

## [COVID Information Commons \(CIC\) रिसर्च लाइटनिंग टॉक](#)

[Kristen Funk द्वारा एक प्रस्तुति की प्रतिलिपि \(University of North Carolina, Charlotte\) September 23, 2024](#)



[शीर्षक: सीएनएस एजिंग और अल्जाइमर रोग में न्यूरोट्रॉपिक वायरल संक्रमण COVID-19 अनुपूरक](#)

[एनआईएच पुरस्कार #: 3R00AG053412-04S1](#)

[स्लाइड के साथ YouTube रिकॉर्डिंग](#)

[सितंबर 2024 सीआईसी वेबिनार सूचना](#)

[ट्रांसक्रिप्ट संपादक: Sstuti Deepak Mehra](#)

---

### [प्रतिलिपि](#)

#### पावरपॉइंट स्लाइड 1

सबसे पहले, यहाँ आने के लिए आप सभी का धन्यवाद। मैं आपको अपनी प्रयोगशाला में किए जा रहे शोध के बारे में बताने को लेकर उत्साहित हूँ, जिसमें श्वसन संबंधी कोरोनावायरस संक्रमण की प्रतिक्रिया में वृद्ध मस्तिष्क में CD8+ T कोशिकाओं की प्रतिरक्षा की जाँच की जा रही है, और विशेष रूप से संज्ञानात्मक हानि के संदर्भ में।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 2

हम लंबे समय से जानते हैं कि बढ़ती उम्र वायरल संक्रमण की गंभीरता को प्रभावित करती है। वायरल संक्रमण सभी आयु समूहों में होता है, लेकिन सबसे गंभीर परिणाम 60 वर्ष से अधिक आयु के लोगों को असमान रूप से प्रभावित करते हैं। हमने इसे पहले भी देखा है। मेरा शोध वेस्ट नाइल वायरस से होने वाली न्यूरोइनवेसिव बीमारी पर केंद्रित रहा है, और फिर, निश्चित रूप से, हाल ही में कोरोनावायरस प्रकोप के साथ। हम यह समझना चाहती हैं कि उम्र केंद्रीय तंत्रिका तंत्र में एंटीवायरल प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया को कैसे प्रभावित करती है। पहले, हमने वेस्ट नाइल वायरस को देखा था और वह कुछ साल पहले प्रकाशित हुआ था। हाल ही में, जिसके बारे में मैं आज आपसे बात करूँगी, वह एक माउस कोरोनावायरस, MHV का उपयोग था, जिसे BioRxiv पर पोस्ट किया गया है और वर्तमान में प्रकाशन के लिए संशोधन में है।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 3

हम जानते हैं कि उम्र बढ़ने से प्रतिरक्षा प्रणाली पर व्यापक रूप से असर पड़ता है। "इन्फ्लेमेजिंग" शब्द का उपयोग हम इस अत्यधिक सूजनयुक्त वातावरण को दर्शाने के लिए करते हैं। विशेष रूप से, हम CD8+ T कोशिकाओं में वृद्धि देखते हैं लेकिन हम naïve टी-सेल पूल में कमी के साथ-साथ टी-सेल रिसेप्टर की विविधता में भी कमी देखते हैं, जो हमारी समझ में, नई चुनौतियों का सामना करने की क्षमता को

प्रभावित करता है। मेरी प्रयोगशाला यह समझने में रुचि रखती है कि यह मस्तिष्क में एंटीवायरल प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया को किस प्रकार प्रभावित करता है और यह संक्रमण के बाद संज्ञानात्मक पुनर्प्राप्ति को कैसे प्रभावित कर सकता है।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 4

इसका अध्ययन करने के लिए, मेरी प्रयोगशाला ने MHV-A59 वायरस का उपयोग करके यह माउस मॉडल स्थापित किया है। हम 8 सप्ताह या 18 महीने के C57 काले छह नर चूहों को  $10^3$  प्लाक-निर्माण इकाइयों (संक्रामक इकाइयाँ) या HBSS के साथ इंटर-नासली टीका लगाते हैं। हम इन चूहों को 30 दिनों की अवधि में देखते हैं। यह मॉडल वास्तव में मेरी प्रयोगशाला में डॉ. कैटी रेगन द्वारा स्थापित किया गया है जो एक पोस्ट-डॉक्टर हैं और हाल ही में चले गए हैं। इस मॉडल का उपयोग करके, हमने दिखाया कि वृद्ध चूहे घातक वायरल संक्रमण के प्रति अधिक संवेदनशील होते हैं, जो आश्चर्यजनक नहीं था। वे अधिक गंभीर बीमारी का अनुभव भी कर सकते हैं, इसलिए अधिक वजन घटाने के साथ-साथ और अधिक नैदानिक स्कोर भी दर्ज किए गए, जिन्हें हम माप सकते हैं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 5

हम यह समझना चाहते थे कि यह मस्तिष्क में कोशिकीय प्रतिरक्षा प्रतिक्रिया के साथ किस तरह से संबंधित है। हमने फ्लो साइटोमेट्री द्वारा मस्तिष्क में CD4 और CD8+ T कोशिकाओं का विश्लेषण किया। उल्लेखनीय रूप से, सामान्य परिस्थितियों में मस्तिष्क में बहुत ही कम या नगण्य T-कोशिकाएँ पाई जाती हैं। संक्रमण के दौरान, हम मस्तिष्क में इन T-कोशिकाओं की भरती देखते हैं। यहाँ, हम संक्रमण के 12 दिन बाद और संक्रमण के 30 दिन बाद देख रहे हैं। हम देखते हैं कि वृद्ध चूहों के मस्तिष्क में संक्रमण के 12 और 30 दिन बाद इन CD8+ T कोशिकाओं का स्तर अधिक होता है। हमने फेफड़ों — जो संक्रमण का प्राथमिक स्रोत हैं — के साथ-साथ ग्रीवा लिम्फ नोड्स, मीडियास्टिनल लिम्फ नोड्स और प्लीहा की भी जांच की। आप इन वृद्ध चूहों में सभी जगह T-कोशिकाओं के उच्च स्तर देख सकते हैं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 6

हालाँकि, जब हम इन टी-कोशिकाओं की वायरस-विशिष्टता को देखते हैं, तो हमने पाया कि वृद्ध चूहों में इन टी-कोशिकाओं का कम प्रतिशत उसी MHV वायरस के प्रति विशिष्ट हैं जिससे हम उन्हें संक्रमित कर रहे हैं, संक्रमण के 12 और 30 दिन बाद। यह हमें सुझाव दे रहा है कि हमारे मस्तिष्क में टी-कोशिकाओं का प्रवाह है, लेकिन वृद्ध चूहों में उनमें से कम प्रतिशत वायरस के प्रति विशिष्ट हैं और वायरस को समाप्त करने में योगदान दे रहे हैं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 7

हम यह समझना चाहते थे कि यह स्थानिक शिक्षण मॉडल में कैसे काम कर सकता है। हमने पहले अपने वेस्ट नाइल मॉडल में देखा है कि संक्रमण के बाद चूहों में ये संज्ञानात्मक कमी होती है। हमने बार्न्स भूलभुलैया का उपयोग करके इसका परीक्षण किया, जो मूल रूप से एक गोलाकार प्लेटफॉर्म है जिसके बीच में आप एक चूहे को रखते हैं। आप उन्हें लगातार पाँच दिनों तक हर दिन दो बार परीक्षण करते हैं। लक्ष्य छेद हर दिन एक ही स्थान पर रहता है और वे अंततः सीख जाते हैं कि यह लक्ष्य छेद कहाँ है। यह मूल रूप से सिर्फ एक "छिपने का स्थान" है जिसमें चूहे चिंता पैदा करने वाले कार्य से बचने के लिए जा सकते हैं, जिसे हमने उन्हें सौंपा है। और हम संक्रमण के 25वें से 29वें दिन तक ऐसा कर रहे हैं - यह मस्तिष्क से वायरस के साफ होने के लगभग दो सप्ताह बाद है। इस परीक्षण के दौरान - हम उन्हें लगातार पाँच दिनों

तक हर दिन दो बार परीक्षण करते हैं - यही हम यहाँ देख रहे हैं। काली बिंदीदार रेखा हमारे नकली संक्रमित वयस्क चूहे हैं और काली ठोस रेखा हमारे MHV-संक्रमित वयस्क चूहे हैं। आप देख सकते हैं कि चूहों के दोनों समूह उस 5 दिन के समय में सुधार करते हैं। हम वास्तव में उन नकली बनाम संक्रमित समूहों के बीच कोई महत्वपूर्ण अंतर नहीं देखते हैं। जब हम अपने नकली संक्रमित वृद्ध चूहों को देखते हैं, जो कि यह लाल बिंदीदार रेखा है, तो वे उस 5 दिन की अवधि में सुधार करते हैं, लेकिन उस दिन 2 पर यहाँ थोड़ा सा उछाल है। हालाँकि, जब हम इस संक्रमित आयु समूह को देखते हैं - रेखा यह लाल ठोस रेखा है - रेखा वास्तव में पूरी तरह से ऊपर की ओर खिसक गई है, जो इन चूहों में एक महत्वपूर्ण स्थानिक सीखने की कमी का सुझाव देती है। हम इस विलंबता या वक्र के नीचे के क्षेत्र (AUC) का उपयोग करके इसे एक सामान्यीकृत डेटा बिंदु में समाहित कर सकते हैं। नकली मूल रूप से इस उछाल को ले रहा है जिसे हम वृद्ध चूहों में देखते हैं, उस प्रभाव को सामान्यीकृत कर रहा है। फिर से, यहाँ इनमें से प्रत्येक बिंदु एक एकल माउस का प्रतिनिधित्व करता है जिसे हमने इस प्रतिमान पर परीक्षण किया है। हम संक्रमण के बाद इन वयस्क चूहों / वृद्ध चूहों में विलंबता में एक महत्वपूर्ण वृद्धि देखते हैं। यह विशेष रूप से दिन 2, 3 और 4 पर है कि हम इस संज्ञानात्मक गिरावट को देखते हैं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 8

हम इस प्रभाव को उत्पन्न करने वाले कोशिकीय तंत्र को समझना चाहते थे। हमारे वेस्ट नाइल मॉडल में, हमने देखा है कि यह माइक्रोग्लियल-मध्यस्थ सिनैप्स उन्मुलन के कारण होता है, जो मूल रूप से तंत्रिकाओं के बीच संचार को बाधित करता है। इन MHV मॉडल में डिमाइलिनेशन भी होता है। हालाँकि, हमने अपने सिस्टम में इनमें से किसी भी चीज़ के होने का कोई सबूत नहीं देखा। बल्कि, हमें न्यूरॉनों की मृत्यु के प्रमाण मिले, विशेष रूप से हिप्पोकैम्पस में, जिसे हम जानते हैं कि स्थानिक सीखने के लिए महत्वपूर्ण है। यहाँ, मैं आपको 8 सप्ताह के चूहे और फिर 18 महीने के चूहे दिखा रहा हूँ। विशेष रूप से हिप्पोकैम्पस के CA3 क्षेत्र में, हमने नीले रंग में DAPI और हरे रंग में NeuN देखा, जो न्यूरॉनों के नाभिक को दर्शाता है, और फिर लाल रंग में ट्यूनल स्टेनिंग लाल रंग में है, जो एपोप्टोसिस का संकेत है। हमने प्रत्येक संकेत को अलग-अलग मात्रात्मक रूप से मापा है। यहाँ हमारा NeuN धुंधलापन और हमारा ट्यूनल धुंधलापन है और फिर पियर्सन सहसंबंध गुणांक और मैंडर्स गुणांक का उपयोग करके हमारा सह-स्थानीयकरण है। हम जो देखते हैं वह यह है कि विशेष रूप से हमारे नकली संक्रमित जानवरों में हम थोड़ा ऊंचा सुरंग धुंधलापन देखते हैं। लेकिन 12 दिनों में, हम इसे अपने 18 महीने और 8 सप्ताह के जानवरों में ऊंचा देखते हैं और हम देख सकते हैं कि इन समूहों में से प्रत्येक में इन तीनों द्वारा सह-स्थितियों को दर्शाया गया है। हम देखते हैं कि दोनों उम्र के लिए इस तीव्र समय सीमा में यह ऊंचा है, और फिर यह दोनों आयु समूहों में ठीक हो जाता है, हालाँकि यह वृद्ध समूह में थोड़ा ऊंचा रहता है। यह सुझाव देता है कि हमारे पास यह संज्ञानात्मक गिरावट है जो संभवतः ट्राई-सिनैप्टिक सर्किट के भीतर इस न्यूरोनल मृत्यु द्वारा मध्यस्थता की जाती है जिसे हम जानते हैं कि स्थानिक सीखने के लिए महत्वपूर्ण है।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 9

हम इस न्यूरोनल एपोप्टोसिस का कारण बनने वाले सेलुलर तंत्र को समझना चाहते थे इसलिए हमने एक सेल कल्चर प्रणाली स्थापित की जिसमें हमने चूहों से प्राथमिक न्यूरॉन्स लिए और हमने उन्हें या तो असंक्रमित छोड़ दिया या हमने उन्हें या तो असंक्रमित रखा या NHBA59 वायरस से संक्रमित किया। यहाँ फिर से, हरे रंग में NeuN है और ट्यूनल लाल रंग में है, जबकि सह-स्थिति को पीले तीरों द्वारा दर्शाया गया है। वायरस अकेले न्यूरॉनों को नहीं मारता था, हालाँकि जब हमने उन्हें CD8+ T कोशिकाओं के साथ

सह-संस्कृत किया, जिन्हें संक्रमण के 7 दिन बाद MHV संक्रमित चूहों से अलग किया गया था, तो हमने सह-स्थिति में काफी वृद्धि देखी गई जिसमें हम न्यूरोनल मृत्यु देख रहे हैं

#### पावरपॉइंट स्लाइड 10

इसलिए हम जानना चाहते थे कि क्या यह एंटीजन विशिष्ट प्रतिक्रिया थी या एंटीजन स्वतंत्र। हमने एक बार फिर अपनी सह-संस्कृति प्रणाली में असंक्रमित या संक्रमित न्यूरोन्स को लिया और उन्हें अकेले या नैव CD8+ T कोशिकाओं के साथ सह-संस्कृत किया। ये एक असंक्रमित माउस या टी कोशिकाओं से हैं जिन्हें PMA और आयनोमाइसिन के साथ बल्क रूप से उत्तेजित किया गया था। फिर से, हम न्यूएन और ट्यूनल के साथ धुंधला कर रहे हैं। हम यह स्पष्ट रूप से देख सकते हैं कि PNA/आयनोमाइसिन बल्क उत्तेजित टी-कोशिकाएँ न्यूरोनल नाभिक धुंधलापन कम करती हैं और ट्यूनल धुंधलापन सह-स्थानीयकरण को बढ़ाती हैं। इससे संकेत मिलता है कि यह जरूरी नहीं कि यह एक एंटीजन विशिष्ट प्रतिक्रिया हो, बल्कि यह सक्रिय टी-कोशिकाओं द्वारा प्रेरित न्यूरोनल मृत्यु का फेनोटाइप हो सकता है। हमें लगता है कि यह विशेष रूप से उस वृद्ध समूह में महत्वपूर्ण है, जिसमें ऐसी टी-कोशिकाएँ घुसपैठ कर रही थीं जो जरूरी नहीं कि एंटीजन-विशिष्ट या हमारे वायरस के लिए विशिष्ट थीं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 11

निष्कर्षस्वरूप, हमें लगता है कि वायरल संक्रमण CD8+ T कोशिका प्रतिक्रिया के माध्यम से इन न्यूरोन्स की मृत्यु का कारण बन रहा है। हम इस प्रतिक्रिया को नियंत्रित करने वाले तंत्र को और अधिक गहराई से समझने की कोशिश कर रहे हैं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 12

हम इफेक्टर टी कोशिकाओं और मेमोरी टी कोशिकाओं की प्रगति में, और उम्र बढ़ने के दौरान उसे प्रभावित करने वाले कारकों में रुचि रखते हैं। साथ ही, हम यह भी समझना चाहते हैं कि वायरल संक्रमण या टी कोशिकाएँ जीनोटॉक्सिक तनाव सहित अल्ज़ाइमर रोग से जुड़ी विकृति को कैसे बढ़ावा दे सकती हैं।

#### पावरपॉइंट स्लाइड 13

इसके साथ ही, मैं इस काम को करने वाली टीम के सभी लोगों, खास तौर पर केटी रीगन को धन्यवाद देना चाहूँगी। अगर आप रुचि रखते हैं, तो यहाँ उस BioRxiv सबमिशन का लिंक है। धन्यवाद!