

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

Transcript of a Presentation by Rebecca Powell (Icahn School of Medicine, Mt. Sinai), January 31, 2023



Title: [Comprehensive assessment of SARS-CoV-2-reactive antibodies in human milk to determine their potential as a COVID-19 therapeutic and as a means to prevent infection of breastfed babies](#)

[Rebecca Powell CIC Database Profile](#)

NSF Award #: [5R01AI158214-02](#)

[YouTube Recording with Slides](#)

[January 2023 CIC Webinar Information](#)

Transcript Editor: Lauren Close

Transcript

स्लाइड 1

ठीक है, इसलिए मैं न्यूयॉर्क शहर में माउंट सिनाई में एक मानव दूध प्रतिरक्षाविज्ञानी हूँ। आज मैं आपसे SARS-CoV2 संक्रमण के लिए मानव दूध प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया पर हमारे काम के बारे में बात करने जा रहा हूँ।

स्लाइड 2

तो सिर्फ इसलिए कि हर कोई एक ही पृष्ठभूमि से नहीं आ रहा है, मैं एंटीबॉडी और सामान्य रूप से प्रतिरक्षा प्रणाली के अन्य हिस्सों पर थोड़ी सी पृष्ठभूमि देने जा रहा हूँ। तो एंटीबॉडी एक विदेशी पदार्थ की उपस्थिति के जवाब में बी कोशिकाओं द्वारा उत्पादित एक सुरक्षात्मक प्रोटीन है। वे विदेशी पदार्थ को पहचानते हैं और उस पर कुंडी लगाते हैं ताकि उन्हें शरीर से हटाया जा सके। जब यह विदेशी पदार्थ शरीर में प्रवेश करता है, तो प्रतिरक्षा प्रणाली इसे पहचानती है क्योंकि इसके प्रोटीन स्वयं से भिन्न होते हैं और कोई भी एंटीबॉडी जो स्वयं के साथ प्रतिक्रिया कर सकती है, कम से कम सिद्धांत रूप में, प्रतिरक्षा प्रणाली के विकास के हिस्से के रूप में मौजूद और समाप्त नहीं होती है। तो एक विदेशी तत्व से वे प्रोटीन, एक वायरस की तरह, हमारे अपने प्रोटीन से बहुत अलग हैं। एंटीबॉडी के दो पहलू होते हैं। इसका चर पक्ष है जहां आप यहां वीएस देखते हैं। यही SARS-CoV2, COVID-19 जैसे रोगजनकों से संपर्क करता है। वे हर एंटीबॉडी के लिए अलग हैं - यह थोड़ा अलग है। यह परिवर्तनशील क्षेत्र है और इस तरह वे एक विदेशी प्रोटीन को पहचानते हैं। फिर यह दूसरा पक्ष निरंतर क्षेत्र या एफसी क्षेत्र है और यही वह है जो कुछ अन्य एंटीवायरल

गतिविधियों में मध्यस्थता करेगा और हमारी प्रतिरक्षा प्रणाली की कुछ कोशिकाओं पर रिसेप्टर्स को बांधेगा।

स्लाइड 3

तो एंटीबॉडी के विभिन्न स्वाद हैं। मैं आज मुख्य रूप से आईजीए के बारे में बात करने जा रहा हूँ क्योंकि आईजीए दूध में लगभग 90% एंटीबॉडी है। लेकिन सीरम में - इसलिए हमारे रक्त में आप ज्यादातर आईजीजी के बारे में सुनते हैं, इसलिए सीरम में यही प्रमुख है। फिर अन्य स्वाद हैं जो मैं आज नहीं जाऊंगा, लेकिन सिर्फ इतना है कि आप जानते हैं कि कई अलग-अलग प्रकार के एंटीबॉडी हैं और केवल एंटीबॉडी कहना और इसके साथ किया जाना इतना आसान नहीं है। कई प्रकार के होते हैं।

स्लाइड 4

मानव दूध में, एंटीबॉडी, जैसा कि मैंने कहा, लगभग 90% IgA। अधिकतर, एक डिमर के रूप में, जिसका अर्थ है दो IgAs एक साथ बंधे। इसमें से अधिकांश स्रावी रूप में होने जा रहा है। स्रावी एंटीबॉडी बहलक होते हैं, इसका मतलब है कि उनके पास विभिन्न प्रकार के प्रोटीन संयुक्त हैं। इस मामले में, वे एक डिमर हैं जो ज्यादातर आप दूध में आईजीए कैसे पाते हैं। यह जे-चेन नामक एक अन्य प्रोटीन द्वारा एक साथ बंधे होने जा रहा है जो बी कोशिकाओं द्वारा बनाया गया है और फिर स्रावी घटक में लपेटा जाता है।

स्लाइड 5

मैं जोड़ता हूँ कि यह उसी का एक छोटा कार्टून है। दो प्रकार के आईजीए हैं - मैं आज इसमें नहीं जा रहा हूँ - लेकिन वे थोड़ा अलग संरचित हैं और आईजीए -1 प्रमुख है। तो यहां आप एक डिमर देखते हैं जो जे-चेन द्वारा जटिल है जो बी कोशिकाओं द्वारा बनाया गया है और यह ज्यादातर वही है जो आप कुल संरचना के संदर्भ में दूध में पाते हैं। फिर यह इस स्रावी घटक में दूध में अपने स्राव के हिस्से के रूप में लपेटा जाता है। इसलिए स्रावी घटक दूध जैसे क्षरण और कठोर श्लेष्मिक वातावरण से सुरक्षा के लिए महत्वपूर्ण है, जैसे शिशुओं की मौखिक नाक गुहा और विशेष रूप से जीआई पथ। इसलिए हम अपने म्यूकोसल तरल पदार्थों में एंटीबॉडी के इस अत्यधिक संरक्षित रूप के लिए विकसित होते हैं क्योंकि वे सीरम की तुलना में अपेक्षाकृत कठोर होते हैं। दिलचस्प बात यह है कि एक चीज जो हम अपनी प्रयोगशाला में खोज रहे हैं, वह यह है कि दूध से प्राप्त स्रावी आईजीए - क्योंकि आप बड़ी मात्रा में दूध प्राप्त कर सकते हैं - COVID या अन्य रोगजनकों के खिलाफ एंटीबॉडी का एक चिकित्सीय वर्ग अत्यधिक कुशल हो सकता है जब आपको उन एंटीबॉडी की आवश्यकता होती है श्वसन पथ या जीआई पथ जैसे कठोर श्लेष्म वातावरण में टिकाऊ होने के लिए।

स्लाइड 6

स्रावी एंटीबॉडी - आपको इस आरेख में बहुत अधिक लपेटने की ज़रूरत नहीं है, लेकिन जैसा कि मैंने कहा और जो रुचि रखते हैं, उनके लिए जिस तरह से वे अपने स्रावी घटक प्राप्त करते हैं, वह वास्तव में जब बी कोशिकाएं स्तन ग्रंथि में स्थानांतरित होती हैं और वे उस आईजीए डिमर का स्राव करते हैं क्योंकि इसे दूध में पंप किया जा रहा है, रिसेप्टर का एक टुकड़ा जो आईजीए को दूध में पंप करता है वह बंद हो जाता है और वह स्रावी श्रृंखला है। यही आईजीए को लपेटता है। हमारे पास दूध में आईजीजी और अन्य रूप भी हैं। आईजीटी कुल का लगभग 2% है और यह आम तौर पर सीरम से आने वाला है, अपेक्षाकृत निष्क्रिय तरीके से आ रहा है। बी कोशिकाएं जो अंततः दूध स्रावी आईजीए का उत्पादन करती हैं, वास्तव में ज्यादातर आंत से उत्पन्न होती हैं - आंत से जुड़े लसीका ऊतक से। इसे एंटरो-स्तन लिंक के रूप में जाना जाता है और आप कल्पना कर सकते हैं कि यह बच्चों को पर्यावरण में जीवित रहने में मदद करने के लिए एक बहुत ही महत्वपूर्ण विकसित तंत्र है। जैसा कि हम विकसित हो रहे थे या आज कम आय सेटिंग्स में जहाँ आधुनिक चिकित्सा उपलब्ध नहीं है और जो कुछ भी स्तनपान कराने वाला व्यक्ति रोगजनक के रूप में सांस लेता है

या निगलता है, तो मुख्य रूप से आंत में एक प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया उठाई जाती है और फिर आंत से बी कोशिकाएं लिम्फेटिक्स के माध्यम से स्तन ग्रंथि तक जाती हैं और इस प्रकार एंटीबॉडी बनाती हैं जो दूध में अत्यधिक टिकाऊ होती हैं। यह वास्तव में बच्चे को उन्हीं रोगजनकों से बचाता है और बच्चे को उन रोगजनकों से मरने से रोकता है।

स्लाइड 7

निष्क्रिय टीकाकरण क्या है? जब किसी बच्चे या बच्चे को मानव दूध मिलता है तो वे नहीं होते हैं - ऐसा नहीं है कि वे टीका लगवा रहे हैं, ऐसा नहीं है कि वे खुद संक्रमित हो रहे हैं, लेकिन इसे हम निष्क्रिय टीकाकरण कहते हैं। यह पिछली सुरक्षा बच्चे के मुंह, ऊपरी श्वसन क्षेत्र और पाचन तंत्र के श्लेष्म झिल्ली को कोटिंग करके काम करती है। यह सुरक्षा की एक परत प्रदान करता है जो उन क्षेत्रों में कोशिकाओं को संक्रमित होने से रोक सकता है यदि बच्चा वायरस के संपर्क में है। या यह उस संक्रमण को कम कर सकता है, इसलिए वायरल प्रतिकृति को धीमा कर दें। यह प्रभाव अस्थायी है और एंटीबॉडी को कुछ घंटों के भीतर अपमानित या धोने की उम्मीद होगी। इसे हर फीड के साथ फिर से भरना होगा। शिशुओं को अपना दूध बहुत बार मिलता है इसलिए यह कोई समस्या नहीं होनी चाहिए, लेकिन प्रभाव खुराक पर निर्भर होने वाला है। तो आपका विशेष रूप से स्तनपान करने वाला बच्चा जिसे कोई अन्य भोजन या तरल पदार्थ नहीं मिल रहा है, उसके पास दूध एंटीबॉडी का सबसे लंबे समय तक चलने वाला कोट होगा। फिर एक बच्चा जो ठोस पदार्थ भी खा रहा है - यह अपेक्षाकृत महत्वपूर्ण प्रभाव नहीं होने वाला है। अब ये दूध एंटीबॉडी बच्चे के पाचन तंत्र से रक्तप्रवाह में नहीं गुजरते हैं। आप उन्हें रक्त में नहीं पहचानेंगे। वे श्लेष्म झिल्ली की एक कोटिंग हैं।

स्लाइड 8

हमारे COVID-19 अध्ययन - हमारे पास उनमें से दो हैं। मुझे आपातकालीन फंडिंग के हिस्से के रूप में 01 में हमारे संक्रमण अध्ययन के लिए R2020 के साथ NIH वित्त पोषित किया गया था। हमारे पास एक टीका अध्ययन भी है जिसका मैं अपनी प्रस्तुति के अंत में उल्लेख करने जा रहा हूं। हमारे संक्रमण अध्ययन के लिए, प्रतिभागियों को एक पीसीआर पुष्टि SARS-CoV2 संक्रमण था। हमारे वैक्सीन अध्ययन के लिए उन्हें टीका लगाया गया था, लेकिन यह एक अलग अध्ययन है। हमने इन प्रतिभागियों के घर पर जो भी पंप थे और उनके साथ सहज थे, उनका उपयोग करके प्रति नमूना लगभग 30mls या 1oz दूध मांगा।

स्लाइड 9

दूध को हमारे द्वारा अनुरोधित कार्यक्रम के अनुसार घर पर पंप किया गया था। इसे लेबल किया गया और घर पर जमे हुए किया गया और फिर मूल रूप से मेरे द्वारा, शटडाउन के दौरान और फिर बाद में दूध सारस - एक दूध वाहक कंपनी द्वारा कूरियर या शिपमेंट द्वारा उठाया गया। फिर इसे एक अनुदैर्घ्य अध्ययन के रूप में डिजाइन किया गया था, इसलिए संक्रमण के तीन से छह सप्ताह बाद मूल रूप से दूध प्राप्त किया गया था और फिर हमने प्रतिभागियों से मासिक नमूनों को तब तक पंप करना जारी रखने के लिए कहा जब तक वे सक्षम थे।

स्लाइड 10

प्रारंभ में, आपको हमारे COVID संक्रमण अध्ययन के परिणाम दिखाने के लिए, नमूनों के एक सबसेट में हमारे पास कई नमूने हैं, हमारे पास सैकड़ों और सैकड़ों प्रतिभागी हैं। अध्ययन के इस भाग में, हमने undiluted संसाधित दूध की जांच की। इसलिए हम वसा और कोशिकाओं को हटाने के लिए दूध को अपकेंद्रित करते हैं और हम स्किम दूध अंश रखते हैं जो कि हम परीक्षण करते हैं। हमने 75 COVID-19 बरामद प्रतिभागियों को देखा और हमने COVID-20 स्पाइक के खिलाफ एंटीबॉडी के संदर्भ में सकारात्मक कट ऑफ बनाने के लिए अन्य अध्ययनों से 19 पूर्व-महामारी दूध के नमूनों का उपयोग किया। हम एक

एलिसा का उपयोग करते हैं जो ब्याज के किसी भी प्रोटीन के खिलाफ किसी भी तरल पदार्थ के समाधान में एंटीबॉडी की प्रतिक्रिया को देखने के लिए एक बहुत ही आजमाया हुआ और परीक्षण किया गया तरीका है। हमें पुनः संयोजक स्पाइक प्रोटीन मिलता है, हमें इसे प्लास्टिक परख प्लेट में कोड करते हैं, और हम अनिवार्य रूप से उस स्पाइक प्रोटीन के खिलाफ दूध की प्रतिक्रिया को देखते हैं। हम यह निर्धारित कर सकते हैं कि एंटीबॉडी कितनी है।

75 लोगों को देखते हुए - यह बिंदीदार रेखा हमारी सकारात्मक कट ऑफ है जो इस एलिसा में हमारे पूर्व-महामारी नियंत्रण पृष्ठभूमि स्तरों पर आधारित है - हमने पाया कि इन COVID-90 बरामद दाताओं से प्राप्त दूध के नमूनों में से लगभग 19% में SARS-CoV-2 विशिष्ट IgA का महत्वपूर्ण स्तर था। यह एक पूर्ण सकारात्मक कटऑफ स्तर है, इसलिए यदि आपके पास संक्रमण से पहले के नमूने हैं जो हमने इस सबसेट के लिए उस समय नहीं किए थे और आप विशेष व्यक्तियों के लिए सापेक्ष वृद्धि की तुलना कर सकते हैं, तो यह वास्तव में सौ प्रतिशत लोगों की तरह है संक्रमण के बाद प्रतिक्रिया होती है। हमारा पूर्ण कटऑफ बहुत कठोर है, इसलिए इस अर्थ में यह सकारात्मकता के लिए पूर्ण कटऑफ से लगभग 90% अधिक है।

स्लाइड 11

स्पाइक पॉजिटिव नमूनों की इस प्रारंभिक स्क्रीनिंग 40 को आगे टाइटेड किया गया था, इसलिए बाध्यकारी समापन बिंदु टिटर को खोजने के लिए क्रमिक रूप से पतला किया गया था, इसलिए यह एंटीबॉडी आत्मीयता और या मात्रा का आकलन है। जिस तरह से आप ऐसा करते हैं, जैसा कि आप मूल रूप से देखते हैं कि दूध का कमजोर पड़ने से एक ऑप्टिकल घनत्व मूल्य मिलता है, इसलिए इस एलिसा परख में प्रकाश की मात्रा। फिर आप देख सकते हैं कि इनमें से प्रत्येक कमजोर पड़ने की अवस्था है। आप हर दूध का नमूना देख सकते हैं, हालांकि सकारात्मक, बहुत अलग दिखता है क्योंकि प्रतिक्रिया की गुणवत्ता भिन्न होती है। तो हमने जो पाया वह यह है कि इन 40 नमूनों में से जो स्क्रीन पर सकारात्मक थे, उनमें से 95% में सकारात्मक समापन बिंदु टिटर था, इसलिए वे उच्च गुणवत्ता वाले थे। उनमें से लगभग आधे वे थे जिन्हें हम उच्च टिटर मानते हैं, इसलिए नमूने में एंटीबॉडी की उच्च गुणवत्ता या मात्रा, जो समापन बिंदु टिटर कटऑफ का लगभग पांच गुना है।

स्लाइड 12

लगभग 95% में स्पाइक विशिष्ट स्रावी एंटीबॉडी भी थी, जो निश्चित रूप से हम बहुत रुचि रखते हैं क्योंकि यह दूध में एंटीबॉडी का सबसे टिकाऊ वर्ग है। जब हम अपना स्रावी एंटीबॉडी एलिसा करते हैं तो हम एंटीबॉडी की तलाश करते हैं। हम स्रावी घटकों की तलाश करते हैं ताकि वे आईजीए पर हो सकें, यह आईजीएम पर हो सकता है, जिसका एक स्रावी रूप भी है। यह कुछ अन्य अजीब कलाकृतियों की तरह हो सकता है जैसे कि फ्री-फ्लोटिंग सचिव घटक लेकिन यह बहुत कम संभावना है। लेकिन सिर्फ इसलिए कि हम IgA को मापते हैं इसका मतलब यह नहीं है कि हम जानते हैं कि यह स्रावी IgA है जब तक कि हम स्रावी एंटीबॉडी को भी मापते हैं और उन डेटा की तुलना करते हैं। हमने यह भी पाया कि इनमें से लगभग 75% नमूनों में स्पाइक-विशिष्ट आईजीजी होता है जो प्रमुख रूप और सीरम है लेकिन दूध में भी इसका पता लगाया जा सकता है। यह बहुत कम था और जैसा कि आप केवल वास्तव में हमारे उच्च टिटर कट ऑफ के बारे में देख सकते हैं और यह आम तौर पर एक कम टिटर आईजीजी प्रतिक्रिया थी। लेकिन दूध में आईजीजी का पता लगाना मुश्किल है क्योंकि कुल मिलाकर दूध में बहुत कम है।

स्लाइड 13

यह बहुत महत्वपूर्ण था कि हमने पाया कि आईजीए और स्रावी एंटीबॉडी टाइटर्स अत्यधिक सहसंबद्ध थे, जिसने दृढ़ता से सुझाव दिया कि अधिकांश या लगभग सभी आईजीए स्रावी रूप में थे। यह बच्चे की

संभावित सुरक्षा के लिए बहुत महत्वपूर्ण है। हम न्यूट्रलाइजेशन परख भी करते हैं जो वास्तव में SARS-CoV-2 संक्रमण को अवरुद्ध करने के लिए इन एंटीबॉडी की क्षमता को देखते हैं। यह एक स्यूडोवायरस का उपयोग कर रहा था जो एक हानिरहित वायरस है जिसे SARS-CoV-2 स्पाइक से जुड़ा हुआ है और इसलिए हम माप सकते हैं कि एंटीबॉडी संक्रमण को कितनी अच्छी तरह रोकते हैं। हमने जो पाया वह यह था कि शक्तिशाली COVID न्यूट्रलाइजिंग गतिविधि थी जो नमूने में सावी IgA की मात्रा के साथ दृढ़ता से सहसंबद्ध थी।

स्लाइड 14

फिर, अंत में, हमने हाल ही में जो पाया वह बहुत महत्वपूर्ण है कि दूध सावी IgA संक्रमण प्रतिक्रिया समय के साथ बहुत टिकाऊ होती है। जब हमारे पास संक्रमण के 12 महीने बाद तक का समय होता है, तो आप जो देख सकते हैं वह यह है कि इन 20 या उससे अधिक लोगों में शायद ही कोई महत्वपूर्ण बदलाव हुआ है, जिन्हें हमने अब तक देखा है। आप देख सकते हैं कि जब हम सांख्यिकीय विश्लेषण करते हैं तो सावी IgA के लिए समापन बिंदु के संदर्भ में किसी भी समय इन समूहों के बीच कोई परिवर्तन नहीं होता है। यह संक्रमण के बाद समय के साथ एक बहुत ही टिकाऊ प्रतिक्रिया है।

स्लाइड 15

संक्षेप में: COVID-19 संक्रमण के बाद की प्रतिक्रिया सावी IgA प्रमुख है जो वास्तव में एक क्लासिक म्यूकोसल संक्रमण प्रतिक्रिया है। सावी IgA बेअसर हो रहा है और यह समय के साथ बहुत लंबे समय तक चलने वाला है। मैंने आपको नहीं दिखाया, लेकिन मैं आपको सिर्फ इतना बताऊंगा कि पोस्ट COVID-19 वैकसीन प्रतिक्रिया वास्तव में IgG प्रमुख है। यह एक क्लासिक इंटरामस्क्युलर इंजेक्शन प्रतिक्रिया है, यह इस म्यूकोसल मार्ग का बिल्कुल भी पालन नहीं करता है। J&J और AstraZeneca जैसे एडेनोबेस टीकों की वास्तव में दूध में बहुत खराब प्रतिक्रिया थी। किसी भी प्रकार के टीके के लिए वास्तव में बहुत कम टाइटर्स और बहुत कम सावी एंटीबॉडी पाए गए थे और यह समय के साथ बहुत सीमित स्थायित्व था। तो म्यूकोसल संक्रमण प्रतिक्रिया के लिए एक मजबूत विपरीत, इंटरामस्क्युलर इंजेक्शन प्रतिक्रिया वास्तव में अलग थी और बहुत लंबे समय तक चलने वाली नहीं थी। तो यह आप वास्तव में हमें बताते हैं कि टीके जो आपके क्लासिक म्यूकोसल संक्रमण प्रतिक्रिया की तरह एक शक्तिशाली सावी आईजीए प्रतिक्रिया प्राप्त करते हैं - उन टीकों की वास्तव में आवश्यकता होती है। यह मेरी प्रयोगशाला के व्यापक लक्ष्यों में से एक है - स्तनपान कराने वाली आबादी को ध्यान में रखते हुए उन टीकों को डिजाइन करना। हमारे पास अभी उस लक्ष्य की दिशा में कुछ प्रारंभिक पशु अध्ययन हैं।

स्लाइड 16

मैं अपनी प्रयोगशाला में सभी को धन्यवाद देना चाहता हूं, क्रैमर लैब स्पाइक प्रोटीन मेडेला के लिए शुरू में दूध सारस द्वारा दूध शिपिंग लागत का समर्थन करने के लिए। मैं एनआईएच और निश्चित रूप से हमारे दूध दाताओं द्वारा समर्थित हूं। धन्यवाद।