट ने इसे जन्म दिया है। इसलिए कोरोनावायरस के स्पाइक प्रोटीन की नोक पर एक विशिष्ट रिसेप्टर बाइंडिंग डोमेन है जिसने इंटीग्रिन के रूप में जाने वाले रिसेप्टर्स के इस वर्ग को बांधने की एक अनूठी क्षमता व्यक्त की।

#### स्लाइड 6

ठीक है, इसलिए इंटीग्रिन, बहुत मूल रूप से, वे दो सबयूनिट्स से बने होते हैं: एक अल्फा और एक बीटा। वे बाह्य मैट्रिक्स नामक किसी चीज़ से बंधते हैं। एक्स्ट्रासेल्युलर मैट्रिक्स अनिवार्य रूप से गोंद है जो कोशिकाओं को एक साथ रखने में मदद करता है। यह आधार झिल्ली बनाता है। शरीर की प्रत्येक कोशिका विभिन्न पूरकों के इंटीग्रिन को व्यक्त करती है। इन सबयूनिट्स को अल्फा और बीटा के रूप में संदर्भित किया जाता है, जिसके आधार पर अल्फा बॉन्ड किस बीटा या किस बीटा के साथ आपको रिसेप्टर्स मिलते हैं जिनके पास बाह्य मैट्रिक्स के विभिन्न घटकों के लिए अलग-अलग संबंध होते हैं।

#### स्लाइड 7

हम विशेष रूप से कुछ में रुचि रखते थे जो मस्तिष्क में व्यक्त किए जाते हैं। यह योजनाबद्ध अनिवार्य रूप से इंटीग्रिन सबयूनिट्स दिखाता है जो रक्त-मस्तिष्क बाधा कहलाने में मदद करता है। मैं इसे थोड़ा सा वापस ले जाऊंगा, लेकिन अनिवार्य रूप से एक बाधा है जो मस्तिष्क और मस्तिष्क मस्तिष्क पैरेन्काइमा से रक्त और संवहनी डिब्बों को अलग करती है। यह कसकर विनियमित है और वायरस और अन्य संक्रामक एजेंट रक्त-मस्तिष्क बाधा को प्रभावित कर सकते हैं। नतीजतन मस्तिष्क में संक्रमण या सूजन, सूजन उस तरह की चीज हो सकती है। ये इंटीग्रिन जिनका मैं जिक्र कर रहा था, इस रक्त-मस्तिष्क बाधा की जकड़न को विनियमित करने में मदद करते हैं, जो एक मिनट में बहुत महत्वपूर्ण हो जाएगा।

#### स्लाइड 8

फिर, हमने अपनी प्रयोगशाला में विशिष्ट मॉड्यूलेटर या इंटीग्रिन के अवरोधकों को देखते हुए बहुत समय बिताया है और एक जिसे मैं काफी हद तक बात करने जा रहा हूं। इसे ATN-161 कहा जाता है। यह एक पेप्टाइड है जो अल्फा 5 बीटा 1 जैसे इंटीग्रिन से जुड़ सकता है, जिसे हमने तब से एक COVID रिसेप्टर के रूप में पहचाना है और हमने यह देखने के लिए बहुत काम किया है कि इस अवरोधक पेप्टाइड में वास्तव में चिकित्सीय प्रभावकारिता हो सकती है या नहीं।

#### स्लाइड 9

यह कुछ वर्षों के काम का सारांश है, लेकिन यह कहने के लिए पर्याप्त है, यहां आप वायरस के स्पाइक प्रोटीन को देख रहे हैं। यह ज्ञात रिसेप्टर्स के साथ बातचीत करता है। ACE-2 वह है जिसे आपने शायद

सुना होगा और इंटीग्रिन से जुड़ा होगा। यह इंटरैक्शन वायरस को एक सेल में ले जाने की सुविधा देता है और फिर उस पोस्ट-सेल आक्रमण के परिणामस्वरूप होने वाली सभी बुरी चीजें होती हैं।

#### स्लाइड 10

हमने यह प्रदर्शित करने के लिए बहुत काम किया है, अनिवार्य रूप से, कि यदि कोई केवल स्पाइक प्रोटीन लेता है और इसे कोशिकाओं और संस्कृति पर डालता है - इस मामले में, ये मस्तिष्क एंडोथेलियल कोशिकाएं हैं, हमने रक्त-मस्तिष्क बाधा अखंडता के कई अलग-अलग संकेतकों को देखा। हम देखते हैं कि स्पाइक प्रोटीन अपने आप में वास्तव में रक्त मस्तिष्क बाधा से जुड़े इन प्रोटीनों के अभिव्यक्ति पैटर्न को बदल सकता है। यह उन्हें कम करता है, जो एक सुराग है (और चूंकि दूसरों द्वारा मान्य है) कि वायरस वास्तव में संवहनी बाधाओं को प्रभावित कर सकता है।

#### स्लाइड 11

हमने महामारी की शुरुआत में बहुत काम किया था ताकि अनिवार्य रूप से यह दिखाया जा सके कि ये स्पाइक प्रोटीन इंटीग्रिन से जुड़ सकते हैं और हम इस पेप्टाइड के साथ सह-इनक्यूबेट करके इस इंटरैक्शन को अवरुद्ध कर सकते हैं जिसका मैंने पहले उल्लेख किया था - ATN-161। यह एक ऐसा अध्ययन है जो COVID-19 में बहुत पहले किया गया था।

#### स्लाइड 12

हमने दिखाया, मुझे लगता है कि समान रूप से महत्वपूर्ण है, कि अगर हमने कोशिकाओं को जोड़ा - वायरस, बल्कि, जीवित वायरस - कोशिकाओं में, हम इस अवरोधक को अल्फा 5 बीटा 1 इंटीग्रिन में जोड़कर बहुत सारे वायरल प्रतिकृति को अवरुद्ध कर सकते हैं। यह यहां ग्राफ द्वारा दिखाया गया है।

#### स्लाइड 13

और यहां, आप केवल उन कोशिकाओं को देख रहे हैं जो वायरस के साथ सह-ऊष्मायन थीं। ये सभी छोटी गोल गेंदें या सजीले टुकड़े कोशिकाएं हैं जो वायरस से प्रभावित होती हैं। जब हम इसे अपने एटीएन पेप्टाइड के साथ इलाज करते हैं, तो हम बड़े पैमाने पर इन गोल सेल संरचनाओं को दबा सकते हैं, जो वायरल प्रतिकृति का पर्याय है।

#### स्लाइड 14

पशु मॉडल में - COVID-19 को देखने के लिए कई अलग-अलग पशु मॉडल हैं - मेरी प्रयोगशाला ने कई अलग-अलग पशु मॉडल का लाभ उठाया है क्योंकि वे उपलब्ध हो जाते हैं। एक विशेष मॉडल में, आप एक सामान्य लैब माउस को एसीई -2 के मानव रूप को व्यक्त कर सकते हैं, जो वायरस के लिए एक ज्ञात रिसेप्टर है। उस समय, एक मानक प्रयोगशाला माउस को संक्रमण के लिए अतिसंवेदनशील बनाने का यही एकमात्र तरीका था। अगर हमने इन चूहों को कोरोनावायरस के साथ टीका लगाया और फिर एटीएन -161 के साथ उनका इलाज किया, तो हम जानवरों में वायरल लोड को काफी दबा सकते हैं।

#### स्लाइड 15

एक अलग मॉडल में जहां चूहों को वायरस के साथ मानव ACE-2 व्यक्त करने के बजाय, हम वास्तव में एक ट्रांसजेनिक माउस का उपयोग कर सकते हैं, जिसे K-18 कहा जाता है, जिसने हर जगह मानव

ACE-2 व्यक्त किया - इसी तरह, अगर हम उन चूहों को संक्रमित करते हैं, तो हम वास्तव में ATN-161 के साथ इलाज करके संक्रमण को रोक सकते हैं।

#### स्लाइड 16

लेकिन एक बेहतर उपकरण जो पिछले वर्ष में उभरा है, वह कोरोनावायरस का एक संस्करण है जो सबसे अनुकूल था। यह एक SARS-CoV-2 था जिसे मानक प्रयोगशाला चूहों में पारित किया गया था, एक माउस में डाल दिया गया था। संक्रमित करने की अनुमति दी, माउस से बाहर निकाला गया, एक अलग जानवर में पारित किया गया, आदि, आदि। दस मार्ग के बाद, वायरस वास्तव में जंगली प्रकार के चूहों को संक्रमित कर सकता है। यह वास्तव में प्रयोगशालाओं में कोरोनावायरस अनुसंधान की सुविधा प्रदान करता है क्योंकि अब कोई मानक चूहों के साथ काम कर सकता है जो अधिकांश प्रयोगशालाओं तक पहुंच रखते हैं।

#### स्लाइड 17

इसलिए हमने इसका लाभ उठाया और हमने कई अध्ययन किए और जब हमने चूहों को संक्रमित किया, तो हमने बस दो या तीन दिन इंतजार किया और मस्तिष्क में मार्करों को देखना शुरू कर दिया। हमने नोट किया कि उन्हीं प्रकार के जंक्शन प्रोटीन - ये प्रोटीन हैं जो स्थिर होते हैं, रक्त-मस्तिष्क बाधा की जकड़न को सुविधाजनक बनाते हैं। यहां, आप देख रहे हैं कि क्लॉडिन -5 एक है - हम इस प्रोटीन के स्तर में उल्लेखनीय कमी देखते हैं। फिर, यह रक्त-मस्तिष्क बाधा स्थिरता के लिए महत्वपूर्ण है। हम कोरोनावायरस संक्रमण के साथ मस्तिष्क में भड़काऊ कोशिकाओं और एस्ट्रोसाइट्स में उल्लेखनीय वृद्धि भी देखते हैं। अब, मुझे इंगित करना चाहिए - वायरस फेफड़ों में डाल दिया जाता है, इसलिए हम तीन दिन बाद मस्तिष्क में देख रहे हैं। यह वास्तव में मस्तिष्क में वायरस के प्रवेश की अनुपस्थिति में है। हम मस्तिष्क में परिवर्तन देख रहे हैं जो संक्रमण के तीन दिन बाद रक्त-मस्तिष्क बाधा व्यवधान और न्यूरोइन्फ्लेमेशन का संकेत देते हैं।

#### स्लाइड 18

यह सिर्फ एक और उदाहरण है - हम माइक्रोग्लियल कोशिकाओं से एक दाग देख रहे हैं, जो मस्तिष्क निवासी प्रतिरक्षा कोशिकाएं हैं। मानक चूहों में कोरोनावायरस संक्रमण के तीन दिन बाद माइक्रोग्लिया की इम्यूनो-रिएक्टिविटी में उल्लेखनीय वृद्धि हुई है।

#### स्लाइड 19

यह सिर्फ एक और योजनाबद्ध फिर से है जहां हमने चूहों, मानक प्रयोगशाला चूहों को MA10 से संक्रमित किया और फिर हमने उस ATN-161 के साथ भी इलाज किया।

#### स्लाइड 20

बहुत अच्छी तरह से, हमने सूजन के विभिन्न मार्करों पर प्रभाव देखा। यह इंटरल्यूकिन -6 है, मस्तिष्क में प्रिनफ्लेमेटरी साइटोकिन्स। हमने देखा कि ATN-161 मस्तिष्क में प्रोइंफ्लेमेटरी साइटोकिन को काफी कम कर सकता है। हमने क्लॉडिन -5 में कमी को अवरुद्ध करने पर समान प्रभाव देखा, जो आपको रक्त मस्तिष्क-बाधा अखंडता के मार्कर के रूप में मिलता है।

#### स्लाइड 21

बहुत संक्षेप में, मुझे लगता है कि इस कॉल पर हर कोई लंबे COVID से परिचित है, इसलिए मैं इस स्लाइड को विस्तार से नहीं बताऊंगा।

स्लाइड 22

लेकिन यह कहने के लिए पर्याप्त है, नैदानिक लंबे COVID में नोट किए गए परिवर्तनों में से एक मस्तिष्क में रक्त के प्रवाह में कमी है।

स्लाइड 23

ऐसा होने के कई अलग-अलग कारण हो सकते हैं, लेकिन हमने कैरोटिड धमनियों पर कॉइल डालकर उन मानक प्रयोगशाला चूहों में इसे मॉडल करने का फैसला किया - ये प्रमुख रक्त वाहिकाएं हैं जो मस्तिष्क को रक्त खिलाती हैं - और यदि आप प्रतिबंधित करते हैं, लेकिन रक्त प्रवाह को खत्म नहीं करते हैं, आमतौर पर एक मानक माउस में क्या होता है कुछ हफ्तों के बाद मस्तिष्क में एक सफेद पदार्थ की चोट होती है। लगभग एक महीने के बाद, ये जानवर संज्ञानात्मक हानि विकसित करना शुरू कर देते हैं। तो यह मस्तिष्क में रक्त का एक पुराना हाइपोप्रोफ्यूजन है जिसके परिणामस्वरूप संज्ञानात्मक गिरावट आती है।

स्लाइड 24

यह एक तथाकथित संवहनी मनोभ्रंश है। हमने कई अध्ययन किए और अनिवार्य रूप से दिखाया कि यदि आप ऐसा करते हैं, तो इन कॉइल को लगाने के लगभग एक सप्ताह बाद प्रतीक्षा करें और फिर चूहों को संक्रमित करें, उनके दिमाग बहुत खराब हैं यदि आप उन्हें अकेले संक्रमित करते हैं या यदि आप कॉइल डालते हैं खुद को। यह एक अल्फा 5 इंटीग्रिन है जो एक रिसेप्टर है जिसे हमने कोरोनोवायरस के लिए पहचाना है - मस्तिष्क में स्तर छत के माध्यम से जाते हैं।

स्लाइड 25

हमने माइक्रोग्लिया में बदलाव देखा। हमने जीएफएपी में बहुत महत्वपूर्ण बदलाव देखे, मस्तिष्क में फिर से एस्ट्रोसाइट मार्कर।

स्लाइड 26 - 27

मैं आगे बढ़ने जा रहा हूं। अनिवार्य रूप से, यदि कोई प्रयोगशाला चूहों में संक्रमण के बाद महीनों बाद देखता है, तो हम न्यूरोइन्फ्लेमेशन के स्पष्ट संकेत देखते हैं जो पुराने हैं। तो यह संक्रमण के 30 दिनों के बाद है और हम मस्तिष्क में रक्त वाहिकाओं के आसपास परिवर्तन देखते हैं जो बने रहते हैं। यह एक प्रायोगिक लंबा COVID है।

स्लाइड 28

हम मस्तिष्क के कुछ हिस्सों में न्यूरोन्स की एक महत्वपूर्ण गिरावट देखते हैं जहां आप न्यूरोन्स को दूर नहीं करना चाहते हैं। इस मामले में, हिप्पोकैम्पस जो दीर्घकालिक स्मृति में नई स्मृति के समेकन के लिए महत्वपूर्ण है। यह संक्रमण के 60 दिनों के बाद है और कई चूहों में हमने एक महत्वपूर्ण न्यूरोनल सेल ड्रॉपआउट देखा।

स्लाइड 29

यह सिर्फ सूजन के लक्षण दिखा रहा है, फिर से, जो संक्रमण के दो महीने बाद पुराने थे।

स्लाइड 30

मैं आपको इस विचार के साथ छोड़ना चाहता हूँ कि अब हम उस चरण में हैं जहाँ हम मानक प्रयोगशाला चूहों में कोरोनावायरस संक्रमण को अच्छी तरह से मॉडल कर सकते हैं। दुर्भाग्य से, इन जानवरों की एक संख्या में, संक्रमण के बाद हफ्तों से महीनों तक, हम मस्तिष्क में परिवर्तन देखते हैं जो तब बदतर हो जाते हैं जब हम सुपरइम्पोज़ करते हैं, रक्त प्रवाह को कम करते हैं, जब हम संज्ञानात्मक गिरावट का मॉडल करते हैं। हालांकि, हमें लगता है कि विशेष रिसेप्टर्स हैं जो कोरोनावायरस को विशेष रूप से वायरल बनाते हैं कि हम इस मामले में, एटीएन -161 के साथ भी मॉड्यूलेट कर सकते हैं, जिसे हम संभावित डिमेंशिया थेरेपी के रूप में भी अध्ययन कर रहे हैं। मुझे लगता है कि क्योंकि यह रिसेप्टर कोरोनावायरस संक्रमण में मनोभ्रंश और संवहनी अखंडता दोनों में भूमिका निभा सकता है, यह वायरस के साथ-साथ इसके साथ जुड़े संवहनी [अस्पष्ट] दोनों के इलाज में दोहरे उद्देश्य की सेवा कर सकता है।

स्लाइड 31-32।

उम्मीद है, मैं बहुत दूर नहीं गया हूँ। मैं सिर्फ एक टीम को स्वीकार करूँगा जिसने शोध करने में मदद की।

स्लाइड 33-34

और मेरे सहयोगी। मुझे लगता है कि हम आपके प्रश्नों के लिए बहुत अंत तक प्रतीक्षा करेंगे। आपका ध्यान देने के लिए बहुत बहुत धन्यवाद।