**Esimerkki 1.355**

Taustaa: Vessanpönttöjen tuottamien aerosolien aiheuttamia mahdollisia riskejä tutkitaan jatkuvasti. Tässä katsauksessa tarkastellaan todistusaineistoa, joka koskee käymälävesien bioaerosolien muodostumista ja tartuntatautien leviämistä. Menetelmät: Vertaisarvioidusta tieteellisestä kirjallisuudesta etsittiin artikkeleita, jotka liittyvät aerosolien tuottamiseen WC:n huuhtelun aikana, sekä epidemiologisia tutkimuksia, joissa tutkitaan WC:n mahdollista roolia tartuntatautien puhkeamisessa. Tulokset: Tutkimukset osoittavat, että huuhtelun aikana voi syntyä huomattavia määriä mahdollisesti tarttuvia aerosoleja. Aerosolien muodostuminen voi jatkua useiden huuhtelujen ajan ja altistaa seuraavat WC:n käyttäjät. Osa aerosoleista kuivuu pisaraytimiksi ja jää ilmavirtauksiin. Yksikään tutkimus ei kuitenkaan ole vielä selvästi osoittanut tai kumonnut käymälähöyryihin liittyvää taudin leviämistä, ja riskin merkitys on edelleen suurelta osin tuntematon. Päätelmät: Tutkimukset viittaavat siihen, että käymälähöyryllä voi olla osuutta tartuntatautien leviämiseen. Lisätutkimukset useilla eri aloilla ovat perusteltuja, jotta voidaan arvioida käymälähöyryn aiheuttamia riskejä erityisesti terveydenhuoltolaitoksissa.

**Tulos**

Nostetaan wc-pilven aerosolin kansi ylös: Kirjallisuuskatsaus ja ehdotuksia tulevaa tutkimusta varten

**Esimerkki 1.356**

Viruksia, molekulaarisia nanomachineja, jotka tartuttavat isäntiä prokaryooteista eukaryooteihin, on erikokoisia, -muotoisia ja -symmetrisiä. Kysymykset siitä, mitkä periaatteet ohjaavat niiden rakenteellista järjestäytymistä, mitkä tekijät ohjaavat niiden kokoamista ja miten nämä virukset yhdistävät moninaiset toiminnot yhteen ainutlaatuiseen rakenteeseen, ovat kiinnostaneet tutkijoita jo vuosia. Viimeisten viiden vuosikymmenen aikana Casparin ja Klugin tyylikkään käsitteellistämisen jälkeen, miten virukset rakentuvat, korkean resoluution rakennetutkimukset röntgenkristallografian ja viime aikoina kryo-EM-tekniikoiden avulla ovat tuottaneet runsaasti tietoa erilaisten virusten rakenteista. Nämä tutkimukset ovat merkittävästi edistäneet ymmärrystämme virusten rakenteellisen järjestäytymisen taustalla olevista periaatteista. Tällaisella ymmärryksellä on käytännön merkitystä, sillä se tarjoaa rationaalisen perustan virusten vastaisten strategioiden suunnittelulle ja kehittämiselle. Tässä luvussa tarkastelemme erilaisten virusten kapsidien muodostumisen taustalla olevia periaatteita ja painotamme viimeaikaista kehitystä sekä joitakin historiallisia näkökulmia. -barrel fold; HK97-like fold; Double -barrel trimer Usein viruksen koko on verrannollinen genomin kokoon. Viruksen genomin osuus virionin kokonaismassasta on kuitenkin paljon pienempi kuin kapsidiproteiinien. Se oli NIH Public Access

**Tulos**

Virusten rakenteellisen organisoinnin periaatteet

**Esimerkki 1.357**

Rokaglaatit, Aglaia-suvun kasveista eristetyt luonnolliset yhdisteet, ovat voimakkaita translaation käynnistymisen estäjiä. Niiden ehdotetaan muodostavan pinoamisvuorovaikutuksia valittujen mRNA:iden 5′untransloidun alueen (UTR) polypuriinisekvenssien kanssa, jolloin RNA-substraatti kiinnittyy eIF4A:han ja aiheuttaa translaation aloituskompleksin estymisen. Koska viruksen replikaatio on riippuvainen isännän translaatiokoneistosta, ei ole yllättävää, että rokaglaatti Silvestrolilla on laaja-alainen viruslääkkeiden vastainen aktiivisuus. Silvestrolin synteesi on valitettavasti monimutkaista ja aikaa vievää, mikä vaikeuttaa mahdollisuuksia kehittää uusia viruslääkkeitä. Tässä esitellään vähemmän monimutkaisesti jäsennelty synteettinen rokaglaatti CR-31-B (-) uutena yhdisteenä, jolla on voimakas laajakirjoinen viruslääkkeiden vastainen aktiivisuus primaarisoluissa ja ex vivo keuhkoputkien epiteelisolujärjestelmässä. CR-31-B (-) esti korona-, Zika-, Lassa-, Krimin ja Kongon verenvuotokuumeen virusten ja vähäisemmässä määrin hepatiitti E -viruksen (HEV) replikaatiota ei-sytotoksisilla alhaisilla nanomolaarisilla pitoisuuksilla. Koska HEV:llä on polypuriinivapaa 5′-UTR, joka taittuu stabiiliksi hiusneularakenteeksi, oletimme, että silvestrolin ja sen johdannaisten RNA:n kiinnittyminen voi tapahtua myös polypuriinista riippumattomalla mutta rakenteesta riippuvaisella tavalla. Mielenkiintoista oli, että HEV:n 5′-UTR antoi herkkyyttä Silvestrolille mutta ei CR-31-B:lle (-). Jos HEV:n 5′-UTR:ään kuitenkin lisättiin altistunut polypuriinijännite, CR-31-B (-) muuttui aktiiviseksi inhibiittoriksi, joka oli verrattavissa Silvestroliin. Lisäksi HEV 5′-UTR:n termodynaaminen destabilointi johti Silvestrolin translaation eston vähenemiseen, mikä viittaa siihen, että rokaglaattien välillä on eroja niiden toimintatavassa, todennäköisesti siten, että Silvestrolin ylimääräinen dioksaaniosa on kytketty.

**Tulos**

Synteettisen rokaglaatin CR-31-B (-) ja eIF4A:n estäjän Silvestrolin laajakirjoisten viruslääkkeiden vaikutusten vertailu.

**Esimerkki 1.358**

Sytokiinit ovat molekyylejä, joita perifeeriset immuunisolut, mikroglia, astrosyytit ja keskushermoston hermosolut erittävät. Perifeeriselle tai sentraaliselle tulehdukselle on ominaista sytokiinien ja niiden reseptorien säätely aivoissa. Uusi näyttö viittaa siihen, että pro-inflammatoriset sytokiinit muokkaavat aivojen herätettävyyttä. Sekä kliinisestä kirjallisuudesta että in vivo ja in vitro -laboratoriotutkimuksista saadut havainnot viittaavat siihen, että sytokiinit voivat lisätä kohtausalttiutta ja olla osallisina epileptogeneesissä. Näiden vaikutusten taustalla oleviin solumekanismeihin kuuluu eksitatorisen glutamatergisen siirtymisen säätely ja inhibitorisen GABAergisen siirtymisen säätely.

**Tulos**

Sytokiinit ja aivojen kiihtyvyys

**Esimerkki 1.359**

Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) ja sikojen epidemiaripulivirus (PEDV) ovat porsaiden ripulin ja kuoleman pääasiallisia aiheuttajia. Kummankin viruksen samanaikaista erilaista kvantifiointia varten kehitettiin multipleksinen reaaliaikainen käänteinen transkriptaasi (RT)-PCR yhdessä reaktioputkessa käyttäen Cy5- ja FAM-merkittyjä TaqMan-koettimia, jotka perustuvat TGEV:n ja PEDV:n nukleokapsidigeenien sekvensseihin. TGEV:n ja PEDV:n transkriptien kopiomäärät kvantifioitiin tällä määrityksellä välillä 9 × 10 7-9 × 10 1 kopiota ja 7 × 10 7-7 × 10 1 kopiota. Määrityksen sisäinen ja välinen vaihtelu arvioitiin käyttämällä kunkin transkriptin standardiliuoksia, ja variaatiokertoimet (CV) olivat alle 3,43 % ja 3,33 %. Porsaat infektoitiin kokeellisesti virulentilla TGEV:llä ja PEDV:llä, ja viruksen määrät mitattiin ripulin puhkeamisesta alkaen. PED- tai TGE-tautia sairastavilta tiloilta saadut näytteet määriteltiin 10 2-10 5 RNA-kopion välillä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tämä määritys on tehokas etiologinen diagnoosiväline viruskuormien havaitsemiseen ja määrälliseen määrittämiseen. Määritys voi osoittautua hyödylliseksi myös infektioiden havaitsemisessa, mikä viime kädessä johtaa parempaan taudintorjuntaan maatiloilla.

**Tulos**

Multiplex-reaaliaikainen RT-PCR tarttuvan gastroenteriittiviruksen ja sikojen epidemiallisen ripuliviruksen samanaikaista havaitsemista ja kvantifiointia varten.

**Esimerkki 1.360**

Radiomerkitty isatiinisulfoniamidi-kaspaasi-3:n estäjä [ 18 F]2 (WC-II-89) on potentiaalinen PET-radiotunniste apoptoosin noninvasiiviseen kuvantamiseen. Radiomerkintämekanismia tutkittiin 13 C NMR:n, ESI/MS:n ja laskennallisten laskelmien avulla. Todettiin, että isatiinirenkaan C3-karbonyyliryhmän suuri elektrofiilisyys, joka toimi ansana [ 18 F]fluoridille, oli syynä siihen, että radioleimaus epäonnistui 7a:n mesylaattiryhmän nukleofiilisen substituution kautta [ 18 F]fluoridilla. Kun 7a käsiteltiin vahvalla emäksellä, se avasi isatiinirenkaan kokonaan muodostaen isatinaattivälituotteen 16, joka menetti kykynsä vangita [ 18 F]fluoridia, mikä mahdollisti mesylaattiryhmän syrjäyttämisen 18 F-merkityn isatinaatin 17 saamiseksi. [ 18 F]17 voidaan muuntaa isatiiniksi [ 18 F]2 tehokkaasti happamissa olosuhteissa. Isatiinirenkaan avautuminen ja uudelleen sulkeutuminen emäksisissä ja happamissa olosuhteissa vahvistettiin käänteisfaasi-HPLC-analyysillä, ESI/MS- ja 13 C NMR-tutkimuksilla. Myös malliyhdisteiden laskennalliset tutkimukset tukevat edellä ehdotettua mekanismia. Samoin renkaan avautumis- ja sulkeutumismenetelmää käytettiin menestyksekkäästi 11 C-merkityn isatiinisulfonamidianalogin [ 11 C]4 (WC-98) synteesissä. MikroPET-kuvantamistutkimus, jossa käytettiin [ 11 C]4:ää Fas-maksan apoptoosimallissa, osoitti, että aktiivisuus säilyi kohde-elimessä (maksassa) käsitellyillä hiirillä. Kaspaasi-3:n lisääntynyt aktivoituminen maksassa varmistettiin fluorometrisellä kaspaasi-3-entsyymimäärityksellä. Näin ollen tämä tutkimus tarjoaa käyttökelpoisen menetelmän isatiinijohdannaisten radiosynteesiin PET- ja SPECT-tutkimuksia varten, ja [ 11 C]4 on potentiaalinen PET-radioradiaattori apoptoosin noninvasiiviseen kuvantamiseen.

**Tulos**

[ 18 F]- ja [ 11 C]-leimatut N-bentsyyli-isatiinisulfonamidianalogit apoptoosin PET-merkkiaineina: synteesi, radiomerkintämekanismi ja in vivo -kuvantaminen apoptoosista Fas-käsitellyillä hiirillä NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.361**

Taustaa: Tartuntatautiepidemiat, jotka johtuvat uusista tai jo olemassa olevista taudinaiheuttajista, uhkaavat ihmisten terveyttä kaikkialla maailmassa. Olisi toivottavaa luonnehtia nopeasti tällaisia taudinpurkauksia ja laatia tarkkoja ennusteita niiden kestosta ja kumulatiivisesta koosta, vaikka alustavia tietoja olisi saatavilla vain vähän. Tässä kehitämme matemaattisen mallin, joka auttaa kansanterveysviranomaisia seuraamaan tautipesäkkeiden laajenemista ja supistumista ja jossa on nimenomaisesti esitetty tekijät (muut kuin väestön immuniteetti), jotka voivat hidastaa epidemian kasvua. Menetelmät: IDEA-malli (Incidence Decay and Exponential Adjustment) on yksinkertainen funktio, joka käyttää perusmonistumislukua R 0 sekä diskonttauskerrointa ennustaakseen tautipesäkkeiden kasvua käyttäen vain epidemiologisia perustietoja (esim. päivittäisiä ilmaantuvuuslukuja). Tärkeimmät havainnot: Simuloituihin tietoihin verrattuna IDEA antaa erittäin tarkkoja arvioita tietyn taudinpurkauksen kokonaiskoosta ja kestosta, kun R 0 on alhainen tai kohtalainen, ja se tunnistaa myös käännekohtia tai uusia aaltoja. Kun mallia testattiin A(H1N1)-influenssapandemian puhkeamisella, se tuotti i+1-sarjavälillä arvioidun ilmaantuvuuden käyttäen i-sarjavälin tietoja keskimäärin 20 prosentin tarkkuudella todellisesta ilmaantuvuudesta. Päätelmät ja merkitys: Tämä tartuntatautiepidemioiden malli mahdollistaa nopean arvioinnin epidemiasta ja kansanterveystoimista. IDEA:n hyödyllisyys etulinjan epidemiologien työvälineenä selviää, kun sitä arvioidaan edelleen todellisten taudinpurkausten yhteydessä.

**Tulos**

IDEA lyhyen aikavälin taudinpurkausten ennustamista varten: Basic Reproduction Number: Nearcasting Using the Basic Reproduction Number.

**Esimerkki 1.362**

Lagerstroemia speciosa (Lythraceae), kaakkoisaasialaisen puun, joka tunnetaan paremmin nimellä banaba, lehtiä on perinteisesti käytetty eri muodoissaan filippiiniläisten diabeteksen ja munuaissairauksien hoitoon. Tämän kasviperäisen lääkkeen suosio alkoi 1990-luvulla herättää tutkijoiden huomion maailmanlaajuisesti. Siitä lähtien tutkijat ovat tehneet lukuisia in vitro- ja in vivo -tutkimuksia, jotka ovat johdonmukaisesti vahvistaneet banaban diabeteksen vastaisen vaikutuksen. Tutkijat ovat tunnistaneet banaban eri komponenttien olevan vastuussa sen aktiivisuudesta. Käyttämällä kasvainsoluja solumallina banaban metanoliuutteesta eristettiin korosolihappo, joka osoittautui aktiiviseksi yhdisteeksi. Myöhemmin eri solumalli ja keskittyminen uutteen vesiliukoiseen fraktioon johtivat muiden yhdisteiden löytämiseen. Ellagitanniini Lagerstroemin tunnistettiin banaba-uutteen tehokkaaksi komponentiksi, joka on vastuussa aktiivisuudesta. Erilaisessa lähestymistavassa, jossa käytettiin 3T3-L1-adiposyyttejä solumallina ja glukoosinottotestiä funktionaalisena seulontamenetelmänä, Chen et al. osoittivat, että banaba-vesiuutteella oli insuliinin kaltaista glukoosinsiirtoa indusoivaa vaikutusta. Kun HPLC-fraktiointi yhdistettiin glukoosinottokokeeseen, banaba-uutteesta tunnistettiin gallotanniineja aktiivisuudesta vastaaviksi komponenteiksi, ei korosolihappoa. Penta-O-galloyyli-glukopyranoosi (PGG) tunnistettiin voimakkaimmaksi gallotanniiniksi. Julkaistujen tietojen vertailu PGG:stä saatuihin tuloksiin osoittaa, että PGG:llä on huomattavasti suurempi glukoosin kuljetusta stimuloiva aktiivisuus kuin Lagerstroeminilla. Chen et al. ovat myös osoittaneet, että PGG:llä on adipogeenisiä ominaisuuksia sen lisäksi, että se stimuloi glukoosinottoa adiposyyteissä. Glukoosinoton ja adipogeneesin vastaisen aktiivisuuden yhdistelmää ei löydy nykyisistä insuliinia jäljittelevistä lääkkeistä, ja se voi viitata PGG:n suureen terapeuttiseen potentiaaliin.

**Tulos**

Advance Access -julkaisu

**Esimerkki 1.363**

IL-6:n läsnäollessa transformoiva kasvutekijä (TGF)-β1 indusoi T-auttajasolujen (Th) 17 erilaistumista hiirissä. Interleukiini (IL)-23, heterodimeerinen sytokiini, joka koostuu IL-23p19- ja IL-12/23p40-alayksiköistä, stimuloi Th17-solujen kasvua ja laajenemista, ja sen on todettu olevan osallisena psoriaasin patogeneesissä. Tutkiaksemme TGF-β1:n, IL-23/Th17-tulehdusreitin ja psoriaasin välisiä yhteyksiä tutkimme tulehduksellista ihosairautta siirtogeenisillä hiirillä, jotka konstitutiivisesti ylikorostavat ihmisen TGF-β1:tä tyvikeratinosyyteissä (K5.hTGF-β1-siirtogeeniset hiiret); näillä hiirillä oli aiemmin raportoitu olevan psoriaasin kaltainen sairaus. K5.hTGF-β1-transgeenisillä hiirillä oli korkea TGF-β1-mRNA- ja proteiinipitoisuus sekä ihossa että seerumissa. IL-23/Th17-välitteiseen tulehdukseen osallistuvien sytokiinien pitoisuudet eivät olleet koholla leesiohoitoisessa ihossa verrattuna ei-leesiohoitoisen ja villityypin ihon pitoisuuksiin. On huomionarvoista, että IL-4 ja IgE olivat selvästi koholla siirtogeenisten hiirten tulehtuneessa ihossa ja seerumissa. Erityisesti IL-23p19:tä tai IL-12/23p40:tä vastaan suunnatuilla monoklonaalisilla vasta-aineilla (mAb) ei ollut kliinistä vaikutusta K5.hTGF-β1-siirtogeenisillä hiirillä todettuun tulehdukselliseen ihosairauteen, kun taas samat mAb:t pystyivät estämään IL-23/Th17-välitteisen hiiren kokeellisen autoimmuunisen enkefalomyeliitin kehittymisen. Yhteenvetona voidaan todeta, että IL-23/Th17-tulehdusreitti ei ole vastuussa tulehduksellisen ihosairauden ylläpidosta K5.hTGF-β1-siirtogeenisillä hiirillä.

**Tulos**

Tulehduksellinen ihosairaus K5.hTGF-β1-siirtogeenisillä hiirillä ei ole riippuvainen IL-23/Th17-tulehduspolusta.

**Esimerkki 1.364**

Kuvaamme uuden menetelmän rekombinanttiproteiinien affiniteettipuhdistukseen käyttämällä kaksoisproteaasiprotokollaa. Escherichia coli -bakteerin maltoosia sitovaa proteiinia (MBP) käytetään N-terminaalisena tunnisteena fuusiokumppaneidensa saannon ja liukoisuuden lisäämiseksi. MBP-osa poistetaan sitten rinovirus 3C-proteaasilla ennen puhdistusta, jolloin saadaan N-terminaalisesti His 6 -merkitty proteiini. Proteiinit, jotka ovat vain väliaikaisesti liukoisia fuusioimalla ne MBP:hen, tunnistetaan helposti tässä vaiheessa, koska ne saostuvat sen jälkeen, kun 3C-proteaasi on poistanut MBP-tagin. Jäljelle jäävä liukoinen His 6 -merkitty proteiini, jos sellainen on, puhdistetaan sen jälkeen immobilisoidulla metalliaffiniteettikromatografialla (IMAC). Lopuksi N-terminaalinen His 6 -merkki poistetaan His 6 -merkityllä tupakan etch-viruksen (TEV) proteaasilla, jolloin saadaan natiivia rekombinanttiproteiinia, ja His 6 -merkityt epäpuhtaudet poistetaan adsorptiolla toisen IMAC-kierroksen aikana, jolloin pylväsvirtaan jää vain merkitsemätön rekombinanttiproteiini. Tässä kuvattu yleinen strategia säästää aikaa ja vaivaa poistamalla liukenemattomat aggregaatit prosessin varhaisessa vaiheessa ja vähentämällä samalla MBP:n taipumusta "tarttua" fuusiokumppaneihinsa affiniteettipuhdistuksen aikana.

**Tulos**

Kahden proteaasin lähestymistapa rekombinanttiproteiinien ilmentämiseen ja affiniteettipuhdistukseen

**Esimerkki 1.365**

Immunoinformatiikka on viime aikoina noussut keskeiseksi alaksi immunologisen tutkimuksen nopeuttamisessa. Vaikka laskennalliset mallit ovat vielä kehittymässä, niillä on nyt tärkeä rooli paitsi keskeisten kokeiden valinnan ohjaamisessa myös uusien testattavien hypoteesien muodostamisessa monimutkaisten immunologisten tietojen yksityiskohtaisen analyysin avulla, jota ei olisi voitu saavuttaa pelkästään perinteisillä lähestymistavoilla. Immunomiikka, jossa yhdistyvät perinteinen immunologia, tietotekniikka, matematiikka, kemia, biokemia, genomiikka ja proteomiikka immuunijärjestelmän toiminnan laajamittaista analysointia varten, tarjoaa uusia mahdollisuuksia tulevaan bench-to-bedside-tutkimukseen. Tässä artikkelissa tarkastelemme alan viimeisimpiä suuntauksia ja tulevaisuuden suuntaviivoja. Ihmisen immuunijärjestelmä on luonteeltaan hyvin kombinatorinen. Immuuniglobuliinien (IG) (10 12 ) ja T-solureseptorien (TR) (10 12 ) laaja repertuaari syntyy mekanismeilla, joita ovat esimerkiksi muuttuvien (V), monimuotoisten (D) ja yhdistyvien (J) geenien kombinatorinen monimuotoisuus, N-diversiteetti ja IG:n osalta somaattiset hypermutaatiot Katsaukset TIETOJENKÄSITTELYT

**Tulos**

Immunoinformatiikka: Informaatioinformatiikka: Nykysuuntaukset ja tulevaisuuden suuntaukset: Nykyiset suuntaukset ja tulevaisuuden suuntaukset

**Esimerkki 1.366**

Toronton vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pandemia johti lukuisiin ruumiinavauksiin sen uhreille. Kuvaamme Toronton vuoden 2003 taudinpurkauksessa kuolleiden potilaiden keuhkojen patologiaa. Maaliskuun ja heinäkuun 2003 välisenä aikana kuolleiden 20 potilaan keuhkojen ruumiinavausmateriaali karakterisoitiin histologisesti, molekyylibiologisesti ja immunohistokemiallisesti sytokeratiinien, kilpirauhasen transkriptiotekijä-1:n, CD68:n, Epstein-Barr-viruksen, sytomegaloviruksen ja ihmisen herpes simplex -virusten osalta. Vastaavat kontrollit saatiin potilailta, jotka kuolivat muihin syihin samana ajanjaksona. Sairauden keskimääräinen kesto oli 27 päivää (vaihteluväli 5-108 päivää). Todennäköistä SARSia sairastaneista 20 potilaasta 19:n kuolemanjälkeinen keuhkokudos oli positiivinen SARSiin liittyvälle koronavirukselle RT-PCR:n avulla. Histologisesti kaikilla potilailla todettiin eriasteisia eksudatiivisen ja proliferatiivisen vaiheen akuutteja keuhkovaurioita, jotka ilmenivät tavanomaisissa ja immunohistokemiallisissa värjäyksissä turvotuksena, tulehdusinfiltraattina, keuhkosolujen hyperplasiana, fibriinipitoisena eksudaattina ja organisoitumisena. Kahdeksalla potilaalla 20:stä esiintyi pääasiassa akuutin keuhkovaurion diffuusi alveolivaurio, kuudella potilaalla esiintyi pääasiassa akuutti fibrinoosi ja organisoituva keuhkokuume, ja lopuilla esiintyi näiden kahden mallin sekoitusta. Useimmissa tapauksissa esiintyi levyepiteelimetaplasiaa ja hajanaisia monitumaisia jättiläissoluja. Verisuonten fibriinitrombit olivat yleinen löydös, ja ne liittyivät usein keuhkoinfarkteihin. Erikoisvärjäykset osoittivat sekä pienten että keskikokoisten keuhkoverisuonten verisuonten endoteelivaurioita. Kahteen tapaukseen liittyi invasiivinen sienitauti, joka sopi aspergilloosiin, ja toiseen tapaukseen sytomegaloviruksen aiheuttama samanaikainen infektio. Tuloksemme osoittavat, että SARSiin kuolleiden potilaiden keuhkot ovat lähes aina positiiviset SARSiin liittyvän koronaviruksen suhteen RT-PCR:n avulla, ja niissä voi esiintyä sekä diffuusia alveolivauriota että akuutin fibriinisen ja organisoituvan keuhkokuumeen piirteitä. SARS-tapauksia voivat vaikeuttaa samanaikaiset infektiot ja hoitoon liittyvät keuhkovauriot.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän keuhkojen patologia Torontossa

**Esimerkki 1.367**

Sian epidemian ripuliviruksen piikkiproteiini on tärkein pintaglykoproteiini, joka osallistuu viruksen kiinnittymiseen ja kulkeutumiseen, ja siksi se on neutraloivien vasta-aineiden kohde. Tässä tutkimuksessa arvioitiin piikkiproteiinin karboksiterminaalista löytyvän uuden antigeenidomeenin immunogeenisuutta, jota luonnehtii peptidimotiivi GPRLQPY. Synteettinen peptidi, jonka lineaarinen sekvenssi on identtinen piikkiproteiinin 24 a.a.:n karboksiterminaalisen osan kanssa (S-CT24), sai aikaan voimakkaan vasta-ainevasteen BALB/c-hiirissä, joilla oli spesifinen reaktiivisuus S-CT24:ää ja PEDV:tä vastaan. Näillä vasta-aineilla osoitettiin olevan spesifinen affiniteetti GPRLQPY-motiivia kohtaan, mikä osoitettiin reagoimattomuudella peptidille, josta tämä motiivi puuttuu. Lisäksi antiS-CT24-vasta-aineilla oli neutralisoivaa vaikutusta KPEDV-9:ää vastaan fokusreduktioneutralisaatiotesteissä, mikä viittaa siihen, että GPRLQPY-motiivi indusoi neutralisoivia vasta-aineita PEDV:tä vastaan.

**Tulos**

Piikkiproteiinin karboksiterminaalissa sijaitseva GPRLQPY-motiivi indusoi vasta-aineita, jotka neutralisoivat sikojen epidemian ripulivirusta.

**Esimerkki 1.368**

Solunsisäiset nukleiinihappoanturit kokevat usein monimutkaisia muutoksia, jotka ovat kriittisiä mikrobilääkevasteiden säätelyn kannalta. DNA:n tunnistamisen jälkeen sytosolinen sensori syklinen GMP-AMP (cGAMP) -syntaasi (cGAS) tuottaa toista viestinvälittäjää cGAMP:ia, joka käynnistää myöhemmän viestinvälityksen interferoni-αβ:n (IFNαβ) tuotannon indusoimiseksi. Tässä raportoimme, että TRIM56 E3-ligaasin indusoima cGAS:n monoubikvitinaatio on tärkeää sytosolisen DNA:n aistimiselle ja IFNαβ:n tuotannolle DNA:n vastaisen virusimmuniteetin indusoimiseksi. TRIM56 indusoi cGAS:n Lys335-monoubikvitinaatiota, mikä johtaa sen dimerisaation, DNA-sitomisaktiivisuuden ja cGAMP-tuotannon huomattavaan lisääntymiseen. Näin ollen TRIM56-puutteelliset solut eivät pysty tuottamaan cGAS-välitteisesti IFNαβ:tä herpes simplex -virus-1 (HSV-1) -infektion yhteydessä. Lisäksi TRIM56-puutteisilla hiirillä on heikentynyt IFNαβ-tuotanto ja suuri alttius tappavalle HSV-1-infektiolle mutta ei influenssa A -virusinfektiolle. Tämä lisää TRIM56:n ratkaisevaksi osaksi sytosolista DNA:n havaintoreittiä, joka indusoi DNA:n vastaista virusperäistä synnynnäistä immuniteettia.

**Tulos**

TRIM56-välitteinen cGAS:n monoubikvitinaatio sytosolista DNA:n tunnistamista varten.

**Esimerkki 1.369**

infektion jälkeiset muutokset ovat keskeisiä taudin kliinisen ilmenemisen kannalta. Tällaisista muutoksista eläintaudeissa on kuitenkin vain rajoitetusti tietoa Koiran parvovirustartunnan saaneista pennuista mitattiin akuutin faasin proteiinien tasoja sekä muutoksia leukosyyttien fenotyypeissä ja solujen kulkeutumisessa virtaussytometrialla. Nämä parametrit korreloivat rokotteen tehoa koskevassa tutkimuksessa tehtyjen kliinisen taudin tavanomaisten arviointien kanssa. Tärkeää on, että akuutin faasin proteiinit kohosivat, ja lymfopeniaa, neutropeniaa ja neutrofiili-CD4:n modulaatiota havaittiin kontrolleissa mutta ei rokotetuilla. 0 1997 Elsevier Science Ltd.

**Tulos**

Koiran parvovirusrokote suojaa taudin tulehduksellisilta ja kliinisiltä seurauksilta.

**Esimerkki 1.370**

Taustaa. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen (SARS-CoV) ensisijaiset tartuntatavat näyttävät olevan suora limakalvokosketus tarttuvien pisaroiden kanssa ja altistuminen formiiteille. Viruksen eloonjäämisominaisuuksien tunteminen on olennaisen tärkeää asianmukaisten infektioiden torjuntatoimenpiteiden laatimiseksi. Menetelmät. SARS-CoV-kannan GVU6109 eloonjäämistä tutkittiin uloste- ja hengitystietutkimuksissa. Viruksen selviytymistä eri ympäristön pinnoilla, mukaan lukien laboratoriolomakkeella, läpäisemättömällä kertakäyttöpuvulla ja puuvillaisella ei-kertakäyttöpuvulla, tutkittiin. Lisäksi tutkittiin natriumhypokloriitin, kotipesuaineen ja peroksiyhdisteen (Virkon S; Antec International) virusta tuhoavaa vaikutusta virukseen. Tulokset. SARS-CoV GVU6109 voi säilyä hengissä 4 vuorokautta ripuliperäisissä ulostenäytteissä, joiden pH on emäksinen, ja se voi säilyä tartuntakykyisenä hengitystietutkimusnäytteissä 17 vuorokautta huoneenlämmössä. Jopa suhteellisen suurella pitoisuudella (10 4 kudosviljelyssä infektiivistä annosta/ml) virusta ei saatu talteen paperisen pyyntölomakkeen kuivaamisen jälkeen, ja sen infektiivisyyden osoitettiin kestävän pidempään kertakäyttöisessä puvussa kuin puuvillapuvussa. Kaikkien testattujen desinfiointiaineiden osoitettiin pystyvän vähentämään viruskuormaa 13 logilla 5 minuutissa. Päätelmät. Ulosteen ja hengitysteiden näytteet voivat säilyä infektiivisinä pitkään huoneenlämmössä. Pisaroiden saastuttaman paperin kosketuksesta aiheutuva tartuntariski on pieni. Imukykyinen materiaali, kuten puuvilla, on imukykyistä materiaalia parempi kuin imukyvytön materiaali henkilökohtaisessa suojavaatetuksessa rutiininomaisessa potilashoidossa, jossa suuren vuodon riski on epätodennäköinen. Virus inaktivoituu helposti yleisesti käytetyillä desinfiointiaineilla.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen eloonjääminen

**Esimerkki 1.371**

| Muinainen biologinen "kilpavarustelu" mikrobipatogeenien ja ihmisten välillä on muokannut nykypopulaatioiden geneettistä vaihtelua, ja tällä on merkittäviä vaikutuksia kasvavalle lääketieteellisen genomiikan alalle. Ihmisten vaeltaessa eri puolille maailmaa populaatiot kohtasivat erilaisia patogeenejä, ja luonnonvalinta lisäsi sekä isännän että patogeenien uusissa ekosysteemeissä edullisten alleelien esiintyvyyttä. Tämä muinainen historia vaikuttaa nyt ihmisen tartuntatautialttiuteen ja mikrobiomin homeostaasiin ja vaikuttaa osaltaan yleisiin sairauksiin, joissa on maantieteellisiä eroja, kuten autoimmuunisairauksiin ja aineenvaihduntasairauksiin. Uusia korkean läpimenon tekniikoita, analyysimenetelmiä ja laajenevia julkisia tietovarantoja hyödyntäen luonnonvalinnan tutkiminen johtaa uusiin oivalluksiin ihmisen biologian toiminnasta ja toimintahäiriöistä. www.nature.com/reviews/genetics.

**Tulos**

Luonnonvalinta ja tartuntataudit ihmispopulaatioissa

**Esimerkki 1.372**

corona-, toro- ja ronivirukset ovat evolutiivisesti sukua olevia positiivisjuosteisia RNA-viruksia, jotka kuuluvat järjestykseen Nidovirales. Parhaiten tutkituissa nidoviruksissa, korona- ja arteriviruksissa, käytetään ainutlaatuista transkriptiomekanismia, johon kuuluu epäjatkuva RNA-synteesi, joka muistuttaa samankaltaisuusavusteista kopiointivalinta-RNA-rekombinaatiota. Infektion aikana useita subgenomisia (sg) mRNA:ita transkriboidaan sg-negatiivisen säikeen RNA-malleista. Kaikilla sg-mRNA:illa on lyhyt 5¢:n yhteinen johtajasekvenssi, joka on peräisin genomisen RNA:n 5¢-päästä. Epäyhtenäisten leader- ja body-sekvenssien yhdistyminen tapahtuu oletettavasti miinussäikeen synteesin aikana. Tutkiaksemme, käyttävätkö torovirukset samanlaista transkriptiomekanismia, luonnehdimme Bernin viruksen (BEV) genomin ja neljän sg-mRNA:n 5¢-loppuosan. Osoitamme, että BEV:n mRNA:sta 3±5 puuttuu johtava sekvenssi. Yllättäen RNA 2:ssa on kuitenkin johtajasekvenssi, joka on identtinen genomin 5¢-terminaalin 18 jäännöksen kanssa. Ilmeisesti BEV yhdistelee epäjatkuvaa ja epäjatkuvaa RNA-synteesiä tuottaakseen sg-mRNA:t. Tuloksillamme on merkittäviä vaikutuksia nidovirusten transkription mekanismin ja evoluution ymmärtämiseen.

**Tulos**

Epäjatkuva ja epäjatkuva subgenominen RNA-transkriptio nidoviruksessa.

**Esimerkki 1.373**

Koska biotekniikan nopeasti etenevät mahdollisuudet ovat ylittäneet nykyisten oikeudellisten ja eettisten instituutioiden sopeutumiskyvyn, on syntynyt vilkas keskustelu, jossa pohditaan tämän tekniikan asianmukaisen käytön rajoja erityisesti silloin, kun sitä sovelletaan ihmisiin. Tässä artikkelissa tarkastellaan eettisiä huolenaiheita, jotka liittyvät markkinoiden kehittymiseen ihmisen geenitekniikan tietyssä muodossa, jossa heterotsygootit ovat parempia kuin molemmat homotsygootit, mikä tunnetaan nimellä heterotsygoottinen etu. Aluksi esitämme yleistetyn mallin tästä tilasta, jota valaistaan soveltamalla sitä sirppisoluanemiaan. Seuraavaksi ehdotamme tyypittelyä asiaan liittyvistä markkinoista, joista osa toimii tällä hetkellä saatavilla olevilla tuotteilla ja palveluilla ja osa on laajalti katsottu olevan tulossa. Ehdotamme, miten vääristyneet kannustimet voivat syntyä yrityksille, jotka markkinoivat geneettisiä interventioita olosuhteissa, joissa heterotsygoottinen etu on mahdollinen. Lopuksi ehdotamme, että tämä kannustimien ja sosiaalisen hyvinvoinnin epäsuhta on johtunut sekä huonosti suunnitelluista markkinainterventioista silloin, kun markkinat pystyvät saavuttamaan tehokkaita tuloksia, että markkinainterventioiden puuttumisesta silloin, kun markkinat ovat epäonnistuneet. Ehdotamme uudistusta varten erityisiä oikeudellisia ja sääntelyyn liittyviä lähestymistapoja.

**Tulos**

Markkinointi Heterotsygoottisen edun mukaisesti

**Esimerkki 1.374**

Siipikarjan tarttuva keuhkoputkentulehdus (IBV) aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle maailmanlaajuisesti. Virusvarianttien ilmaantuminen vaikeuttaa taudin torjuntaa. Taiwanin IBV-kannat ryhmiteltiin S1-geenin perusteella kahteen ryhmään, Taiwanin ryhmään I ja Taiwanin ryhmään II. Eräs variantti tunnistettiin aiemmin, ja sillä oli selvä S1-geenin homologia muiden paikallisten kantojen kanssa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin kahdeksan vuosina 1992-2007 eristetyn taiwanilaisen kannan 3 7,3 kb:n genomia. Kiinnostavat geenit sekvensoitiin suoraan. Sekvenssianalyysit tehtiin IBV:iden rekombinaatiotapahtumien havaitsemiseksi. Tulokset osoittivat, että kaikilla tutkituilla viruksilla säilyi tyypillinen IBV:n genomin organisaatio 5 -S-3a-3b-E-M-5a-5b-N-UTR-3 . Fylogeneettisissä analyyseissä yhden kannan eri geenit ryhmiteltiin erillisiin ryhmiin. Lisäksi Simplot-analyyseissä Taiwanin ja Kiinan CK/CH/LDL/97I-tyyppisten kantojen välillä havaittiin usein rekombinaatiotapahtumia. Todennäköiset risteytymiskohdat sijaitsivat S1-, S2-, 3b- ja M-geeneissä sekä M- ja 5a-geenien välisellä intergeenisellä alueella. Kaikissa rekombinanteissa oli kimeerisiä IBV-genomijärjestelyjä, jotka olivat peräisin Taiwanin ja Kiinan kaltaisista emokannoista. Taiwanin kenttä-IBV:t ovat geneettisesti rekombinoituneet ja kehittyneet.

**Tulos**

Taiwanin ja Kiinan kaltaisten lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen rekombinantti-virusten tunnistaminen Taiwanissa.

**Esimerkki 1.375**

Hepatiitti A on akuutti infektio, jonka aiheuttaa hepatiitti A -virus (HAV), joka on laajalti levinnyt ympäri maailmaa. HAV:n 3C-kysteiiniproteaasi (3C pro ), tärkeä ei-rakenteellinen proteiini, vastaa suurimmasta osasta viruksen polyproteiinin pilkkomisesta ja on kriittinen viruksen replikaatioprosesseille. Ryhmämme on aiemmin osoittanut, että HAV 3C pro pilkkoo ihmisen NF-kB:n essentiaalista modulaattoria (NEMO), joka on interferonisignalointiin tarvittava kinaasi. Tämän havainnon perusteella loimme neljä luciferaasipohjaista biosensoria, jotka sisälsivät NEMO-sekvenssin (PVLKAQYADIYKA), jonka HAV 3C pro ja/tai Nostoc punctiforme DnaE-intiini pilkkovat, HAV 3C pro:n aktiivisuuden seuraamiseksi ihmisen alkion munuaissoluissa (HEK-293T). Western blotting osoitti, että HAV 3C pro tunnisti ja pilkkoi neljään biosensoriin sisällytetyn NEMO-sekvenssin, kun taas vain yksi syklisoitu luciferaasipohjainen biosensori (233-DnaE-HAV, 233DH) osoitti mitattavissa olevaa ja luotettavaa tulikärpäslukiferaasiaktiivisuuden lisääntymistä hyvin pienellä taustalla HAV 3C pro :n läsnä ollessa. Tällä biosensorilla (233DH) seurasimme HAV 3C pro -aktiivisuutta HEK-293T-soluissa ja testasimme sitä katalyyttisesti puutteellista HAV 3C pro -mutanttia ja muita viruksen koodaamia proteaaseja vastaan. Tulokset osoittivat, että tämän luciferaasi-biosensorin aktiivisuus on spesifisesti riippuvainen HAV 3C pro:sta. Yhteenlaskettuna tietomme osoittavat, että tässä kehitetty luciferaasi-biosensori voi tarjota nopean, herkän ja tehokkaan HAV 3C pro -aktiivisuuden arvioinnin, ja sen pitäisi laajentaa ymmärrystämme HAV 3C pro -proteiinin biologisesta merkityksestä.

**Tulos**

Hepatiitti A -viruksen 3C-proteaasin aktiivisuuden arviointi syklisoidulla luciferaasipohjaisella biosensorilla.

**Esimerkki 1.376**

Aiempien raporttien mukaan tyypin I ja II interferonit voivat yhdessä estää joidenkin virusten, kuten HCV:n, SARS-CoV:n ja HSV-1:n, lisääntymistä. Selvittääksemme tämän ilmiön taustalla olevan molekyylimekanismin analysoimme IFN-α:n ja IFN-γ:n stimuloimaa transkriptioprofiilia Huh-7-soluissa ja havaitsimme, että IFN-stimuloitujen geenien (ISG), mukaan lukien BclG, XAF1, TRAIL ja TAP1, transkriptio tehostui, kun IFN-α ja γ olivat molemmat läsnä. BclG:n promoottorianalyysi osoitti, että IRF-1 ja STAT1 olivat molemmat välttämättömiä tässä prosessissa. Geelisiirtoanalyysissä havaittiin tehostunut IRF-1/DNA-kompleksin muodostuminen interferonien yhteiskäsittelyryhmässä. Lisäksi IRF-1:n aktivaation todettiin olevan yleisesti välttämätön tässä ISG-klusterissa. STAT1-tyrosiinifosforylaatio kohosi IFN-yhdistelmähoidon vaikutuksesta, mutta havaittiin vain GAS:n mutta ei ISRE:n hyper-transaktivaatiota. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että IRF-1:n hyperaktivoituminen ja STAT1-dimeerin muodostumisen lisääntyminen voivat olla kaksi yleistä kytkintä, jotka vaikuttavat paljon voimakkaampaan viruksen replikaatiota vastaan, kun tyypin I ja tyypin II IFN:iä annetaan yhdessä.

**Tulos**

Hyperaktivoituneet IRF-1 ja STAT1 vaikuttavat Interferon-stimuloidun geenin (ISG) lisääntyneeseen ilmentymiseen interferoni α:n ja γ:n samanaikaisella käsittelyllä ihmisen hepatoomasoluissa.

**Esimerkki 1.377**

A B S T R A K T Virustauteihin liittyy alueellista ja ajallista vaihtelua, ja niiden esiintymiseen voivat vaikuttaa monet tekijät. Näiden tekijöiden tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää pyrittäessä ennustamaan ja vähentämään virustautitaakkaa. Koska virusinfektio voi levitä ihmisiin ympäristöstä, eläimistä ja muista ihmisistä, One-Health-kehystä voidaan käyttää tutkimaan kriittisiä reittejä, joiden kautta virukset kulkeutuvat ja tarttuvat. Kokonaisvaltainen lähestymistapa, jossa otetaan huomioon julkisesti saatavilla olevat kliiniset tiedot ihmisten, kotieläinten ja luonnonvaraisten eläinten tautien esiintymisestä sekä liittovaltion ja osavaltioiden tietokannoissa ilmoitetut ympäristötiedot, kuten maankäyttöön, ympäristön laatuun ja säähän liittyvät muuttujat, voi parantaa ymmärrystä tautimuotojen vaihteluista, mikä johtaa seurantajärjestelmien suunnitteluun ja toteuttamiseen. Esimerkkinä esitetään analyysimenetelmä Michiganin osavaltiosta Yhdysvalloissa, jossa on sekä suuria kaupunkikeskuksia että huomattava määrä maaseutu- ja maatalousväestöä. Julkisesti saatavilla olevien vuoden 2017 tietojen analyysi osoittaa, että Michiganissa esiintyneet ruoansulatuskanavan (GI) ja influenssan aiheuttamat sairaudet ovat saattaneet liittyä enemmän maatalousmaan käyttöön kuin kehittyneeseen maankäyttöön kyseisenä vuonna. Samaan aikaan hepatiitti A -virus näyttää olevan läheisimmin yhteydessä kehittyneeseen maankäyttöön tiheään asutuilla alueilla. GI-sairaudet voivat olla yhteydessä sademäärään, ja tämä yhteys on voimakkain keväällä, vaikka GI-sairaudet ovat yleisimpiä talvikuukausina. Ihmisiin liittyvien kliinisten tietojen, eläintautitietojen ja ympäristötietojen yhdistämistä voidaan viime kädessä käyttää virusepidemioiden kriittisimpien paikkojen ja ajankohtien priorisoinnissa sekä kaupunki- että maaseutuympäristöissä.

**Tulos**

Virustautien ajallisen ja alueellisen vaihtelun ymmärtäminen Yhdysvalloissa: Yhden terveydenhoitoalan tiedonkeruu- ja analyysimenetelmän tarve.

**Esimerkki 1.378**

Koska tartunnanaiheuttajien, erityisesti influenssan, aerosoli- ja ilmateitse tapahtuva leviäminen on huolestuttavaa, huomiota kiinnitetään entistä enemmän infektioiden torjuntamenetelmien tehokkuuteen sairaalainfektioiden ehkäisemiseksi tätä kautta. Viime aikoina on sovellettu useita erilaisia tekniikoita, joilla on tutkittu ajallis-paikallista tietoa ilmavirtauksista ja niihin liittyvien, suspendoituneiden aineiden liikkumisesta sairaalaympäristön ilmassa. Tiiviimpi yhteistyö insinöörien kanssa on antanut kliinisille mikrobiologeille, virologeille ja infektioiden torjuntaryhmille mahdollisuuden arvioida sairaaloiden eristys- ja ilmanvaihtolaitteiden tehokkuutta. Myös ihmisten hengitystoiminnan ominaisuuksia on tutkittu käyttäen joitakin tuttuja insinööritekniikoita. Tutkimuksilla pyritään tehostamaan ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä, ja niihin on sisältynyt kokeita, joissa on käytetty erilaisia merkkiainekaasu- ja hiukkastekniikoita ihmisen kaltaisilla nukkeilla, todellisia vapaaehtoisia ihmisiä, joilla on tehty reaaliaikaista ei-invasiivista Schlieren-kuvantamista, numeerista mallintamista laskennallisella nestedynamiikalla ja pienimuotoisia fysikaalisia analogioita vedellä. Tässä artikkelissa esitellään kukin näistä tekniikoista ei-teknisellä tavalla, joka soveltuu kliiniselle lukijakunnalle, jolla ei ole erityistä ilmavirtaus- tai insinööritietämystä.

**Tulos**

Ilmavirtojen havainnointi ja kvantifiointi aerosoli- ja ilmateitse tarttuvien tautien infektioiden torjunnassa: yleiskatsaus lähestymistapoihin.

**Esimerkki 1.379**

Taustaa: Useimmat virusten havaitsemismenetelmät on suunnattu tiettyjen yksittäisten virusten tai vain muutaman tunnetun kohteen havaitsemiseen, eikä niillä pystytä paljastamaan uusia viruksia, jotka aiheuttavat uusia virusinfektioita. Tämän ongelman ratkaisemiseksi kehitimme laskennallisen menetelmän, jolla tunnistetaan konservoituneet virussekvenssit suvun tasolla kaikkien GenBankissa saatavilla olevien virusgenomien osalta, ja perustimme viruskoettimien kirjaston. Viruskoettimia käytetään tunnettujen virusten tunnistamisen lisäksi myös uusien tai tuntemattomien virusten sukujen erottamiseen. Tulokset: Mikrosirumallia käyttäen testinäytteessä olevan viruksen identiteetti määritetään sekä suku- että lajispesifisten koettimien signaalien perusteella. Uusien ja tuntemattomien virusten suvut määritetään hybridisoimalla virussekvenssit olemassa olevien virussukujen konservoituneisiin koettimiin. Tunnistus- ja luokitusmenettely, jolla viruksen identiteetti määritetään suoraan tunnistussignaalien perusteella, johtaa viruksen nopeaan tunnistamiseen. Olemme osoittaneet edellä mainitun strategian pätevyyden ja toteutettavuuden pienellä määrällä virusnäytteitä. Koettimen suunnittelualgoritmia voidaan soveltaa mihin tahansa julkisesti saatavilla olevaan virussekvenssitietokantaan. Strategia, jossa käytetään erillisiä suku- ja lajikohtaisia koettimien sarjoja, mahdollistaa suoraviivaisen viruksen identiteetin laskemisen suoraan hybridisaatiosignaalien perusteella. Virusten tunnistusstrategiallamme on suuri potentiaali virusinfektioiden diagnosoinnissa. Virusten suku- ja spesifinen koettimien tietokanta ja siihen liittyvät yhteenvetotaulukot ovat saatavilla osoitteessa

**Tulos**

Mikrosarray-koettimien suunnittelu virusten tunnistamista ja uusien virusten havaitsemista varten sukutasolla.

**Esimerkki 1.380**

Huolellisesti kalibroidut leviämismallit voivat ohjata kansanterveysviranomaisia epidemioiden hallitsemiseksi tarvittavien toimenpiteiden luonteen ja laajuuden määrittämisessä. Liberiassa meneillään olevan Ebola-virustautiepidemian yhteydessä Drake ja kollegat käyttivät tässä PLOS Biology -julkaisun numerossa tyylikästä mallinnusmenetelmää, jonka avulla he pystyivät kuvaamaan yhteisöissä ja terveydenhuoltoalalla ilmenevien toissijaisten tapausten määrän jakaumia väestön käyttäytymisen muuttuessa ja sairaaloiden kapasiteetin kasvaessa. Heidän havaintonsa korostavat, että turvallisen hautaamisen ja sairaalahoitoon hakeutuvien tartunnan saaneiden henkilöiden osuuden lisääminen yhdessä sairaalakapasiteetin kanssa on tärkeää epidemioiden hallinnan saavuttamiseksi. Länsi-Afrikan EVD:n leviämisen ja valvonnan mallintamisessa olisi kuitenkin jatkossa hyödynnettävä alueen alueellisia ja ajallisia leviämismalleja sisällyttämällä alueellinen heterogeenisuus leviämisprosessiin. Tarvitaan kiireellisesti yksityiskohtaisia tietokokonaisuuksia, jotta voidaan luonnehtia ajallisia muutoksia väestön käyttäytymisessä, kontaktiverkostoja eri alueellisissa mittakaavoissa, väestön liikkuvuusmalleja, infektioiden torjuntatoimenpiteiden noudattamista sairaalaympäristöissä sekä sairaalahoito- ja raportointimääriä.

**Tulos**

Ebola-virustautien leviämisdynamiikan ja valvonnan kuvaaminen

**Esimerkki 1.381**

Proteiinin nopeaa ja hidasta aksonaalista kuljetusta on tutkittu sellaisten hiirten näköhermoissa, jotka ovat saaneet tartunnan Semliki Forest -viruksesta (SFV), joka aiheuttaa hajanaista demyelinaatiota koko keskushermostossa. [3H]proliinia annettiin intravitaalisesti säännöllisin väliajoin viruksen inokulaation jälkeen, minkä jälkeen leimattu proteiini mitattiin ylemmässä colliculuksessa 18 tunnin tai 10 päivän elinaikojen jälkeen nopean ja hitaan aksonikuljetuksen tutkimista varten. Nopeat kuljetustutkimukset osoittivat, että SFV-infektoitujen hiirten näköhermon päätepisteisiin (colliculus superior) saapuvan proteiinin määrä oli lisääntynyt ennen demyelinaation alkamista. Sitä vastoin hitaat kuljetustutkimukset osoittivat, että SFV-infektoitujen hiirten ylempään colliculukseen saapuvan proteiinin määrä oli lisääntynyt demyelinaation aikana. Samanaikaisesti leimatun proteiinin määrä ei lisääntynyt verkkokalvolla missään vaiheessa SFV-infektion jälkeen. On ehdotettu, että muiden proteiinien kuin tärkeimpien myeliinille spesifisten komponenttien kuljetuksen muuttuminen voi aiheuttaa myeliinin ylläpidon häiriöitä SFV-infektiossa.

**Tulos**

Proteiinin aksonaalisen kulkeutumisen ja demyelinaation välinen suhde Semliki Forest -viruksen tartuttamien hiirten näköhermoissa.

**Esimerkki 1.382**

Fylogenetiikka on tehokas lähestymistapa nykyisten lajien evoluution selvittämiseen. Tutkimalla fylogeneettisiä puita tutkijat saavat paremman käsityksen siitä, miten lajit ovat kehittyneet, ja selittävät samalla lajien välisiä yhtäläisyyksiä ja eroja. Fylogeneettinen tutkimus voi auttaa analysoimaan tautien ja virusten evoluutiota ja samankaltaisuuksia ja auttaa lisäksi rokotteiden määräämisessä niitä vastaan. Tässä asiakirjassa tarkastellaan laskennallisia ratkaisuja lajien fylogenian muodostamiseksi ja tuodaan esiin myös fylogenetiikan linjausvapaiden menetelmien edut. Siinä käsitellään myös fylogeneettisen tutkimuksen soveltamista tautien diagnosointiin ja evoluutioon.

**Tulos**

Fylogenetiikan algoritmit ja sovellukset

**Esimerkki 1.383**

Taustaa: Ihmisen adenovirukset (HAdV) voivat aiheuttaa hengitystieinfektioita, sidekalvotulehdusta ja ripulia, ja taudinpurkauksia on raportoitu. HAdV:n tautitaakasta ja molekyyliepidemiologiasta tiedetään kuitenkin vain vähän. Tavoitteet: Suorittaa Statens Serum Institutiin vuosina 2011-2016 vastaanotettujen HAdV-positiivisten näytteiden molekyylitutkimus takautuvasti ja verrata sitä demografisiin tietoihin, maantieteelliseen sijaintiin, näytteenottopäivään ja -tyyppiin sekä samanaikaiseen infektioon muiden viruspatogeenien kanssa. Tutkimusasetelma: 152 HAdV-positiivista näytettä genotyypiteltiin Sangerin sekvensoinnilla heksongeenin fragmentista käyttäen julkaistuja alukkeita sekä hiljattain kehitettyä alukesarjaa HAdV D:n tehostettua genotyypitystä varten. Genotyypityksessä käytettiin fylogeneettistä analyysia, ja genotyyppejä verrattiin epidemiologisiin tietoihin. Lisäksi HAdV-taakkaa ja samanaikaista tartuntaa arvioitiin laboratorioanalyysipaketeissa testatuista näytteistä. Tulokset: Seitsemästä HAdV-lajista tunnistettiin kuusi, ja niitä edusti 13 tyyppiä. Pienet lapset (< 5-vuotiaat) olivat todennäköisemmin HAdV-positiivisia, ja samanaikaiset tartunnat muiden ruoansulatuskanavan tai hengitysteiden virusten kanssa olivat yleisiä. HAdV D:n aiheuttamia mahdollisia silmätulehduksia ei voitu vahvistaa. Päätelmät: Tanskassa liikkui tutkimusjaksolla monenlaisia HAdV-lajeja, ja vaikka mahdollisia tartuntakeskittymiä tunnistettiin, tätä ei voitu todentaa nykyisillä genotyypin määritysmenetelmillä. HAdV-infektiot koskivat yleisesti nuoria lapsia, ja samanaikaiset tartunnat muiden viruspatogeenien kanssa olivat yleisiä, mikä viittaa siihen, että todellista HAdV-taakkaa on mahdollisesti aliarvioitu.

**Tulos**

Ihmisen adenovirusinfektioiden molekyyliepidemiologia Tanskassa vuosina 2011-2016.

**Esimerkki 1.384**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen pääproteinaasin (M pro tai 3CL pro ) pilkkomismekanismia oktapeptidille AVLQSGFR tutkitaan käyttäen molekyylimekaniikkaa (MM) ja kvanttimekaniikkaa (QM). Katalyyttinen dyadi His-41 ja Cys-145 aktiivisessa taskussa domainien I ja II välissä näyttävät polarisoivan Gln:n ja Serin välisen peptidisidoksen -elektronitiheyttä oktapeptidissä, mikä johtaa Gln:n C(CO)-varauksen positiivisen varauksen lisääntymiseen ja Serin N(NH)-varauksen negatiiviseen varaukseen. Tutkitaan mahdollisuutta parantaa Gln:n ja Serin välistä kemiallista sidosta "vääristyneen avaimen" teorian [Anal. Biochem. 233 (1996) 1] perusteella. Gln:n ja Ser:n välisen skissile-peptidisidoksen havaitaan kiinteytyvän "hybridipeptidisidoksen" avulla muuttamalla Gln:n karbonyyliryhmä CO CH 2 :ksi tai CF 2 :ksi. Tämä johtaa peptidisidoksen -sidosjärjestelmän katkeamiseen, jolloin oktapeptidistä (AVLQSGFR) tulee "vääristynyt avain" ja potentiaalinen lähtöjärjestelmä SARS-lääkkeiden suunnittelua varten.

**Tulos**

SARS CoV M pro:n polyproteiinin pilkkomismekanismi ja oktapeptidin kemiallinen modifiointi

**Esimerkki 1.385**

Motivaatio: Tämä on perustavanlaatuinen ongelma rakenteellisen bioinformatiikan alalla. Ratkaisu olisi merkittävä, koska proteiinien rakennetietoa voitaisiin hyödyntää lääketieteen alalla, esimerkiksi rokotteiden kehittämisessä uusia viruksia vastaan. Tässä artikkelissa keskitytään proteiinien rakenteen ennustamiseen kryogeenisten elektronimikroskooppien (kryo-EM) avulla otettujen proteiinien 3D-kuvien perusteella. Täysin automatisoitu, laskennallisesti tehokas proteiinirakenteen ennustamismenetelmä olisi erityisen hyödyllinen kryo-EM:n alalla, koska tekniikan avulla tutkijat voivat kuvata useita suuria proteiinikomplekseja yhdessä tutkimuksessa, mikä tarkoittaa, että nopea ennustamismenetelmä voisi mahdollistaa johdettujen proteiinirakenteiden suuren läpimenon. Esittelemme syväoppimismenetelmän, DeepTracerin, selkärangan atomien, sekundäärirakenteen elementtien ja aminohappotyyppien paikkojen ennustamiseen. Ennustettujen aminohappojen yhdistämiseksi ketjuiksi käytimme muunnettua kiertävää myyntimiesalgoritmia. Tulokset: Koulutimme syväoppimismallimme kokeellisilla kryo-EM-tiheyskartoilla ja testasimme sitä 50 tiheyskartan joukolla. Havaitsimme, että uusi lähestymistapamme ennusti proteiinirakenteita, joiden keskimääräinen RMSD-arvo oli 1,18 ja kattavuus 87,5 %. Lisäksi havaitsimme sekundäärirakennetiedon oikein 87,2 prosentille aminohapoista. Osoitimme myös alustavasti, että 25,2 % aminohappotyypeistä voitiin ennustaa suoraan 3D-kryo-EM-tiheyskartasta, kun otetaan huomioon yhteensä 20 eri tyyppiä. Lopuksi totesimme, että DeepTracerin ennustuksen suoritusaika on huomattavasti parempi kuin muiden menetelmien. Se ennustaa suuren, yli 30 000 aminohappoa sisältävän proteiinikompleksin rakenteen vain kahdessa tunnissa. Saatavuus: Tämän projektin arkisto julkaistaan. Proteiinirakenteiden ennustamiseen on kaksi päämenetelmää: homologian mallintaminen ja de novo -rakenteen ennustaminen. Ne eroavat toisistaan siten, että homologian mallintaminen edellyttää ennustamiseen rakenteellista tietoa homologisesta proteiinista, kun taas de novo -menetelmät eivät. Tämä rajoittaa

**Tulos**

DeepTracer: XXXXXXX Vastaanotettu XXXXX; tarkistettu XXXXX; hyväksytty XXXXXXX

**Esimerkki 1.386**

aikuisten ja lasten koronavirusinfektioiden epidemiologiset tutkimukset. Tavoite. J. Epid., 1970, 97: 585-592.-Kuvaillaan seroepidemiologinen tutkimus koronaviruskantojen 229E, OC38, OC43 ja hiiren hepatiittiviruksen (MHV) kannan A-59 aiheuttamasta infektiosta. Aikuisilla, joilla oli ylähengitystiesairaus, esiintyi kaksi koronavirusinfektion "taudinpurkausta", toinen talvella 1965-1966, johon liittyi komplementtisidoksen (CF) vasta-ainevasteet OC38:lle, OC43:lle ja MHV:lle, ja toinen seuraavana talvena, johon liittyi CF-vasta-ainevasteet 229E:lle, Sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla 229E-infektio oli harvinainen; infektioita OC38:aan, OC43:aan ja MHV:hen esiintyi harvemmin sairaalassa hoidetuilla lapsilla, joilla oli alempien hengitysteiden sairaus (3,5 %), kuin vertailuryhmällä, jolla oli muita kuin hengitystiesairauksia (8,2 %). Käytettävissä olevia koronavirusantigeenejä käyttävän CF-testin rajoituksia käsitellään.

**Tulos**

AIKUISTEN JA LASTEN CORONAVTRUS-INFEKTIOIDEN SEROEPIDEMIOLOGISET TUTKIMUKSET 1

**Esimerkki 1.387**

Pneumovirukset on tunnistettu aiheuttajiksi useissa hengitystiesairauksien puhkeamissa, jotka ovat esiintyneet luonnonvaraisissa ihmisapinoissa. Fylogeneettisten todisteiden perusteella tartunta ihmisestä on todennäköinen. Taudinaiheuttajia ei kuitenkaan ole koskaan havaittu paikallisessa ihmispopulaatiossa ennen taudinpurkausta tai samaan aikaan sen kanssa. Tässä raportoimme ensimmäisestä samanaikaisesta ihmisen hengitysteiden synktiovirustartunnan (HRSV) havaitsemisesta läntisen alankoalueen gorilloissa (Gorilla gorilla gorilla) ja paikallisessa ihmispopulaatiossa Keski-Afrikan tasavallassa toteutetussa kenttäohjelmassa. Yhteensä 15 gorillan ja 15 ihmisen ulostenäytettä ja 80 ihmisen kurkunäytettä testattiin HRSV:n, ihmisen metapneumoviruksen ja muiden hengitystievirusten varalta. Saimme identtiset sekvenssit HRSV A:lle neljästä gorillasta ja neljästä ihmisestä. Sitä vastoin emme havainneet HRSV:tä tai mitään muuta klassista ihmisen hengitystievirusta gorillan ulostenäytteistä kahdessa muussa saman kenttäohjelman taudinpurkauksessa. Enterovirussekvenssejä havaittiin, mutta näiden virusten osuus näiden taudinpurkausten etiologiassa on edelleen spekulatiivinen. Löydöksemme HRSV:stä luonnonvaraisissa, mutta ihmisten elinympäristössä olevissa gorilloissa korostavat jälleen kerran riskiä, että ihmisestä uhanalaisiin ihmisapinoihin voi tarttua lajien välisiä viruksia.

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen yhteistunnistus elinympäristössä elävillä luonnonvaraisilla läntisen alankoalueen gorilloilla ja ihmisillä hengitystiesairauden puhkeamisen aikana.

**Esimerkki 1.388**

Kiinnittymistä seuraa viruspartikkelien uudelleenjakautuminen tai peittyminen solun pinnalla, millä voi olla merkitystä solunottoprosessissa. Tietyt virukset läpäisevät plasmakalvon suoraan, mutta monet, sekä kuorelliset että kuorettomat virukset, endosytoituvat päällystettyihin kuoppiin ja kulkeutuvat sen jälkeen endosomeihin. Endosomin matala pH-ympäristö helpottaa viruksen genomin siirtymistä sytoplasmaan. Joidenkin virusten kalvopenetraatiomekanismin tiedetään nyt liittyvän pH:n välittämään konformaatiomuutokseen virionin ulkoisissa proteiineissa. Infektion seurauksena plasmakalvon läpäisevyydessä tapahtuu muutoksia, jotka voivat osaltaan aiheuttaa soluvaurioita. Viimeaikaiset edistysaskeleet näiden proteiinien ymmärtämisessä käydään läpi, ja niiden merkitystä uusien rokotusstrategioiden kehittämisessä korostetaan,

**Tulos**

Eläinvirusten ja isäntäsolun varhaiset vuorovaikutussuhteet: merkitys v ral-rokotteille.

**Esimerkki 1.389**

SARS-CoV-2 ilmaantui vuoden 2019 loppuun mennessä ja levisi nopeasti vuonna 2020. Tällä hetkellä on äärimmäisen 31 tärkeää ymmärtää viruksen biologiaa ja arvioida nopeasti nykyisten lääkkeiden 32 potentiaalia ja kehittää uusia aktiivisia yhdisteitä. Vaikka joitakin eläinmalleja tällaisia tutkimuksia varten on kehitteillä 33 , suurin osa tutkimuksesta tehdään Vero E6 -soluissa. Tässä ehdotamme täysin 34 erilaistuneita ihmisen hengitysteiden epiteeliviljelmiä malliksi SARS-CoV-2:n tutkimiseen. 35 Lisäksi esitämme järjestelmän perusominaisuudet. 36 37

**Tulos**

SARS-CoV-2:n lisääntyminen ihmisen hengitysteissä Aleksandra Milewska aa

**Esimerkki 1.390**

Taustaa Wuhanissa, Kiinassa, raportoitiin peräkkäin potilasryhmästä, jolla oli vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2 (SARS-CoV-2) aiheuttama keuhkokuume (COVID-19). Tavoitteenamme oli kuvata CT-löydökset eri ajankohtina taudin kulun aikana. Menetelmät Tutkimukseen otettiin takautuvasti potilaita, joilla oli COVID-19-keuhkokuume (vahvistettu seuraavan sukupolven sekvensoinnilla tai RT-PCR:llä), jotka otettiin hoitoon jompaankumpaan kahdesta Wuhanin sairaalasta ja joille tehtiin sarjatutkimuksena rintakehän tietokonetomografia. Potilaat ryhmiteltiin oireiden alkamisen ja ensimmäisen TT-kuvauksen välisen ajan perusteella: ryhmä 1 (subkliiniset potilaat; kuvaukset tehtiin ennen oireiden alkamista), ryhmä 2 (kuvaukset tehtiin ≤1 viikko oireiden alkamisen jälkeen), ryhmä 3 (>1 viikko-2 viikkoa) ja ryhmä 4 (>2 viikkoa-3 viikkoa). Kuvantamisominaisuudet ja niiden jakautuminen analysoitiin ja niitä verrattiin neljässä ryhmässä. Tulokset 81 potilasta, jotka otettiin sairaalaan 20.12.2019 ja 23.1.2020 välisenä aikana, otettiin retrospektiivisesti mukaan. Kohorttiin kuului 42 (52 %) miestä ja 39 (48 %) naista, ja keski-ikä oli 49-5 vuotta (SD 11-0). Osallistuneiden keuhkosegmenttien keskimääräinen lukumäärä oli kaiken kaikkiaan 10-5 (SD 6-4), 2-8 (3-3) ryhmässä 1, 11-1 (5-4) ryhmässä 2, 13-0 (5-7) ryhmässä 3, Tulkinta COVID-19-keuhkokuume ilmenee rintakehän TT-kuvantamisen poikkeavuuksina jopa oireettomilla potilailla, ja se kehittyy nopeasti fokusoituneista yksipuolisista diffuusiin bilateraalisiin maasälvän peittäviin opasiteetteihin, jotka etenivät konsolidoitumiksi tai esiintyivät yhdessä konsolidoitumien kanssa 1-3 viikon kuluessa. Kuvantamispiirteiden arvioinnin yhdistäminen kliinisiin ja laboratoriolöydöksiin voisi helpottaa COVID-19-keuhkokuumeen varhaista diagnosointia. www.thelancet.com/infection Julkaistu verkossa 24. helmikuuta 2020 https://doi.

**Tulos**

Artikkelit Radiologiset löydökset 81 potilaalta, joilla oli COVID-19-keuhkokuume Wuhanissa, Kiinassa: kuvaileva tutkimus.

**Esimerkki 1.391**

Tässä asiakirjassa käsitellään terveydenhuollon jätteiden kestävään jätehuoltoon tähtääviä toimia Kiinassa ottaen huomioon alan nykyinen kansallinen tilanne sekä pysyviä orgaanisia yhdisteitä koskevan Tukholman yleissopimuksen ja WHO:n suositusten vaatimukset. Vuoden 2005 loppuun mennessä Kiinassa oli käytössä 149 terveydenhuollon jätteiden käsittelylaitosta, jotka olivat jakautuneet eri alueille. Kansallisen vaarallisten jätteiden ja terveydenhuollon jätteiden käsittelylaitosten rakennussuunnitelman mukaan Kiinaan rakennetaan 331 nykyaikaista, korkeatasoista ja keskitettyä laitosta kunnallisiin kaupunkeihin. Vaikka poltto on edelleen tärkein tekninen vaihtoehto HCW-jätteiden hävittämisessä Kiinassa, odotetaan, että erityisesti keskisuurissa ja pienissä laitoksissa ei-polttotekniikat kehittyvät nopeasti ja niistä tulee pian tärkein tekninen vaihtoehto. Sekä pilaantumisen valvonnan että loppusijoituksen kannalta keskeiset hallinnointitarpeet on määritelty, ja teknisten ja ympäristöstandardien järjestelmä on laadittu ja pantu täytäntöön, mutta joitakin puutteita on edelleen. Tämä pätee erityisesti silloin, kun otetaan huomioon Tukholman yleissopimuksen mukaisesti kehitetyt parhaat käytettävissä olevat tekniikat ja parhaat ympäristökäytännöt, joiden kanssa nykyinen tekninen ja hallinnollinen tilanne ei ole täysin yhdenmukainen. Tässä yhteydessä HCW:n elinkaari (jätteen syntymisestä jätteen loppusijoitukseen) ja kokonaisvaltaiset lähestymistavat (teknologian todentaminen, laitosten toiminta, ympäristövalvonta, ympäristöseuranta, koulutusjärjestelmä, rahoitusmekanismi jne.) HCW:n hallinnassa ovat tärkeimmät kriteerit HCW:n kestävälle ja luotettavalle hallinnalle Kiinassa.

**Tulos**

Terveydenhuoltojätteen kestävät hoitotoimenpiteet Kiinassa

**Esimerkki 1.392**

Taustaa: Huhtikuussa 2009 Ranskassa havaittiin ensimmäiset vuoden 2009 influenssapandemian (H1N1)-9 [H1N1sw]-virustapaukset. Virologista seurantaa suoritettiin Ranskan seitsemän puolustusalueen vertailulaboratorioissa. Menetelmä/päähavaintoja: Raportoimme Marseillen julkisissa sairaaloissa taudinpurkauksen ensimmäisten kuukausien aikana tehtyjen virologisten analyysien tulokset. (i) Nenäpuikot testattiin influenssan pikatestillä (RIDT) ja kahdella RT-PCR-määrityksellä. Analysoitiin 99 ensimmäisen epäillyn tapauksen epidemiologiset ominaisuudet, mukaan lukien influenssaviruksen ja 18 muun hengitystieviruksen toteaminen. Kolmen kuukauden aikana testattiin yhteensä 1 815 potilasta (mukaan lukien 236 H1N1sw-virustartunnan saanutta potilasta), ja analysoitiin ikäryhmien jakautuminen ja RIDT-tulokset. (ii) 600 ennen huhtikuuta 2009 vastaanotettua ja satunnaisesti sairaalahoidossa olevista potilaista valittua seerumia testattiin tavanomaisella hemagglutinaation estomäärityksellä uuden H1N1sw-viruksen vasta-aineiden varalta. (iii) Yksi varhainen (toukokuu 2009) ja yksi myöhäinen (heinäkuu 2009) virusisolaatti karakterisoitiin sekvensoimalla täydelliset hemagglutiniini- ja neuraminidaasigeenit. (iiii) Kesäleirillä heinäkuussa 2009 esiintyneen tapausten ryppään epidemiologiset ominaisuudet analysoitiin. Päätelmät/merkitys: Tässä tutkimuksessa esitetään uusia virologisia ja epidemiologisia tietoja pandemian A/H1N1-viruksen aiheuttamista tartunnoista Euroopassa. Ikäryhmittäisen jakauman todettiin olevan samanlainen kuin aiemmin kausiluonteisen H1N1-viruksen osalta raportoitu jakauma. Ensimmäiset eurooppalaisesta väestöstä saatavilla olevat seroprevalenssitiedot viittaavat siihen, että yli 40-vuotiaat henkilöt ovat aiemmin altistuneet influenssaviruksille, jotka ovat antigeenisesti sukua pandemiavirus (H1N1)-2009:lle. Genomianalyysi osoittaa, että neuraminidaasigeenin uutta aminohappomallia sisältävät kannat esiintyivät toissijaisesti ja pyrkivät syrjäyttämään ensimmäiset kannat. Lopuksi totean, että aiemmista raporteista poiketen tietomme tukevat RIDT:n käyttöä lasten tartunnan havaitsemisessa, erityisesti ryhmiteltyjen tapausten tutkimisen yhteydessä.

**Tulos**

Uuden A-influenssaviruksen (H1N1sw) esiintyminen Kaakkois-Suomessa

**Esimerkki 1.393**

Virusperäinen keuhkoputkentulehdus on yleinen kliininen oireyhtymä, joka koskee imeväisiä ja pikkulapsia. Huoli siihen liittyvästä sairastuvuudesta ja kustannuksista on johtanut laajaan tutkimukseen, josta on tehty yhteenveto järjestelmällisissä katsauksissa ja joka on sisällytetty kliinisiä käytäntöjä koskeviin ohjeisiin useissa maissa. Näyttö ja suositukset tukevat johdonmukaisesti kliinistä diagnoosia, ja diagnostisten testien merkitys on rajallinen niiden lasten kohdalla, joilla esiintyy tyypillinen kliininen oireyhtymä, jossa ylähengitysteiden virusinfektio etenee alempiin hengitysteihin. Hoito on suurelta osin tukevaa, ja siinä keskitytään potilaan hapensaannin ja nesteytyksen ylläpitämiseen. Näyttö viittaa siihen, että keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden tai kortikosteroidien käytöstä ei ole hyötyä lapsilla, joilla on ensimmäinen keuhkoputkentulehdus. Muiden hoitomuotojen, kuten hypertonisen suolaliuoksen, käytöstä on saatu näyttöä, mutta sitä ei ole vielä selkeästi määritelty. Vaikeaa tautia sairastavilla imeväisillä käytettävissä olevat tiedot ovat riittämättömät, joten hengitysvajauksen ehkäisemiseksi on syytä käyttää korkeaa nenäkanyylia ja jatkuvaa positiivista hengitystiepainetta valvotussa tilassa.

**Tulos**

Virusperäinen bronkioliitti

**Esimerkki 1.394**

Pintatehostettu laserdesorptio-/ionisaatio-lennon aikainen massaspektrometria (SELDI-TOF-MS) on tehokas väline erilaisten patologisten tilojen potentiaalisten biomarkkereiden seulontaan. SELDI-TOF-MS:n alhainen resoluutio ja massatarkkuus ovat kuitenkin edelleen suuri este mahdollisten proteiinibiomarkkereiden biologisen identiteetin määrittämiselle. Raportoimme tässä hienostuneesta työnkulusta, jossa yhdistyvät ZipTip-suolanpoisto, asetonitriilisaostus, korkean suorituskyvyn nestekromatografia (HPLC) -erotus ja matriisiavusteinen laserdesorptio-/ionisaatioaikainen lentoaikamassaspektrometria (MALDI-TOF-MS) -analyysi SELDI-TOF-MS:llä havaittujen kohdennettujen seerumiproteiinien profilointia, puhdistusta ja tunnistusta varten. Tämän työnkulun avulla puhdistimme kymmenen kohdennettua proteiinia sellaisten potilaiden seerumista, joilla oli erityyppisiä pitkälle edenneitä syöpiä (vaihe III-IV). Nämä proteiinit tunnistettiin ihmisen seerumin amyloidiproteiini A (SAA) -perheen isomuodoiksi, joilla on tai ei ole typistymiä N-päätteissään. Tämä vahvistettiin Western blot -analyysillä. MALDI-TOF-MS-profiloinnilla havaittiin erilaisia SAA:n ilmentymismalleja. SAA:n on jo pitkään raportoitu olevan eri syöpätyyppien, kuten keuhkosyövän, munasarjasyövän ja rintasyövän biomarkkeri. Tässä tutkimuksessa havaitsimme kuitenkin lisääntynyttä SAA:n ilmentymistä eri syöpätyyppejä sairastavien pitkälle edenneen vaiheen syöpäpotilaiden seerumissa. Tuloksemme viittaavat siihen, että SAA:ta ei ehkä pitäisi käyttää yksinään minkään tietyn syöpätyypin biomarkkerina.

**Tulos**

Seerumin amyloidi A -proteiinien puhdistus, tunnistaminen ja profilointi pitkälle edenneen syöpäpotilaan seerumista.

**Esimerkki 1.395**

Nukleiinihappoihin (NA) kohdistetuilla testeillä havaitaan ja kvantifioidaan viruksen DNA:ta ja RNA:ta (yhdessä xNA) epidemiologisen seurannan tukemiseksi ja yksittäisten potilaiden hoidon ohjaamiseksi. Niissä käytetään yleisesti polymeraasiketjureaktiota (PCR) ja käänteistä transkriptiota (PCR). Vaikka nämä kaikki testit saadaan nopeasti valmiiksi, niiden suorittaminen on kallista. Multipleksointi mahdollistaisi kustannusten jakamisen useisiin kohteisiin, mutta usein vain alhaisemmalla herkkyydellä ja tarkkuudella, kohinalla, väärillä positiivisilla ja negatiivisilla tuloksilla; nämä johtuvat multipleksoidun paketin useiden nukleiinihappojen alukkeiden ja koettimien välisestä vuorovaikutuksesta. Tässä tarjoamme hengitystieviruspaneelille multipleksoitua määritystä, joka lieventää näitä ongelmia yhdistämällä useita synteettisen biologian kehittyvältä alalta peräisin olevia nukleiinihappoanalogeja: (i) itsestään väistyvät molekyylitunnistusjärjestelmät (SAMRS), jotka helpottavat multipleksointia, ja (ii) keinotekoisesti laajennetut geneettisen informaation järjestelmät (AEGIS), jotka mahdollistavat vähäkohinaisen PCR:n. Näitä täydennetään "translitterointitekniikalla", joka muuntaa kohteen vakionukleotidit AEGIS-nukleotideiksi tuotteessa, mikä parantaa hybridisaatiota. Yhdistelmä tukee multipleksoitua Luminex-pohjaista hengitystiepaneelia, jolla voidaan mahdollisesti erottaa toisistaan influenssavirukset A ja B, hengitysteiden synkyyti-virus, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronavirus, ja jolla voidaan havaita vain 10 MERS-virionia 20 ml:n näytteessä.

**Tulos**

Hengitystievirusten RNA:n havaitseminen käyttämällä laajennettuja geneettisiä aakkosia ja itsestään kiertyvää DNA:ta.

**Esimerkki 1.396**

RNaasi L:n suorittama RNA:n hajoaminen 2-5A-välitteisen hajoamisen (2-5AMD) aikana on nisäkkäiden konservoitunut stressivaste virus- ja endogeeniselle kaksisäikeiselle RNA:lle (dsRNA). 2-5AMD alkaa nopeasti ja helpottaa proteiinisynteesin siirtymistä homeostaasista interferonien (IFN) tuotantoon. Ymmärtääksemme tämän proteiinisynteesin uudelleenohjelmoinnin mekanismia tutkimme 2-5AMD:tä ihmissoluissa. 2-5AMD laukaisee translaation aloitusvirheelle ominaisen polysomin romahduksen, mutta translaation aloituskompleksit ja translaatiopysähtyneistä soluista puhdistetut ribosomit pysyvät toiminnassa. Spike-in RNA-seq:n avulla havaitsimme, että peruslähetti-RNA:t (mRNA:t) hajoavat nopeasti, kun taas mRNA:t, jotka koodaavat IFN:iä ja IFN-stimuloituja geenejä, kiertävät 2-5AMD:n ja kertyvät. IFN:n väistäminen on seurausta mRNA:n paremman stabiilisuuden ja IFN-vasteen positiivisen palautteen vahvistumisen yhteisvaikutuksesta. Näin ollen 2-5AMD ja transkriptio toimivat yhdessä solun mRNA-koostumuksen uudistamiseksi. Tuloksena oleva synnynnäisen immuunijärjestelmän mRNA:iden ensisijainen kertyminen luo "priorisoidun" puolustusproteiinien synteesin.

**Tulos**

2-5A-välitteinen mRNA:n hajoaminen ja transkriptio ohjelmoivat proteiinisynteesiä dsRNA-vasteessa.

**Esimerkki 1.397**

Strategioiden kehittäminen uuden influenssapandemian vakavuuden lieventämiseksi on nyt yksi maailman kansanterveyden ensisijaisista tavoitteista. Influenssan ehkäisy- ja hillitsemisstrategioita voidaan tarkastella laajoissa luokissa, joita ovat viruslääkkeet, rokotteet ja muut kuin lääkkeelliset toimenpiteet (tapausten eristäminen, kotitalouksien karanteeni, koulujen tai työpaikkojen sulkeminen, matkustusrajoitukset) 1 . Matemaattiset mallit ovat tehokkaita välineitä, joiden avulla voidaan tutkia tätä monimutkaista toimenpidekokonaisuutta ja kvantifioida eri vaihtoehtojen mahdollisia kustannuksia ja hyötyjä 2-5 . Tässä käytetään laajamittaista epidemiasimulaatiota 6, jossa tarkastellaan toimintavaihtoehtoja, jos uuden influenssan puhkeamisen 6,7 alustava torjunta epäonnistuu, ja käytetään esimerkkeinä Isoa-Britanniaa ja Yhdysvaltoja. Havaitsimme, että rajarajoitukset ja/tai sisäiset matkustusrajoitukset eivät todennäköisesti viivytä leviämistä yli 2-3 viikkoa, elleivät ne ole yli 99-prosenttisesti tehokkaita. Koulujen sulkeminen pandemian huippuvaiheessa voi vähentää hyökkäysten määrää jopa 40 prosenttia, mutta sillä on vain vähän vaikutusta hyökkäysten kokonaismäärään, kun taas tapausten eristämisellä tai kotitalouksien karanteenilla voisi olla merkittävä vaikutus, jos se on toteutettavissa. Kliinisten tapausten hoito voi vähentää tartuntoja, mutta vain jos viruslääkkeitä annetaan yhden päivän kuluessa oireiden alkamisesta. Jos lääkkeitä riittää 50 prosentille väestöstä, kotitalouksiin perustuva ennaltaehkäisy ja koulujen sulkeminen voisivat vähentää kliinisten tartuntojen määrää 40-50 prosenttia. Laajempi ennaltaehkäisy olisi logistisesti vielä haastavampaa, mutta se voisi vähentää tartuntoja yli 75 prosenttia. Pandemiaa ennen varastoitava rokote voisi vähentää tartuntoja merkittävästi, vaikka sen teho olisikin heikko. Arviot politiikan tehokkuudesta muuttuvat, jos tulevan pandemiakannan ominaisuudet poikkeavat merkittävästi aiemmissa pandemioissa havaituista ominaisuuksista. Parametrisoimme yksilöpohjaisen simulointimallin 6 influenssapandemian leviämisestä Ison-Britannian ja Yhdysvaltojen osalta käyttämällä tarkkoja väestötiheystietoja 8 ja tietoja matkustustottumuksista (ks. lisätiedot) . Laajennamme mallia sisällyttämällä siihen realistisen tartunnan leviämisen (kansainvälisen matkustamisen kautta) mallinnettuihin maihin ja mallintamalla nimenomaisesti lentomatkustamisen Yhdysvalloissa (lentomatkustaminen on Isossa-Britanniassa suhteellisen merkityksetöntä sen paljon pienemmän koon vuoksi). Malli edustaa tartuntoja kotitalouksissa, kouluissa ja työpaikoilla sekä laajemmassa yhteisössä. Parhaiden arvioiden mukaan Yhdysvalloissa 30 prosenttia tartunnasta tapahtuu kotitalouden sisällä ja 70 prosenttia kotitalouden ulkopuolella (ks. lisätiedot). Jälkimmäisestä 70 prosentista oletamme, että 33 prosenttia tapahtuu yleisessä yhteisössä ja 37 prosenttia kouluissa ja työpaikoilla. Jotta voitaisiin jäljitellä aiempien pandemioiden aikana havaittuja korkeampia tartuntamääriä lapsilla, oletettiin, että kouluissa tartuntamäärät asukasta kohden ovat kaksinkertaiset työpaikoilla esiintyviin määriin verrattuna 6 . Nämä oletukset vaikuttavat arvioihin tiettyjen kohdennettujen torjuntapolitiikkojen vaikutuksista; jos esimerkiksi oletetaan, että kouluissa ja työpaikoilla tapahtuvan tartunnan osuus tartunnasta on 50-60 prosenttia, koulujen sulkemisen ja sosiaalisesti kohdennetun ennaltaehkäisyn kaltaiset politiikat olisivat tehokkaampia (ks. lisätiedot). Sen vuoksi olisi ensisijaisesti hankittava lisää kvantitatiivista tietoa tartunnasta eri sosiaalisissa yhteyksissä. Arvioimme pandemiallisen influenssan lisääntymisluvun 9, R 0 , arvoksi 1,7-2,0 vuoden 1918 pandemian ensimmäisessä aallossa, joka määritettiin kaupunkitason kuolleisuustietojen perusteella (ks. lisätiedot). Vuonna 1957 epidemian kasvuluvut olivat pienemmät, ja Yhdistyneen kuningaskunnan kansallisten tietojen mukaan R 0 -arvo oli 1,5-1,7 (ks. lisätiedot). Pandemioiden väliset tiedot antavat arvon R 0 < 1,7 (ks. lisätiedot). Siksi tarkastelemme R 0 -arvoja välillä 1,4-2 ja keskitymme erityisesti siihen, miten päätelmät eroavat toisistaan "kohtalaisen" (R 0 ¼ 1,7) ja "suuren" (R 0 ¼ 2,0) tartunnan leviämisskenaarioissa. Koska lintujen H5N1-infektioiden luonnollinen taudinkuva ihmisillä on tähän mennessä ollut paljon pidempi (ja vakavampi) kuin tavanomaisen ihmisinfluenssan 10,11 , tarkastelemme myös herkkyyttä tartunnan kestoa koskeville oletuksille. Emme oleta, että tartuntaa sairastamattomien henkilöiden käyttäytymisessä tapahtuisi spontaaneja muutoksia pandemian edetessä, mutta toteamme, että aiemmissa pandemioissa 12 (ks. lisätiedot) on esiintynyt käyttäytymismuutoksia, jotka ovat lisänneet sosiaalista etäisyyttä ja johtaneet koulujen ja työpaikkojen sulkemiseen (ks. lisätiedot), ja että niitä saattaa todennäköisesti esiintyä tulevassa pandemiassa, vaikka ne eivät olisikaan osa virallista politiikkaa. Tiedot hengitystieinfektioiden esiintyvyydestä Hongkongissa vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemian aikana tukevat tätä näkemystä 13 . Tällaiset spontaanit muutokset väestön käyttäytymisessä saattavat helpommin vähentää päivittäistä huipputapausten ilmaantuvuutta kuin kumulatiivisten tartuntojen kokonaismäärää (ks. lisätiedot). Tässä tarkastellun korkean tarttuvuuden skenaarion huipputapausten esiintyvyys on siksi todennäköisesti pahin mahdollinen tapaus. Oletamme, että 50 prosenttia (ks. herkkyysanalyysi täydentävissä tiedoissa) tartunnan saaneista sairastuu niin paljon, että heidät luokitellaan kliinisiksi tapauksiksi (eli lääkärinhoitoa tarvitseviksi ja hakeutuviksi), mikä vastaa kausi-influenssan tunnettuja malleja. Todellisuudessa pandemian aikana taudin vaikeusaste vaihtelee. Koska ei ole tietoja seuraavan pandemiakannan virulenssista, viruslääkkeiden vaikutuksesta kuolleisuuteen ja yleisen sairaanhoidon parantamisen vaikutuksista, tarkastelemme toimenpiteiden vaikutusta kliinisten tapausten määrään eikä kuolleisuuteen. Kuvassa 1 esitetään influenssapandemian odotettu leviämismalli Isossa-Britanniassa ja Yhdysvalloissa kohtalaisen ja korkean tarttuvuuden skenaarioissa (kuvat 1a, b) . Epidemian huippu on Isossa-Britanniassa noin 50-65 päivän kuluttua ensimmäisestä tapauksesta maassa ja Yhdysvalloissa noin 60-80 päivän kuluttua ensimmäisestä tapauksesta. Tapausten päivittäinen esiintyvyyden huippu on Isossa-Britanniassa hieman korkeampi kuin Yhdysvalloissa, mikä johtuu Ison-Britannian pienemmästä alueellisesta mittakaavasta ja siten synkronoidummista alueellisista taudinpurkauksista. Paikallinen huipputapausten määrä Yhdysvalloissa on kuitenkin vertailukelpoinen Ison-Britannian kanssa, ja kumulatiivinen esiintyvyys koko epidemian ajan on sama molemmissa maissa. Keskivaikean ja korkean leviävyyden skenaarioissa 55 % ja 68 % väestöstä saa tartunnan, jolloin kumulatiiviset kliiniset tartuntaluvut ovat 28 % ja 34 % (eli 84 miljoonaa tai 100 miljoonaa LÄHTEET

**Tulos**

3 RTI International Inc., P.O. 12194, 3040 Cornwallis Rd.

**Esimerkki 1.398**

Virustautien puhkeamisen tutkimisesta, siitä, voidaanko sitä ennustaa ja miten sitä voitaisiin ehkäistä, on tullut merkittävä tutkimusaihe biolääketieteessä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että tautien ilmaantumisen ennustamisessa yhdistetään usein täysin erilaiset evoluution ja epidemiologian aikaskaalat, ja että ne todennäköisesti epäonnistuvat, koska ihmisiin voi mahdollisesti ilmaantua valtava määrä näytteitä keräämättömiä viruksia. Vaikka tiedämme paljon virusten evoluution malleista ja prosesseista evolutiivisella aikaskaalalla, jota kuvataan suvun laajuisissa fylogeneettisissä puissa, näillä tiedoilla ei ole juurikaan ennustusvoimaa paljastaa lyhyen aikavälin mikroevoluutioprosesseja, jotka ovat lajienvälisen leviämisen ja ilmaantumisen taustalla. Tautien leviämisen todellinen ymmärtäminen edellyttääkin uutta mekanistista ja kokonaisvaltaista näkemystä tekijöistä, jotka mahdollistavat tai estävät virusten leviämisen uusissa isännissä. Esitämme tällaisen näkemyksen ja ehdotamme, että sekä ekologiset että geneettiset näkökohdat virusten leviämiseen voidaan sijoittaa yksinkertaiseen populaatiogenetiikan kehykseen, joka puolestaan korostaa isäntäpopulaation koon ja tiheyden merkitystä sen määrittämisessä, onnistuuko leviäminen. Tästä kehyksestä huolimatta päätämme, että käytännöllisempi ratkaisu uusien tautien onnistuneen leviämisen estämiseksi ja hillitsemiseksi edellyttää jatkuvaa virologista seurantaa ihmisen ja eläimen rajapinnassa ja ekologisten häiriöiden alueilla. Ennustaminen on hyvin vaikeaa, erityisesti tulevaisuuden osalta. -Niels Bohr

**Tulos**

Virusten ilmaantumisen ennustaminen evoluutiokohinan keskellä

**Esimerkki 1.399**

on lääketieteellisesti tärkeistä puutiaisvirustauteihin kuuluvista taudeista maantieteellisesti laajimmin levinnyt, ja se vastaa läheisesti Hyalomma spp. punkkien tunnettua maailmanlaajuista levinneisyyttä. Ihmiset saavat tartunnan punkin puremasta, tartunnan saaneiden punkkien murskaamisesta, kosketuksesta CCHF-potilaan kanssa tartunnan akuutin vaiheen aikana tai kosketuksesta viraemisten eläinten veren tai kudosten kanssa. Kliiniset oireet etenevät yleensä dramaattisesti, ja niille on ominaista verenvuoto, lihassärky ja kuume. Maksaentsyymiarvot, kreatiniinifosfokinaasi- ja laktaattidehydrogenaasiarvot ovat koholla, ja verenvuotomarkkerit ovat pidentyneet. Endoteelin infektiolla on merkittävä patogeneettinen merkitys. Endoteelin suoran infektion lisäksi epäsuoraa vaurioitumista ajatellaan tapahtuvan virustekijöiden tai virusvälitteisten isännästä peräisin olevien liukoisten tekijöiden kautta, jotka aiheuttavat endoteelin aktivoitumista ja toimintahäiriöitä. Diagnoosissa käytetään entsyymisidonnaista immunomääritystä ja reaaliaikaista käänteistranskriptaasi-PCR:ää. Varhainen diagnoosi on kriittinen potilaan hoidon ja mahdollisten sairaalainfektioiden ehkäisyn kannalta. Tukihoito on olennaisin osa tapauksen hoitoa. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat siihen, että ribaviriini on tehokas CCHF:n hoidossa, vaikkakaan lopullisia tutkimuksia ei ole saatavilla. Terveydenhuollon työntekijöillä on vakava infektioriski erityisesti hoidettaessa potilaita, joilla on verenvuotoja nenästä, suusta, ikenistä, emättimestä ja injektiokohdista. Yksinkertaisten suojavarotoimien on raportoitu olevan tehokkaita.

**Tulos**

Katsaus Krimin-Kongon verenvuotokuumeeseen (Crimean-Congo haemorrhagic fever)

**Esimerkki 1.400**

Dicer Dicer on dicer-geenin koodaama RNaasi III -perheen endoribonukleaasi, jonka tehtävänä on pilkkoa pitkää kaksisäikeistä RNA:ta tai pre-miRNA:ta siRNA:ksi tai miRNA:ksi, jotka ovat 20-25 emäsparin pituisia ja joiden 3 0 päissä on 2 nt:n ylikoroke. MikroRNA (miRNA) miRNA on eräänlainen 22 nt:n pituinen pieni ei-koodaava RNA-fragmentti, joka on löydetty viruksista, kasveista, eläimistä ja ihmisestä ja jonka tehtävänä on geeniekspression transkription jälkeinen säätely. p19-proteiini Kasvitombusviruksen 19 kDa:n proteiini (p19) on RNA:n vaimentamisen suppressoriproteiini. p19 sitoutuu valikoivasti täsmälleen paritettuihin, kaksisäikeisiin, 21 nt:n pituisiin viruksenvastaisiin siRNA:ihin, mutta ei epätäydellisesti paritettuihin miRNA:ihin, ssRNA:ihin tai muihin dsRNA:ihin. Prokaryoottiset siRNA:t (pro-siRNA) Pro-siRNA:t ovat bakteerien RNaasi III -tuotteita, joilla on samanlaiset kemialliset ja toiminnalliset ominaisuudet kuin eukaryoottisilla siRNA:illa. Ribonukleiinihappo (RNA) RNA on lineaarinen molekyyli, joka koostuu neljästä erityyppisestä pienemmästä molekyylistä, joita kutsutaan ribonukleotidi-emäksiksi: adeniini (A), sytosiini (C), guaniini (G) ja urasiili (U). Kattava biotekniikka, 3. painos, osa 5.

**Tulos**

RNAi:n löytäminen 561 5.42.2 RNA-interferenssin mekanismi 562 5.42.3 RNAi:n seulonta 567 5.42.5 Teknisiä näkökohtia RNAi-teknologian käytöstä 568 5 5

**Esimerkki 1.401**

Sindbis-viruksen ei-rakenteellisia polyproteiineja prosessoi viruksen koodaama proteinaasi, joka sijaitsee nsP2:n C-terminaalisessa domeenissa. Olemme tässä suorittaneet mutageenisen analyysin tämän proteinaasin aktiivisen alueen jäännösten tunnistamiseksi. Muiden aminohappojen korvaaminen joko Cys-481:llä tai His-558:lla poisti kokonaan Sindbis-viruksen polyproteiinien proteolyyttisen prosessoinnin in vitro. Tämän domeenin korvaaminen toisella alfavirusten keskuudessa konservoituneella kysteiinillä, neljällä muulla konservoituneella histidiinillä tai konservoituneella seriinillä ei vaikuttanut entsyymin aktiivisuuteen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että nsP2 on papaiinin kaltainen proteinaasi, jonka katalyyttinen dyadi koostuu Cys-481:stä ja His-558:sta. Koska asparagiinijäämän on todettu olevan osallisena papaiinin aktiivisessa keskuksessa, vaihdoimme neljä konservoitua asparagiinijäämää nsP2:n C-terminaalipuoliskossa ja havaitsimme, että kaikki voitiin korvata ilman, että aktiivisuus kokonaan hävisi. Papaiinin kaltaisten proteinaasien joukossa katalyyttisen histidiinin jälkeinen jäännös on kasvi- ja eläinentsyymeissä alaniini tai glysiini, ja Trp-559:n esiintyminen alfaviruksissa on epätavallista. Mutanttientsyymi, joka sisälsi Ala-559:n, oli täysin inaktiivinen, mikä viittaa siihen, että Trp-559 on välttämätön toimivalle proteinaasille. Kaikki nämä mutaatiot lisättiin Sindbis-viruksen täyspitkään klooniin, josta voitiin transkriboida infektiivistä RNA:ta in vitro, ja testattiin näiden muutosten vaikutuksia elinkelpoisuuteen. Kaikissa tapauksissa havaittiin, että proteolyyttisen aktiivisuuden poistavat mutaatiot olivat tappavia riippumatta siitä, olivatko nämä mutaatiot katalyyttisissä jäännöksissä vai eivät, mikä osoittaa, että ei-rakenteellisen polyproteiinin proteolyysi on välttämätöntä Sindbisin replikaatiolle. 0 1992 Academic press, hc.

**Tulos**

Sindbis-viruksen nsP2-proteinaasin aktiivisen alueen jäännösten tunnistaminen

**Esimerkki 1.402**

Immunoglobuliinien oligoklonaalisten kaistaleiden esiintyminen multippeliskleroosipotilaiden (MS-potilaiden) aivo-selkäydinnesteessä tukee oletusta infektioperäisestä etiologiasta, vaikka antigeeniset kohteet ovat edelleen vaikeasti selvitettävissä. Neurotrooppinen hiiren hepatiittiviruksen (MHV) infektio hiirissä on hyödyllinen väline demyelinaatiomekanismien tutkimiseen viruksen aiheuttamassa MS-taudin kokeellisessa mallissa. Tässä tutkimuksessa verrataan Affymetrix-mikrosiruanalyysin avulla selkäytimen mRNA-tasojen eroja demyelinoivilla ja ei-demyelinoivilla MHV-kannoilla infektoitujen hiirten välillä, jotta voidaan tunnistaa isännän immuunigeenit, jotka ilmentyvät tässä demyelinoivassa tautimallissa. Tutkimus paljastaa, että infektion akuutin vaiheen aikana molemmat kannat indusoivat tulehdusta aiheuttavia synnynnäisen immuunivasteen geenejä, kun taas useiden immunoglobuliinigeenien säätely kroonisen infektiovaiheen aikana on ainutlaatuista demyelinoivan kannan infektiossa. Tulokset viittaavat siihen, että demyelinoiva kanta indusoi akuutin infektion aikana synnynnäisen immuunivasteen, joka voi edistää Ig-isotyyppigeenien vaihtumista kroonisen infektion aikana, mikä saattaa vaikuttaa vasta-aineiden välittämään etenevään demyelinaatioon myös viruksen poistumisen jälkeen.

**Tulos**

Hiiren hepatiittivirustartunnan demyelinoiva kanta, joka yhdistää synnynnäisen ja adaptiivisen immuunivasteen demyelinaation induktiossa.

**Esimerkki 1.403**

Tällä hetkellä ei ole olemassa kädellisten malleja, joissa olisi täysin määritelty päähistokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan II genetiikka. Osoitimme hiljattain, että 6 yhteistä MHC-haplotyyppiä muodostavat olennaisesti kaiken MHC:n monimuotoisuuden Mauritiuksen saarelta peräisin olevilla cynomolgus-makakeilla (Macaca fascicularis). Tässä tutkimuksessa käytämme cDNA-kloonausta ja sekvensointia kuvaamaan kattavasti täyden pituuden MHC-luokan II alleeleja, jotka ilmentyvät Mafa-DPA-, -DPB-, -DQA-, -DQB-, -DRA- ja -DRB-looseissa näissä kuudessa yhteisessä haplotyypissä. Kuvaamme 34 täyspitkää MHC-luokan II alleelia, joista 12 on täysin uusia. Polymorfismi oli ilmeistä kaikilla kuudella lokuksella, myös DPA:lla, jota pidetään monomorfisena rhesusmakakeilla. Muiden vanhan maailman apinoiden tapaan mauritiankynomolgusmakakit (MCM) jakavat MHC-luokan II alleelilinjat ihmisten kanssa DQ- ja DR-lokuksissa, mutta eivät DP-lokuksissa. Lisäksi havaitsimme, että MCM:n ja muiden kädellisten välillä on paljon MHC-luokan II alleeleja. Näiden täyden pituuden ekspressoitujen MHC-luokan II alleelien karakterisointi antaa tutkijoille mahdollisuuden luoda MHC-luokan II siirtosolulinjoja ja tetramereita, joita voidaan käyttää CD4+ T-lymfosyyttivasteiden tutkimiseen MCM:ssä.

**Tulos**

MHC-luokan II haplotyyppien kokonaisvaltainen karakterisointi Mauritian cynomolgusmakakkeilla.

**Esimerkki 1.404**

Ihmisen rinovirus (HRV) on yleisin viruksen aiheuttama syy astman akuuteissa pahenemisvaiheissa. HRV-infektion taustalla olevat tarkat mekanismit allergisissa hengitysteissä tunnetaan kuitenkin huonosti. IL-13 lisää interleukiini-1-reseptoriin liittyvää kinaasi M:ää (IRAK-M) ja estää sen jälkeen hengitysteiden synnynnäistä immuniteettia bakteereja vastaan. IRAK-M:n rooli keuhkojen HRV-infektiossa on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä esitämme ensimmäistä kertaa todisteita siitä, että IRAK-M:n yliekspressio edistää keuhkoepiteelin HRV-16:n replikaatiota ja autofagiaa, mutta estää HRV-16:n aiheuttaman IFN- ja IFN-1-ekspression. Autofagian estäminen vähentää HRV-16:n replikaatiota. Eksogeeninen IFN ja IFN-1 estävät autofagiaa ja HRV-16:n replikaatiota. Tietomme osoittavat IRAK-M:n tehostavan vaikutusta epiteelin HRV-16-infektioon, joka tapahtuu osittain autofagisen reitin kautta. Heikentynyt antiviraalinen interferonituotanto voi olla suora tai epäsuora (esim. autofagia) mekanismi, jolla IRAK-M:n yliekspressio lisää HRV-16-infektiota. Autofagisen reitin kohdentaminen tai antiviraalisten interferonien antaminen voi ehkäistä tai vaimentaa virusinfektioita (esim. HRV-16) allergisissa hengitysteissä.

**Tulos**

Interleukiini-1-reseptoriin liittyvä kinaasi M (IRAK-M) edistää ihmisen rinovirusinfektiota keuhkoepiteelisoluissa autofagisen reitin kautta NIH Public Access Author Manuscript (NIH)

**Esimerkki 1.405**

Koronavirushiukkasilla on kolme perustavanlaatuisen tärkeää tehtävää infektiossa. Virionin avulla viruksen genomi saadaan kuljetettua isäntäsolun plasmakalvon läpi. Virioni on myös pakotie vastasyntetisoidulle genomille. Virioni on myös kestävä astia, joka suojaa genomia sen matkalla solujen välillä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto saatavilla olevista röntgenkristallografian, NMR:n ja kryoelektronimikroskopian rakennetiedoista koronaviruksen rakenneproteiineista ja tarkastellaan kunkin tärkeimmän rakenneproteiinin roolia viruksen sisäänpääsyssä ja kokoamisessa. Keskustellaan Arteriviridae- ja Coronaviridae-heimoissa havaitun nukleoproteiinipoimun mahdollisesta laajemmasta säilymisestä ja spekulatiivisesta mallista koronaviruksen kaltaisen viruksen rakenteen evoluutiosta.

**Tulos**

Koronaviruksen hiukkasen supramolekyylirakenne

**Esimerkki 1.406**

Tuberkuloosin (tuberkuloosin) kannalta erittäin kuormitetut maat sijaitsevat Saharan eteläpuolisessa Afrikassa. Tutkimme ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) alleelien yleisyyttä ja sen jälkeen yleisimpien HLA-A-alleelien eli HLA-A\*3001:n ja HLA-A\*3002:n rekombinantti-ilmentymistä, jotta voisimme tutkia eroja mykobakteerien peptidien esittelyssä ja CD8 ؉ T-solujen tunnistamisessa. Seuloimme peptidikirjastoa (9-meripeptidit, joissa on 8 aminohapon päällekkäisyys) Mycobacterium tuberculosis -bakteerin TB10.4 -assosioituneen antigeenin sitoutumisen, affiniteetin ja off-rateen suhteen ja tunnistimme vain kolme TB10.4-peptidiä, joilla oli huomattava sitoutuminen HLA-A\*3001:een. Sitä vastoin 22 peptidiä sitoutui HLA-A\*3002:een. Tämä kuvastaa huomattavaa eroa näiden kahden alleelin sitoutumispreferensseissä, sillä A\*3002 sietää monipuolisempaa peptidien sitoutumismallia ja A\*3001 vain hyvin valikoivaa peptidirepertuaaria. Sitoutuvien peptidien affiniteetin ja off-rateen myöhempi analyysi paljasti molemmille alleeleille vahvan affiniteetin (8 nM - 7 M) ja kohtalaisen off-rateen (20 min - 3 h).

**Tulos**

Ihmisen leukosyyttiantigeenit A\*3001 ja A\*3002 osoittavat erilaista peptidien sitoutumista Mycobacterium tuberculosis -proteiiniin TB10.4: seuraukset immuunitunnistukselle ᰔ † HLA-A\*3001- ja HLA-A\*3002-tetramereiden rakentaminen, jotka sisältävät valikoituja sitoutumispeptidejä TB10.4:stä.4, mukaan lukien molemmille alleeleille yhteinen peptidi QIMYNYPAM (TB10.4 3-11 ), avulla voitiin laskea epitooppispesifiset T-solut HLA-A\*3001- ja HLA-A\*3002-tyypin aktiivista tuberkuloosia sairastavilla potilailla. HLA-A\*3001- ja HLA-A\*3002- päähistokompatibiliteettikompleksi-peptidikompleksit tunnistettiin aktiivista tuberkuloosia sairastavilla henkilöillä riippumatta siitä, oliko heillä homotsygoottinen HLA-A\*3001- tai HLA-A\*3002-geeninen tausta. Antigeenispesifisillä T-soluilla oli CD45RA ؉ CCR7 ؉ esiasteen fenotyyppi ja inter-leukiini-7-reseptori (CD127), jotka poikkesivat CD8 ؉ T-solujen vanhempien populaation fenotyypistä ja reseptorista.

**Esimerkki 1.407**

SJG) ja John.Skehel@crick.ac.uk (JJS) LISÄKOKEET: Monoklonaalisten vasta-aineiden eristäminen suoritettiin aiemmin kuvatulla tavalla (Pappas et al., 2014; Traggiai et al., 2004) . Lyhyesti sanottuna perifeerisen veren mononukleaarisolunäytteet (PBMC) saatiin yhdeltä terveeltä luovuttajalta rokotuksen jälkeen kirjallisen suostumuksen jälkeen. Muisti-B-solut eristettiin kryosäilytetyistä tai tuoreista PBMC:istä CD22-mikrohelmillä tai anti-FITC (fluoresceiini-isotiosyanaatti) -mikrohelmillä (Miltenyi Biotec) sen jälkeen, kun PBMC:t oli värjätty CD22-FITC:llä, ja ne immortalisoitiin Epstein-Barr-viruksen (EBV) ja CpG:n avulla useissa kuopissa. Monoklonaalisia vasta-aineita sisältävien immortalisoitujen B-solukloonien supernatantit seulottiin sitoutumisen varalta HA-proteiineihin, jotka edustavat kahta eri HA-alatyyppiä. Tätä menetelmää käyttäen tunnistimme ELISA-testissä tehdystä primaariseulonnasta monoklonaalisen vasta-aineen, joka osoitti ristiinreaktiivista sitoutumista A/Vietnam/2005 H5N1:n ja A/ Alankomaat/2003 H7N7:n rekombinanttisiin HA-proteiineihin. Tästä ristiinreagoivasta kloonista eristettiin RT-PCR:llä muuttuvat geenisekvenssit, jotka kloonattiin ja ilmentyivät täyspitkänä IgG:nä transientisti 293 T-soluissa. Johtavaa FY1-vasta-ainetta muokattiin edelleen muiden kuin sukulinjan kehyksen aminohappomuutosten palauttamiseksi ja CDR:ien affiniteetin optimoimiseksi. Affiniteetin optimointia varten täyspitkiä IgG-konstruktioita, jotka sisälsivät CDR-pohjaisella parsimonious mutagenesis -menetelmällä luotuja eri variantteja, ekspressoitiin transientisti 293 T-soluissa, ja supernatantit seulottiin ELISA:lla sellaisten kloonien valitsemiseksi, jotka lisäsivät sitoutumisaktiivisuutta H3:een säilyttäen tai lisäten sitoutumisaktiivisuutta H1 HA -proteiineihin. Kanin anti-inhimillisen IgG:n päällystyspitoisuuksia 0,15 µg/ml käytettiin supernatanttien IgG-varianttien talteenottoon ja normalisointiin, ja sitoutuminen testattiin käyttämällä 0,5 µg/ml biotinyloituja HA-proteiineja A/Perth/2009 H3N2 ja A/California/7/2009 H1N1, minkä jälkeen lisättiin streptavidiini-HRP:tä (1:5000). Hyödylliset yksittäiset mutaatiot yhdistettiin ja kloonattiin yhdistelmäkirjastoon, joka ekspressoitiin ja seulottiin ELISA:lla edellä kuvatulla tavalla, minkä tuloksena syntyi MEDI8852. PHYLIP-paketin DNA Maximum Likelihood -ohjelmaa (Dnaml), versio 3.69, käytettiin immunoglobuliinien fylogenioiden arvioimiseen nukleotidisekvensseistä, jotka oli ensin kohdistettu ClustalW2-ohjelmalla aiemmin kuvatulla tavalla12. IgHCDR3-alueet määriteltiin Kabat-numeroinnilla käyttäen Abnum-verkkosivustolla (http://www.bioinf.org.uk/abs/abnum/) olevaa ohjelmistoa. IgH-DNA-sekvenssien V-, D- ja J-geenit tunnistettiin käyttämällä IMGT-tietokantaa viitteenä (Brochet et al., 2008; Ye et al., 2013) . UCA-sekvenssit johdettiin Antigen Receptor Probabilistic Parser (ARPP) UA Inference -ohjelmistolla (Kepler, 2013) , ja ne tuotettiin geenisynteesillä (Genscript). Haarakohdan vasta-aineet määritettiin dnaml-ohjelmalla johdetun vasta-aineiden fylogeneettisen puun avulla ja tuotettiin geenisynteesillä (Genscript). Rekombinantti-HA-proteiinit ekspressoitiin ja puhdistettiin aiemmin kuvatulla tavalla (Benjamin et al., 2014) ELISA-sitoutumismääritykset tehtiin 384 kuoppalevyillä (Maxisorp, Nunc), joissa käytettiin 0,5 µg/ml puhdistettua HA-proteiinia taulukossa S2 kuvatulla tavalla . ELISA-levyt pestiin, estettiin 1 % (w/v) kaseiinilla (Thermo Scientific) ja sarjalaimennettuja vasta-aineita inkuboitiin 1 tunnin ajan huoneenlämmössä. Sidotut vasta-aineet havaittiin käyttämällä peroksidaasikonjugoitua hiiren anti-human IgG-vasta-ainetta (KPL 1:10 000), minkä jälkeen ne kehitettiin TMB-liuoksella (KPL). Absorbanssi 450 nm:ssä mitattiin, ja EC 50 -arvot laskettiin käyttämällä epälineaarista regressiota log (inhibiittori) vs. vaste Graph Pad Prism -ohjelmassa. Solupinnalla ilmaistujen proteiinien sitoutumiskokeet tehtiin virtaussytometrialla vasta-aineiden sitoutumisen havaitsemiseksi HA-transfektoituihin soluihin. HEK 293 -solut transfektoitiin transientisti täyspitkillä villiä tyyppiä HA:ta ilmentävillä plasmideilla. Neljäkymmentäkahdeksan tuntia transfektion jälkeen solut irrotettiin trypsiinillä ja inkuboitiin 5 µg/ml FY1:llä tai MEDI8852:lla jäällä 1 tunnin ajan. Pesun jälkeen pintaan ekspressoituun HA-proteiiniin sitoutuneena jäänyt vasta-aine värjättiin sitten vuohen anti-human IgG Daylight 649:llä (Jackson ImmunoResearch) ja havaittiin virtaussytometrialla.

**Tulos**

Lisätiedot Kaikkia influenssa A:n alatyyppejä tunnistavan vasta-aineen rakenne- ja toiminta-analyysi.

**Esimerkki 1.408**

Lymfoomapotilaiden terapeuttinen rokottaminen kasvainspesifisellä immunoglobuliinilla (idiotyyppi, Id), joka on yhdistetty kantajaproteiiniin keyhole limpet hemocyaniniin (Id-KLH), on kliinisessä tutkimuksessa, ja parhaillaan etsitään menetelmiä, joilla parannetaan näiden ja muiden proteiinien sisältämien kasvainantigeenirokotteiden immunogeenisuutta. Id-proteiineja voidaan tuottaa kasvain-myelooma-hybridoomien avulla tai rekombinanttimenetelmillä nisäkäs-, bakteeri- tai hyönteissoluissa. Osoitamme nyt, että hyönteissoluissa tuotetuille rekombinanttiproteiineille tyypilliset terminaaliset mannoosijäämät tuottavat Id-proteiineja, joilla on huomattavasti paremmat immunostimulointiominaisuudet verrattuna nisäkässoluista peräisin oleviin Id-proteiineihin. Bakulovirusinfektoitujen hyönteissolujen rekombinantti-id-proteiinien sitoutuminen ihmisen dendriittisiin soluihin ja niiden aktivoituminen mannoosireseptorien välityksellä oli suurempaa. In vivo hyönteissoluista johdettu Id sai aikaan korkeampia kasvainspesifisiä CD8+ CTL:iä ja paransi ennalta vakiintuneen hiiren lymfooman hävittämistä. Hyönteissolujen ja nisäkkäiden Id tuotti samankaltaisia kasvainspesifisiä vasta-aineita, eivätkä ne heikentäneet vasta-ainevastauksia natiiville kasvainantigeenille huolimatta immunogeenin glykosylaatioeroista. Hyönteissolujen tuotannon ja maleimidipohjaisen KLH-konjugaation yhdistäminen tarjosi korkeimmat kasvaimen vastaisen immuniteetin tasot. Terapeuttisissa syöpärokotteissa käytettävien rekombinanttisten Id-proteiinikasvainantigeenien lähteitä vertailevat tietomme osoittavat, että hyönteissoluista peräisin olevat antigeenit voivat tarjota useita immunologisia etuja nisäkäsperäisistä lähteistä peräisin oleviin proteiineihin verrattuna.

**Tulos**

Hyönteissoluissa tuotetun terapeuttisen lymfoomakasvainantigeenirokotteen tehostettu immuunistimulaatio edellyttää mannoosireseptorin kohdentamista antigeenin esitteleviin soluihin.

**Esimerkki 1.409**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. rVSVDG-ZEBOV-GP (myös nimitys V920) rekombinantti vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) perustettiin arvioimaan elävien, rekombinanttisten virusvektorirokotteiden turvallisuutta ja ominaisuuksia. V3SWG:n äskettäisessä julkaisussa kuvattiin elävä, heikennetty, rekombinantti vesicular stomatitis virus (rVSV) HIV-1:n kimeerisenä virusrokotteena (Clarke ym., 2016). RVSV-vektorijärjestelmää tutkitaan alustana useiden rokotteiden kehittämiseksi. Tässä artikkelissa tarkastellaan rVSV-vektorijärjestelmän molekulaarisia ja biologisia ominaisuuksia, minkä jälkeen esitetään malli, jossa on yksityiskohtaisia tietoja rVSV-rokotteen turvallisuudesta ja ominaisuuksista Zairen ebolavirusta (ZEBOV) vastaan. RVSV-ZEBOV-rokote on elävä, replikaatiokykyinen vektori, jossa VSV:n glykoproteiinigeeni (G) on korvattu ZEBOV:n glykoproteiinigeenillä (GP). GP:n useita kopioita ilmentyy ja kootaan viruskuoreksi, joka on vastuussa suojaavan immuniteetin indusoimisesta. Rokote (nimellä V920) on alun perin Kanadan kansanterveysviraston kansallisen mikrobiologian laboratorion (National Microbiology Laboratory, Public Health Agency of Canada) kehittämä, NewLink Genetics Corp. ja Merck & Co. kehittivät sitä edelleen, ja Merck on nyt rekisteröinnin loppuvaiheessa. Rokote on heikennetty poistamalla VSV:n tärkein virulenssitekijä (G-proteiini), mikä poistaa myös vektorin vastaisen immuniteetin ensisijaisen kohteen. V920-rokote ei aiheuttanut toksisuutta kädellisten lihaksensisäisen (IM) tai kallonsisäisen injektion jälkeen eikä lisääntymis- tai kehitystoksisuutta rotan mallissa. Useissa tutkimuksissa cynomolgus-makakit, jotka immunisoitiin IM-rokotteella useilla virusannoksilla, kehittivät nopeasti ZEBOV-spesifisiä vasta-aineita IgG-ELISA- ja neutralisaatiomäärityksillä mitattuna, ja ne olivat täysin suojattuja ZEBOV-viruksen aiheuttamalta tappavalta haasteelta. Yli 20 000 ihmistä on saanut rokotetta kliinisissä tutkimuksissa; rokote on osoittautunut turvalliseksi ja hyvin siedetyksi. Ensimmäisten päivien aikana rokotuksen jälkeen monilla rokotetuilla esiintyy lievää akuutin vaiheen reaktiota, johon liittyy kuumetta, päänsärkyä, myalgiaa ja lyhytkestoista nivelkipua; tähän ajanjaksoon liittyy matala viremia, virusgeenien aktivoituminen ja kemokiinien ja sytokiinien lisääntynyt määrä. Toisella viikolla ilmenevää oligoartriittia ja ihottumaa esiintyy vähän, ja ne ovat tyypillisesti lieviä tai keskivaikeita ja itsestään rajoittuvia. V920-rokotetta käytettiin Länsi-Afrikan Ebola-epidemian aikana vuonna 2015 tehdyssä vaiheen III tehokkuustutkimuksessa, joka osoitti 100-prosenttista suojaa Ebola-virustautia vastaan, ja sitä on sittemmin käytetty Ebola-epidemioiden hätätilanteen hallintaan Keski-Afrikassa. Malli

**Tulos**

-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.410**

Taustaa: Kiina on edistynyt merkittävästi hiv- ja aids-epidemian torjunnassa. HIV:n ja aidsin esiintyvyyden muuttuvia malleja on kuitenkin tutkittu harvoin pitkittäishavainnointitietojen perusteella. Menetelmät: Kiinan kansanterveystieteellisestä tietokeskuksesta kerättiin Kiinan 31 maakuntaa kattavat hiv- ja aids- ja aids-tapauksia koskevat raportointitiedot (RI) ja kuolleisuustiedot vuosilta 2004-2014. Aikasarjatietojen hajottamiseksi käytettiin empiiristä moodin hajotusta (EMD), jotta HIV:n ja aidsin ilmaantuvuuden suuntauksia voitiin kuvata asianmukaisesti. Matemaattista mallia käytettiin maakuntien ja ikäryhmien välisen ilmaantuvuuden suhteellisen muutoksen arvioimiseksi. Tulokset: Vuosina 2004-2014 ilmoitettiin valtakunnallisesti yhteensä 483 010 uutta HIV-tartuntaa ja 214 205 aids-tapausta. HIV-tartuntojen määrä kasvoi 13 258:sta vuonna 2004 (RI 1,02/100 000 henkilötyövuotta) 74 048:aan vuonna 2014 (RI 5,46/100 000). AIDS-tapausten määrä kasvoi 3054 tapauksesta vuonna 2004 (RI 0,23/100 000) 45 145 tapaukseen vuonna 2014 (RI 3,33/100 000). Hiv-tartuntojen ja aidsin yleiset suhteelliset muutokset olivat 1,11 (95 prosentin luottamusväli [CI] 1,10-1,13) ja 1,28 (95 prosentin CI 1,23-1,33). HIV:n ja AIDSin RI:n suhteellinen kasvu oli suurempi luoteisissa maakunnissa ja pienempi Henanissa, Xinjiangissa, Guangxissa ja Yunnanissa. Hiv-tartunnan suhteelliset kokonaismuutokset olivat miehillä 1,12 (95 % CI 1,11-1,14) ja naisilla 1,10 (95 % CI 1,06-1,13). AIDS RI:n osalta suhteelliset lisäykset olivat 1,31 (95 % CI 1,26-1,36) miehillä ja 1,22 (95 % CI 1,17-1,28) naisilla. Pienin suhteellinen lisäys havaittiin nuorilla aikuisilla, kun taas suurin suhteellinen lisäys (odds ratio [OR] > 1,30) havaittiin vähintään 55-vuotiailla. Päätelmät: Hivin ja aidsin esiintyvyys lisääntyi Kiinassa vuosina 2004-2014, mutta epidemia oli yleensä hallinnassa niiden maakuntien ja nuorten keskuudessa, joissa hivin ja aidsin esiintyvyys oli aiemmin korkea. Luoteis-Kiina ja iäkkäät ihmiset voivat olla uusia hiv- ja aids-riskin "hyppypaikkoja".

**Tulos**

Hivin ja aidsin muuttuvat epidemiologiset mallit Kiinassa SARS-järjestelmän jälkeisenä aikana, jotka on tunnistettu valtakunnallisessa seurantajärjestelmässä.

**Esimerkki 1.411**

Coronaviridae-heimo, johon kuuluvat Coronavirus ja Torovirus-suvut, kuuluu Nidovirales-järjestykseen, johon kuuluu myös kaksi muuta sukua, Arteriviridae ja Roniviridae. Geneettisten ja serologisten sukulaisuussuhteiden perusteella Coronavirus-suvun ryhmät 1, 2 ja 3 tunnistettiin aiemmin. Tässä raportissa esittelemme tulokset vertailevasta sekvenssianalyysistä, joka koskee piikin (S), kuoren (E), kalvon (M) ja nukleoproteiinin (N) rakenneproteiineja sekä kahta konservoituneinta replikaasidomeenia, oletettua RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (RdRp) ja RNA-eliksaasia (HEL), ja jonka tavoitteena on Coronaviridae-heimon taksonomian tarkistaminen. Coronavirus-suvun rakenne- ja replikaasiproteiineja koskevien pareittaisten vertailujen tulokset olivat johdonmukaisia ja tuottivat sekvenssi-identiteettiprosentteja, jotka jakautuivat epäjatkuviin klustereihin. Ryhmien väliset pareittaiset tulokset muodostivat yhden klusterin alimmassa prosenttiosuudessa. N- ja E-proteiinien homologeja ei ole löydetty koronavirusten ulkopuolelta, ja S- ja M-proteiinien ainoat (hyvin) kaukaiset homologit tunnistettiin toroviruksista. Ryhmien sisäinen sekvenssikonservaatio oli korkeampi, vaikka joidenkin parien, erityisesti kaikkein monimuotoisimman ryhmän 1 parien, pisteet olivat lähellä tai jopa päällekkäisiä ryhmien välisissä vertailuissa saatujen pisteiden kanssa. Kuuden proteiinin fylogeneettinen analyysi, jossa käytettiin naapuriliitosalgoritmia, vahvisti kolme koronavirusryhmää. RdRp:n ja HEL-domeenien vertaileva sekvenssianalyysi laajennettiin kattamaan myös arterivirus- ja ronivirushomologit. Suvun 2208 J. M. González et al. Coronavirus ja Torovirus -sukujen sekvenssien välisten parittaisten pisteiden (22-25 % ja 21-25 %) havaittiin olevan hyvin lähellä suvun sisäisistä parittaisista vertailuista saatuja arvovälejä (12-22 % ja 17-25 %) tai olevan päällekkäisiä niiden kanssa, mutta ne olivat paljon pienempiä kuin Coronavirus-suvun sisäisistä parittaisista vertailuista saadut arvot (63-71 % ja 59-67 %). Fylogeneettinen analyysi vahvisti, että torovirusten ja koronavirusten välillä on suuri etäisyys, joka on verrattavissa vakiintuneiden nidovirusperheiden välisiin etäisyyksiin. Verrattaessa näitä pistemääriä useiden monisukuisten virusperheiden, kuten Picornaviridae-heimon, erillisten rivien analyysistä saatuihin pistemääriin ehdotetaan Coronaviridae-heimon taksonomian tarkistamista. Ehdotamme, että Coronavirus- ja Torovirus-suvut määritellään uudelleen kahdeksi Coronavirdae-suvun alahaaraksi tai kahdeksi Nidovirales-suvun sukuun kuuluvaksi perheeksi ja että nykyiset kolme epävirallista coronavirus-ryhmää muutetaan kolmeksi Coronaviridae-suvun sisällä olevaksi suvuksi.

**Tulos**

Vertaileva sekvenssianalyysi Coronaviridae-heimon nykyisen taksonomian tarkistamiseksi.

**Esimerkki 1.412**

Artikkelissa esitellään toteutettavuustutkimus sykkeen mittaamisesta digitaalikameran avulla terveydentilan seurantaa varten. Toteutettavuustutkimuksessa selvitetään nykyisten sykemittausmenetelmien luotettavuutta realistisissa tilanteissa. Tämän vuoksi suunniteltiin ja toteutettiin koe 45 koehenkilöllä, jotta voitiin tutkia valaistuksen, liikkeen, ihonvärin ja etäisyysvaihtelun aiheuttamia vaikutuksia. Koe suoritettiin kahdessa pääskenaariossa: ihmisen ja tietokoneen vuorovaikutusskenaariossa ja terveydenseurantaskenaariossa. Ihmisen ja tietokoneen välisessä skenaariossa tutkittiin valaistuksen, liikkeen ja ihonvärin vaihtelun aiheuttamia vaikutuksia. Terveydenseuranta-skenaariossa tutkittiin terveydenseurannan toteutettavuutta julkisissa tiloissa (esim. lentokentillä, metroissa ja ostoskeskuksissa). Viisi uusinta sykemittausmenetelmää toteutettiin uudelleen ja testattiin toteutettavuustutkimuksen tietokannalla. Tuloksia verrattiin perustotuuteen sykkeenmittausvirheen arvioimiseksi. Sykkeen mittausvirhe analysoitiin käyttämällä keskivirhettä, keskihajontaa, neliöjuurivirhettä ja Pearsonin korrelaatiokerrointa. Tämän kokeen tulokset antoivat lupaavia tuloksia 500 cm:n etäisyydellä seisovien henkilöiden terveyden seurannassa.

**Tulos**

Kohti terveydentilan seurantaa käyttämällä sykkeen etämittausta digitaalikameran avulla: Toteutettavuustutkimus

**Esimerkki 1.413**

Tässä tutkimuksessa optimoitiin in vitro -määritys kissojen proliferoivien lymfosyyttien havaitsemiseksi soluvälitteisen immuunivasteen arvioimiseksi. Tätä tarkoitusta varten valittiin 5-bromi-2-deoksiuridiini- (BrdU-) leimaus sen herkkyyden ja lisääntyvien solujen tarkemman karakterisoinnin mahdollisuuden vuoksi. Määritys optimoitiin valitsemalla paras naudan sikiöseerumin erä ja pitoisuus, ␤-merkaptoetanolipitoisuus, solutiheys, BrdU:n inkubaatioaika ja antigeeniä esittävä solutyyppi. Kissat rokotettiin heikennetyllä Nobivacin Tricat-rokotteella, ja perifeerisen veren lymfosyyttien proliferaatiovasteet kvantifioitiin in vitro uudelleen stimuloitaessa inaktivoidulla ja infektiivisellä kissan panleukopeniaviruksella (FPV), kissan kalikivirusviruksella (FCV) ja kissan herpesviruksella 1 (FeHV-1). Proliferaatiosignaaleja havaittiin inaktivoidulla FeHV-1:llä CD8+- mutta ei CD8- T-lymfosyyttipopulaatiossa, inaktivoidulla FCV:llä ja FPV:llä sekä CD8+- että CD8- T-lymfosyyttipopulaatioissa. Restimulaatio infektiivisellä FCV:llä aiheutti merkittävää proliferaatiota vain CD8 - T-lymfosyyttipopulaatiossa, kun taas infektiivinen FPV ja FeHV-1 näyttivät tukahduttavan lymfosyyttien proliferaatiota molemmissa T-solupopulaatioissa. IFN-␥-kvantitatiivinen lisämääritys viljelmän supernatantissa paljasti suuren korrelaation proliferaatiosignaalien ja IFN-␥-tuotannon välillä, mikä osoittaa, että BrdU-merkintä on erittäin luotettava tekniikka arvioida ja luonnehtia kissojen lymfoproliferatiivisia vasteita virusantigeeneille in vitro.

**Tulos**

In vitro -arviointi kissojen soluvälitteisestä immuunivasteesta kissojen panleukopeniavirusta, calicivirusta ja kissojen herpesvirusta 1 vastaan käyttäen 5-bromi-2 -deoksiuridiinimerkintää.

**Esimerkki 1.414**

Paulownia catalpifolia Gong Tongin hedelmiä käytetään kiinalaisena kansanlääkkeenä muun muassa suolistotulehduksen, nielurisatulehduksen, keuhkoputkentulehduksen ja punataudin hoitoon. Aiemmassa tutkimuksessamme on tunnistettu uusia C-geranyyloituja flavanoneja, joilla on selviä antiproliferatiivisia vaikutuksia keuhkosyöpä A549-soluissa. Tässä tutkimuksessa eristettiin uusi C-geranyyloitu flavoni, paukatalinoni C (1) ja viisi tunnettua C-geranyyloitua flavanonia (2-6). Lisäksi P. catalpifolian CH 2 Cl 2 -uutteesta havaittiin HPLC-DAD-ESI-MS/MS-kytkentätekniikoilla yhteensä 34 C-geranyyloitua flavonoidia. Lisäksi eristettyjen yhdisteiden ikääntymistä estäviä vaikutuksia arvioitiin in vitro ennenaikaisesti vanhenevilla 2BS-soluilla, jotka indusoitiin H 2 O 2 :lla. Fytokemialliset tulokset osoittivat, että P. catalpifolia oli luonnonvara, josta löytyi runsaasti C-geranyyloituja flavonoideja. Diplakoni (3) ja paucatalinone A (5) olivat voimakkaita ikääntymistä estäviä aineita H 2 O 2:n aiheuttamissa ennenaikaisesti vanhenevissa 2BS-soluissa, ja C-geranyylisubstituentti voi olla tärkeä tekijä sen lipofiilisen luonteen vuoksi. [AVAINSANAT] Paulownia catalpifolia Gong Tong; C-geranyylitetyt flavonoidit; Paucatalinone C; HPLC-DAD-ESI-MS/MS; Anti-aging effects; 2BS-solut [CLC-numero] R917 [Asiakirjan koodi] A [Artikkelin tunniste] 2095-6975(2017)05-0384-08 [Saapunut]  24-Sep.-2016 [Tutkimusrahoitus]

**Tulos**

Chinese Journal of Natural Medicines C-geranyyloitujen flavonoidien tunnistaminen Paulownia catalpifolia Gong Tong -hedelmistä HPLC-DAD-ESI-MS/MS-menetelmällä ja niiden ikääntymistä estävät vaikutukset 2BS-soluihin, jotka on indusoitu H 2 O 2:lla.

**Esimerkki 1.415**

Siitä, miten SARS-CoV-2 kulkeutuu ja leviää väestössä, on vain vähän tietoa. Käytimme SARS-CoV-2:n testauksessa kahta strategiaa: kohdennettu testaus riskihenkilöille (n=4 551) ja väestöseulonta (n=5 502). SARS-CoV-2 sekvensoitiin 340 henkilöltä. TULOKSET Maaliskuu 22 2020 kohdennetussa testauksessa 528 henkilöä (11,6 %) ja väestöseulonnassa 50 henkilöä (0,9 %) oli testattu positiivisesti SARS-CoV-2:n suhteen; tämä on noin 0,2 % Islannin väestöstä. Suuri osa positiivisista oli matkustanut Islannin ulkopuolelle (38,4 % ja 34,0 %). Alle 10-vuotiaista oli positiivisia vähemmän kuin vanhemmista: 2,8 % vs. 12,3 % kohdennetussa testauksessa (P=1,6e-9) ja 0,0 % vs. 1,0 % väestöseulonnassa (P=0,031). Kohdennetussa testauksessa oli vähemmän naisia kuin miehiä (9,5 % vs. 14,6 %, P=6,8e-9). SARS-CoV-2 oli peräisin kahdeksasta kladista, seitsemästä A-klaadista ja yhdestä B-klaadista. Kladikoostumus vaihteli testiryhmien välillä ja muuttui ajan myötä. Alkuvaiheen kohdennetussa testauksessa 65,0 prosenttia kladeista oli A2a1- ja A2a2-klaadeja, jotka olivat peräisin Italian ja Itävallan hiihtoalueilta, mutta myöhemmässä kohdennetussa testauksessa osuus laski 30,6 prosenttiin, ja sen ohittivat A1a- ja A2a-klaadit, jotka olivat yleisimpiä kladeja väestöseulonnassa. SARS-CoV-2 on levinnyt Islannissa laajalti riskiryhmien ulkopuolelle. Useat kannat aiheuttavat näitä infektioita, ja niiden suhteellinen osuus muuttui nopeasti.

**Tulos**

SARS-Cov-2:n varhainen leviäminen Islannin väestössä

**Esimerkki 1.416**

Kullakin tutkimusalueella järjestettiin fokusryhmäkeskusteluja, joissa arvioitiin henkilöiden lepakoita koskevia tietoja ja kulttuurisia uskomuksia (1). Yhteisön puolueettoman edustuksen varmistamiseksi valittiin henkilöitä, joiden ammatit ja taloudellinen asema vaihtelivat. Keskusteluohjeita käytettiin avoimien keskustelujen synnyttämiseen kolmella keskeisellä alueella: lepakoiden merkitys, lepakoita koskevat kulttuuriset uskomukset ja lepakoiden kielteiset vaikutukset yhteisöissä. Koehenkilöitä oli 8-12 ryhmää, ja koulutetut kenttätutkimusavustajat suorittivat haastattelut. Yleisiä keskusteluja erityisesti arkaluonteisista aiheista johti osallistujien valitsema ryhmänjohtaja. Keskusteluryhmän vetäjäkonseptia käytettiin rohkaisemaan osallistujia paljastamaan tietoja vapaasti. Ryhmissä saadut vastaukset dokumentoitiin, ja samankaltaiset tulokset yhdistettiin yhteenlaskelmien avulla. Kaikki keskustelut käytiin vastaajien paikallisella murteella. Tutkimusalue jaettiin neljään alueeseen pääteiden perusteella. Kunkin neljänneksen sosiaaliset keskukset tunnistettiin, ja jokainen toinen viereinen talo sosiaalisesta keskuksesta alkaen merkittiin, ja vastaajia haastateltiin strukturoitujen kyselylomakkeiden avulla. Vastaajat olivat vähintään 13-vuotiaita. Tietoja kerättiin demografisista tiedoista, lepakkoluolaan liittyvistä toiminnoista, kosketuksesta lepakoiden kanssa, lepakoiden puremista ja naarmuista sekä lepakoiden käytöstä elintarvikkeena, lääkkeinä tai rituaaleihin. Altistuminen lepakoille määriteltiin lepakon puremaksi tai naarmuksi tai olosuhteiksi, kuten suoraksi ihokontaktiksi lepakon, lepakon virtsan tai guanon kanssa. Kyselylomakkeista saadut määrälliset tiedot kirjattiin EPI INFO -ohjelman versiolla 5 (2 ) ja tuotiin Microsoft® Exceliin. Myöhemmin analyysi tehtiin käyttäen R-tilasto-ohjelmiston versiota 3.0.2 (3). Kategoriset muuttujat analysoitiin käyttämällä Khiin neliö- tai Fischerin testiä.

**Tulos**

Ihmisten ja lepakoiden vuorovaikutussuhteet Länsi-Afrikan maaseudulla Tekninen liite Täydentävät aineistot ja menetelmät

**Esimerkki 1.417**

Viimeaikaiset lähestymistavat, joissa on käytetty immuunijärjestelmän säätelyyn suunniteltuja nanohiukkasia, ovat tuottaneet lupaavia tuloksia prekliinisissä tautimalleissa. Nanohiukkashoitojen määrä kasvaa, mikä johtuu nanoteknologian innovaatioista ja immuunivälitteisten sairauksien taustalla olevan patogeneesin ymmärtämisen edistymisestä. Erityisesti viimeaikainen mekaaninen näkemys siitä, miten nanohiukkaset ovat vuorovaikutuksessa mononukleaarisen fagosyyttijärjestelmän kanssa ja vaikuttavat sen toimintaan homeostaasin ja tulehduksen aikana, on tuonut esiin nanohiukkaspohjaisten hoitomuotojen mahdollisuudet hallita vaikeaa tulehdusta ja samalla palauttaa perifeerisen immuunijärjestelmän toleranssi autoimmuunisairauksissa. Seuraavassa tarkastelemme viimeaikaisia edistysaskeleita nanohiukkaspohjaisissa lähestymistavoissa, joiden tavoitteena on immuunijärjestelmän muokkaaminen, ja keskustelemme niistä polymeeristen nanohiukkasten kehityskonseptien yhteydessä, mukaan luettuina hiukkasten modifiointi, levittäminen ja menestyksekkääseen kliiniseen käyttöönottoon liittyvät tekijät.

**Tulos**

Nanohiukkasten hyödyntäminen immuunijärjestelmän muokkaamisessa

**Esimerkki 1.418**

Taustaa: Campylobacter jejuni esiintyy yleisesti monien elintarvike-eläinten, myös lampaiden, ruoansulatuskanavassa aiheuttamatta näkyviä kliinisiä tautioireita. C. jejuni -bakteeria on kuitenkin yhdistetty lampaiden aborttitapauksiin maailmanlaajuisesti. Erityisesti Yhdysvalloissa C. jejuni sheep abortion (SA) -klooni on yhdistetty yhä useammin lampaiden aborttiin. In vivo -tutkimuksia lampaalla (luonnollinen isäntä) tarvitaan, jotta tämän kloonin virulenssipotentiaalia ja patogeneesiä voitaisiin luonnehtia paremmin. Tulokset: Raskaana olevilla uuhilla, joille oli annettu suonensisäisesti tai suun kautta lampaan tai naudan aborttiin liittyvä C. jejuni SA -klooni, ilmeni osittaista tai täydellistä kohdun prolapsiota, johon liittyi istukka, sekä abortti tai kuolleena syntyminen, kun taas C. jejuni 81-176 -bakteerilla rokotetuilla raskaana olevilla uuhilla tai infektoimattomassa ryhmässä syntyi terveitä karitsoja. SA-kloonilla rokotetuilla lampailla histopatologiset vauriot, mukaan lukien märkivä nekrotisoiva istukkatulehdus ja/tai endometriitti, olivat samanaikaisia: 1) trofoblastien lisääntynyt apoptoottinen kuolema, 2) lisääntynyt isäntägeenien (esim. interleukiini IL-6:ta ja IL-15:tä koodaavien geenien) ilmentyminen, jotka liittyvät solujen nekroosiin ja pro-inflammatorisiin reaktioihin kohdussa, ja 3) vähentynyt GATA-sitovan proteiinin 6, chordinin ja insuliinin kaltaisen 3:n (INSL3) geenien ilmentyminen, jotka vastaavat alkionkehityksestä kohdussa. Immunohistokemia paljasti bakteeriantigeenien lokalisoitumisen C. jejuni SA -kloonilla inokuloitujen uuhien korioallantoisen kalvon limakalvoa vuorivissa trofoblasteissa. Päätelmät: Tulokset osoittivat, että C. jejuni SA -kloonit pystyvät aiheuttamaan abortin tai kuolleena syntymisen kokeellisesti tartunnan saaneissa lampaissa. Lisäksi tiettyjen geenien alas- tai ylössäätely tartunnan saaneiden kantavien uuhien kohdussa saattaa osoittaa, että isäntägeenit edistävät taudin etenemistä. Koska C. jejuni SA -kannoilla on genotyyppisiä yhtäläisyyksiä sellaisten kloonien kanssa, joita on eristetty ihmisillä esiintyneistä kliinisistä gastroenteriittitapauksista, nämä kannat saattavat muodostaa mahdollisen kansanterveysriskin.

**Tulos**

Oivalluksia mahdollisista patogeneesimekanismeista, jotka liittyvät Campylobacter jejuni -bakteerin aiheuttamiin abortteihin uuhissa.

**Esimerkki 1.419**

Lasten alempien hengitysteiden infektiot ovat usein virusperäisiä. Valitettavasti tänä aikana, jolloin infektiivisten organismien, erityisesti bakteerien, mikrobilääkeresistenssi on huomattava, lääkärit ovat edelleen taipuvaisia hoitamaan yskivää lasta antibiooteilla. Lisäksi Maailman terveysjärjestö (WHO) on määritellyt "keuhkokuumeen" tilaksi, jota esiintyy vain lapsilla, joilla on "nopea hengitys tai rintakehän seinämän vetäytyminen". Tämä rajaisi ylähengitystieinfektiot alempien hengitysteiden infektioista. Keuhkokuumeen lisäksi alemmissa hengitysteissä esiintyy kuitenkin toinenkin tärkeä kokonaisuus, joka on lähes aina virusperäinen. Tämä tila on akuutti virusperäinen bronkioliitti. Käsite "akuutti alempien hengitysteiden infektio" (ALRTI) on syntynyt, ja useat tutkimukset osoittavat yhä selvemmin, että sekä lasten akuutin keuhkokuumeen (AP) että akuutin bronkioliitin infektioperustassa on mikro-organismien sekamuotoinen etiologia. Vaikka tietyt kliiniset fenotyypit eivät vaadi antibiootteja, varsinainen mikrobiologinen etiologia on paljon epäselvempi.

**Tulos**

2 Viruksen aiheuttamat alempien hengitysteiden infektiot

**Esimerkki 1.420**

Taustaa: Mycoplasma pneumoniae on yksi yleisimmistä taudinaiheuttajista, jotka aiheuttavat lasten keuhkokuumetta. Vaikka makrolidirefraktäärisen Mycoplasma pneumoniae -taudin (MRMP) määrä on lisääntynyt, systeemistä glukokortikoidihoitoa ei ole vielä validoitu hoitovaihtoehtona. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin avulla glukokortikoidien lisähoidon tehoa lasten MRMP:n hoidossa. Menetelmät: Tietolähteet Systemaattinen kirjallisuushaku suoritettiin käyttäen kymmentä elektronista kirjallisuustietokantaa, mukaan lukien englannin-, korean-, kiinan- ja japaninkieliset, 8. maaliskuuta 2018 asti. Tutkimus suoritettiin Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses -tarkistuslistan mukaisesti ja valittiin satunnaistetut kontrollitutkimukset, joissa verrattiin glukokortikoidien lisäyksen tehoa makrolidiin lasten MRMP:n hoidossa. Kaksi riippumatonta arvioijaa poimi: ensisijaiset tulokset olivat sairaalapäivät, kuumeen kesto ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) muutos, ja pääanalyysi suoritettiin meta-analyysillä satunnaisvaikutusmallin avulla. (Jatkuu seuraavalla sivulla)

**Tulos**

Glukokortikoidien teho makrolidille alttiin mykoplasmapneumonian hoidossa lapsilla: satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten meta-analyysi.

**Esimerkki 1.421**

Taustaa: SARS-CoV:n (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus) pääsyä ja sen kuoren fuusioitumista isäntäsolukalvon kanssa kontrolloivat monimutkaiset molekyylimekanismit, jotka ovat suurelta osin riippuvaisia viruksen kuoriglykoproteiinista Spike (S). Vielä on paljon epäselvyyksiä niiden solutekijöiden vaikutuksesta, jotka säätelevät sisäänpääsyprosessia. Menetelmä/päälöydökset: Suoritimme hiivakaksoishybridiseulan, jossa käytimme syöttinä S:n karboksiterminaalista endodomeenia, joka on sytosoliin päin fuusiohuokosen avautumisen aikana ja sen jälkeen viruksen elinkaaren alkuvaiheessa. Tässä osoitamme, että ezriinin kalvo-aktiini-linkkeri on vuorovaikutuksessa S:n endodomeenin kanssa sen FERM-domeenin F1-lohkon kautta ja että sekä S:n endodomeenin kahdeksan karboksiterminaalista aminohappoa että kalvoa lähestyvä kysteiiniklusteri ovat tärkeitä tälle vuorovaikutukselle in vitro. Mielenkiintoista on, että havaitsimme ezriinin olevan läsnä S-pseudotyyppisten lentivirushiukkasten sisäänpääsykohdassa Vero E6 -soluissa. Ezriinin toiminnan kohdistaminen pienellä häiritsevällä RNA:lla lisäsi pseudotyyppisten partikkelien S-välitteistä sisäänpääsyä epiteelisoluissa. Lisäksi S:n kahdeksan karboksiterminaalisen aminohapon poistaminen lisäsi S-pseudotyyppisten hiukkasten tartuntaa. Ezriinin dominoivan negatiivisen FERM-domeenin ilmentäminen lisäsi solujen alttiutta SARS-CoV:n ja S-pseudotyyppisten hiukkasten infektiolle ja voimisti S-riippuvaista kalvofuusiota. Päätelmät/merkitys: Ezriini on vuorovaikutuksessa SARS-CoV:n S-endodomeenin kanssa ja rajoittaa viruksen sisäänpääsyä ja fuusiota. Tietomme esittävät uudenlaisen mekanismin, johon liittyy solutekijä infektion S-riippuvaisten varhaisten tapahtumien säätelyssä.

**Tulos**

Ezriini vuorovaikuttaa SARS-koronaviruksen piikkiproteiinin kanssa ja rajoittaa infektiota pääsyvaiheessa.

**Esimerkki 1.422**

Aptameerit ovat nukleiinihappopohjaisia ligandeja, jotka on tunnistettu SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment) -nimisen molekyylievoluutioprosessin avulla. Viimeisten 10-15 vuoden aikana on kehitetty lukuisia aptameereja, jotka on suunnattu erityisesti ihmissolujen tai tarttuvien taudinaiheuttajien, kuten virusten, bakteerien, sienten tai loisten, pinnalla olevia tai niihin liittyviä kohteita vastaan. Useat näistä aptameereista on kuvattu tehokkaiksi koettimiksi, jotka kilpailevat vasta-aineiden kanssa ja joita voidaan käyttää virtaussytometriassa tai mikroskopiassa. Joitakin niistä on käytetty myös lääkkeinä estämällä tai aktivoimalla kohteidensa toimintoja neutraloivien tai agonististen vasta-aineiden tapaan. Lisäksi aptameerit on helppo konjugoida muihin aineisiin menettämättä niiden affiniteettia, ja niitä on käytetty menestyksekkäästi in vitro ja in vivo lääkkeiden, siRNA:n, nanohiukkasten tai kontrastiaineiden kuljettamiseen kohdesoluihin. Näin ollen solupinnan biomarkkereita vastaan tunnistetut aptameerit edustavat lupaavaa ligandien luokkaa. Tässä katsauksessa esitellään erilaisia SELEX-strategioita, joita on kehitetty solupintaan assosioituneiden proteiinien aptameerien tunnistamiseksi, sekä joitakin menetelmiä, joita käytetään niiden sitoutumisen tutkimiseen eläviin soluihin.

**Tulos**

Menetelmät solupinnan biomarkkereita vastaan olevien aptameerien tunnistamiseksi

**Esimerkki 1.423**

Wuhan, Kiina. Tapausten määrä on lisääntynyt nopeasti, mutta tietoja SARS-CoV-2 -keuhkokuumeen kliinisistä ominaisuuksista verrattuna normaaliin kontrolliryhmään kiinalaisessa han-väestössä on vain vähän. Tavoitteenamme on kuvata SARS-CoV-2 -keuhkokuumeen kliinisiä ominaisuuksia verrattuna normaaliin kontrolliryhmään kiinalaisessa han-väestössä. Tässä 752 potilaan tapaussarjassa kuvataan tapausten koko kirjo. Kuumetta esiintyi 86-90 prosentilla potilaista. Toiseksi yleisin oire oli yskä (49,1-51,0 %), väsymys (25,2-27,1 %), yskökset (20,0-23,1 %) ja päänsärky (9,8-11,1 %). kuolleisuus on 4,6 % Wuhanissa, 1,9 % Pekingissä ja 0,9 % Shanghaissa. Tuloksemme osoittivat, että lymfosyyttitasot olivat 0,8 (IQR, 0,6-1,1) 10 9 /L Wuhanissa, 1,0 (IQR, 0,7-1,4) 10 9 /L Pekingissä ja 1,1 (IQR, 0,8-1,5) 10 9 /L Shanghaissa ennen sairaalahoitoon ottamista, mikä osoittaa, että solujen immuunitoiminta saattaa liittyä kuolleisuuteen. Normaalin kiinalaisen Han-väestön viitearvojen ja havaitsemiemme kriittisesti sairaiden potilaiden tietojen perusteella suositellaan, että COVID-19-infektion suuressa riskissä olevien henkilöiden viitearvot ovat CD3+-lymfosyytit alle 900 solua/mm 3 , CD4+-lymfosyytit alle 500 solua/mm 3 ja CD8+-lymfosyytit alle 300 solua/mm 3 . Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen pysyvästi.

**Tulos**

COVID-19:n kuolleisuus liittyy soluvälitteiseen immuunitoimintaan verrattuna immuunitoimintaan kiinalaisessa Han-väestössä.

**Esimerkki 1.424**

Taustaa: Terveydenhuoltohenkilöstö käyttää usein virheellistä tekniikkaa henkilökohtaisten suojavarusteiden pukemisessa ja riisumisessa. Tavoite: Testasimme hypoteesia, jonka mukaan lääketieteen opiskelijat eivät saa riittävää koulutusta oikeista menetelmistä, joita käytetään henkilösuojainten pukemisessa ja riisumisessa. Menetelmät: Teimme poikkileikkaustutkimuksen lääketieteen opiskelijoille, jotka olivat kliinisessä rotaatiossa kahdessa opetussairaalassa, selvittääksemme, millaista koulutusta he saivat PPE-tekniikasta. Opiskelijat suorittivat simulaatioita kontaminoituneen henkilönsuojaimen poistamisesta fluoresoivalla lotionilla käsineissä, ja heidät arvioitiin oikean henkilönsuojaintekniikan ja ihon ja/tai vaatteiden kontaminaation osalta. Saadakseen lisätietoa PPE-koulutuksesta lääketieteellisen koulutuksen aikana asukkaat, apulaislääkärit ja hoitavat lääkärit täyttivät kirjalliset kyselylomakkeet, jotka koskivat lääketieteellisen koulun aikana saatua PPE-koulutusta ja tietämystä tautien torjunta- ja ehkäisykeskusten suosittelemista PPE-protokollista. Tulokset: Kyselyyn vastanneista 27 lääketieteen opiskelijasta vain 11 (41 %) ilmoitti saaneensa PPE-koulutusta, eikä yksikään heistä ollut saanut koulutusta, jossa vaadittiin pätevyyden osoittamista. Simulaatioiden aikana 25 opiskelijalla 27:stä (92,5 %) oli yksi tai useampi virhe tekniikassa ja 12 (44 %) saastutti ihonsa fluoresoivalla voiteella. Sadan lääkärin, apulaislääkärin ja ylilääkärin, jotka edustivat 67:ää eri lääketieteellistä korkeakoulua, vain 53 prosenttia ilmoitti saaneensa koulutusta henkilönsuojainten käytöstä ja vain 39 prosenttia valitsi oikean pukemis- ja riisumisjärjestyksen. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että on tarpeen kehittää tehokkaita strategioita lääketieteen opiskelijoiden kouluttamiseksi PPE:n oikeaan käyttöön.

**Tulos**

Saavatko lääketieteen opiskelijat koulutusta henkilökohtaisten suojavarusteiden oikeasta käytöstä?

**Esimerkki 1.425**

Dengue-viruksen (DV) infektio on riippuvainen kalvofuusion vaiheesta, joka tapahtuu endosomin happamassa ympäristössä. Tätä prosessia välittää viruksen pintakuoriglykoproteiini, jossa jäännösten D98-G112 välisen silmukan katsotaan olevan ratkaiseva, sillä se toimii fuusiopeptidinä. Tässä olemme luonnehtineet toiminnallisesti ja rakenteellisesti DV-fuusiopeptidin ja eri mallikalvojen välistä vuorovaikutusta fluoresenssin ja NMR:n avulla. Vuorovaikutus oli voimakkainta dodekyylfosfokoliini (DPC) -mikelleissä ja anionisissa fosfatidyylikoliini/fosfatidyyliglyseroli-vesikkelissä, joka oli ainoa vesikkeli, johon DV-fuusiopeptidi fuusioitui. DPC-mikelleihin sitoutuneen DV-fuusiopeptidin kolmiulotteinen rakenne ratkaistiin liuoksen homonukleaarisella NMR-menetelmällä, jonka r.m.s.d. oli 0,98 Å. Liuosrakenteesta saatu silmiinpistävin tulos oli jäännösten W101, L107 ja F108 muodostama hydrofobinen kolmikko, joka osoittaa samaan suuntaan pitäen G102:n ja G106:n välisen segmentin silmukkakonformaatiossa. DV-fuusiopeptidin vuorovaikutus fosfatidyylikoliini/fosfatidyyliglyserolivesikkelien kanssa kartoitettiin myös siirto-ydin Overhauser-korostuskokeilla (NOE), joissa suurin osa NOE-ristikkopiikeistä oli peräisin hydrofobisesta kolmikosta, mikä vahvisti DPC:hen sitoutuneen rakenteen. Jäännöksen W101 korvaaminen alaniinijäännöksellä poisti kokonaan kalvoon sitoutumisen ja siten peptidin fuusion ja sen NOE-ristipiikit. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että 15-residien DV-fuusiopeptidillä on luontainen kyky edistää membraanifuusiota, mikä johtuu todennäköisesti jäännösten W101, L107 ja F108 välisestä hydrofobisesta vuorovaikutuksesta, joka pitää sen silmukan oikeassa avaruudellisessa konformaatiossa.

**Tulos**

Dengue-viruksen fuusiopeptidin vuorovaikutus kalvojen kanssa NMR:llä arvioituna: kuoriproteiini Trp101:n olennainen rooli kalvofuusion kannalta.

**Esimerkki 1.426**

OPEN ACCESS Citation: Leon AJ, Borisevich V, Boroumand N, Seymour R, Nusbaum R, Escaffre O, et al. (2018) Host gene expression profiles in ferrets infected with genetically distinct henipavirus strains. PLoS Negl Trop Dis 12(3): e0006343. https://doi.org/ 10. kudokset. Isännän vasteen karakterisointi osoitti, että virusvastaiset vasteet aktivoituivat varhain keuhkoissa ilman lymfosyyttien aktivoitumista. Aivoinfektio johti rajalliseen isäntävasteiden laajuuteen, mikä vastaa tämän elimen immunoprivileettistä asemaa. Kaiken kaikkiaan erilaisten henipavirus-kantojen infektio erosi toisistaan isäntävasteiden laajuuden eikä niinkään eri reittien aktivoitumisen suhteen. Lopuksi ehdotamme henipavirusinfektion patogeenisten mekanismien mallia, joka integroi useita isäntävasteiden komponentteja. Isäntävasteet frettien tappavan henipavirusinfektion aikana PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.org/10.

**Tulos**

Isäntägeenien ilmentymisprofiilit geneettisesti erilaisilla kanavirus-kannoilla tartunnan saaneissa fretissä

**Esimerkki 1.427**

Steroidien aiheuttama osteonekroosi (SAON) on yleinen ortopedinen ongelma, joka johtuu kortikosteroidien antamisesta moniin muihin kuin ortopedisiin sairauksiin. Esitimme yhteenvedon SAON:n eri patofysiologioista, joilla on haitallisia vaikutuksia useisiin järjestelmiin, kuten luuytimen kantasoluihin, luun matriisiin, solujen apoptoosiin, lipidimetaboliaan ja angiogeneesiin. Erilaisia eläinmalleja esiteltiin SAONin patofysiologian jäljittelemiseksi ja erilaisten kemiallisten lääkkeiden, biologisten ja fysikaalisten hoitojen ennaltaehkäisevien ja hoitovaikutusten tehokkuuden testaamiseksi. SAON-luokituksen mukaan SAON:n eri vaiheissa sovelletaan useita ennaltaehkäisy- ja hoitomenetelmiä. Nykyisellä ajanjaksolla kiinalaisilla yrteillä voi olla myös potentiaalia ehkäistä SAONin esiintymistä. Tulevaisuudessa geneettinen analyysi saattaa myös auttaa ennustamaan tehokkaasti ON:n kehittymistä ja antamaan tietoa SAON-potilaiden yksilöllistä ennaltaehkäisyä ja hoitoa varten.

**Tulos**

Steroidien aiheuttama osteonekroosi: NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.428**

Bluetongue-virus (BTV) koodaa yhtä ainoaa peiteproteiinia, VP4:ää, joka katalysoi kaikki reaktiot, joita tarvitaan cap1-rakenteiden muodostamiseksi syntyviin virustranskripteihin. Lisäksi röntgenkristallografian avulla tehty rakenneanalyysi osoitti, että kukin katalyyttinen reaktio on järjestetty erilliseksi domeeniksi, mukaan lukien nukleosidi-2 0 -O-metyylitransferaasi (2 0 -O MTaasi). Tässä tutkimuksessa hyödynsimme rakenteellista tietoa, jotta voimme tunnistaa VP4:n 2 0 -O-MTaasin katalyyttisen aktiivisuuden kannalta tärkeät jäännökset ja niiden vaikutuksen BTV:n replikaatioon. Näiden mutaatioiden vaikutusta GMP:n sitoutumiseen, guanyylyyltransferaasi (GTaasi) ja metylaasiaktiivisuuteen analysoitiin useilla in vitro -biokemiallisilla määrityksillä, joissa käytettiin rekombinanttiproteiineja; tämän jälkeen niiden vaikutuksia viruksen replikaatioon arvioitiin tuomalla samat mutaatiot replikoituvaan virusgenomiin käänteisgeneettisellä järjestelmällä. Tietomme osoittivat, että yksittäiset substituutiomutaatiot katalyyttisessä tetradissa K-D-K-E riittivät poistamaan 2 0 -O-MTaasiaktiivisuuden in vitro ja lopettamaan BTV:n replikaation kokonaan soluissa; vaikka nämä mutantit säilyttivät GMP:tä sitovan, GTaasi- ja guaniini-N7-metyylitransferaasiaktiivisuuden. Ympäröivän substraattia sitovan taskun (jonka ennustetaan rekrytoivan cap0:ta) mutaatioilla oli vaihtelevia vaikutuksia in vitro VP4:n kapselointiaktiivisuuteen. Ainoastaan näiden jäännösten kolminkertaiset mutta ei yksittäiset substituutiomutaatiot genomissa johtivat viruksen replikaatiokinetiikan heikkenemiseen. Tämä on ensimmäinen raportti, jossa tutkitaan 2 0 -O MTaasin toiminnan merkitystä Reoviridae-heimon jäsenille, ja siinä korostetaan K-D-K-E tetradin ja sitä ympäröivien jäännösten merkitystä 2 0 -O MTaasin aktiivisuuden tehokkuudelle ja sitä kautta viruksen kelpoisuudelle.

**Tulos**

Rakenteeseen perustuva funktionaalisten jäännösten tunnistaminen bluetongue-viruksen VP4-kappausentsyymi-NC-ND-lisenssin nukleosidi- 2 0 -O-metylaasi-domeenin toiminnallisista jäännöksistä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.429**

Tämän tutkimuksen yleistavoitteena oli verrata keskipitkäketjuisten rasvahappojen (MCFA) tehokkuutta muihin tavallisiin rasvanlähteisiin sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) ristikontaminaatioriskin riskin minimoimiseksi sikojen biotestissä. Käsittelyt olivat rehua, jossa oli PEDV:llä inokuloituja lieventäviä aineita levityksen jälkeen, ja ne olivat: 1) positiivinen kontrolli ilman kemiallista käsittelyä; 2) 0,325-prosenttinen kaupallisesti saatavilla oleva formaldehydipohjainen tuote; 3) 1-prosenttinen sekoitus 1:1:1 kapronihappoa (C6), kapryylihappoa (C8) ja kapriinihappoa (C10), joka levitettiin aerosolisuuttimella; 4) käsittely 3, joka levitettiin suoraan sekoittimeen ilman aerosolisuuttimia; 5) 0,66-prosenttinen kapronihappo; 6) 0,66-prosenttinen kapryylihappo; 7) 0,66-prosenttinen kapriinihappo; 8) 0,66-prosenttinen kapryylihappo; 8) 0,66-prosenttinen kapryylihappo; 8) 0,66-prosenttinen kapryylihappo.66 % lauriinihappoa; 9) 1 % kapriini- ja lauriinihappojen 1:1 seos; 10) 0,3 % kaupallisesti saatavilla olevaa kuivaa C12-tuotetta; 11) 1 % rypsiöljyä; 12) 1 % valittua valkoista rasvaa; 13) 2 % kookosöljyä; 14) 1 % kookosöljyä; 15) 2 % palmunydinöljyä; 16) 1 % palmunydinöljyä; 17) 1 % soijaöljyä ja neljänä analyysipäivänä (0, 1, 3 ja 7 inokulaation jälkeen) sekä 1 käsittely PEDV-negatiivista rehua ilman kemiallista käsittelyä. Havaittavan PEDV-RNA:n osalta oli käsittely × päivä -vuorovaikutus (P < 0,002). Ct-arvon nousun suuruus d 0-7 riippui yksittäisistä käsittelyistä. Yksittäisellä MCFA:lla, 1 %:n MCFA-seoksella tai kaupallisella formaldehydillä käsitellyssä rehussa oli vähemmän (P < 0,05) havaittavia virushiukkasia kuin kaikissa muissa käsittelyissä. Kaupalliseen formaldehydiin, 1 %:n MCFA:han, 0,66 %:n kapronihappoon, 0,66 %:n kapryylihappoon ja 0,66 %:n kapriinihappoon perustuvalla rehulla ei ollut todisteita 10 d:n ikäisen sian biotestissä havaitusta infektiivisyydestä, kun taas kaupallinen C12-tuote tai pidempiketjuiset rasvalähteet eivät estäneet PEDV:n infektiivisyyttä. Mielenkiintoista on, että sioilla, joille annettiin kookosöljylähdettä, jossa oli korkein kapryyli- ja kapriinihappokoostumus, havaittiin merkkejä infektiivisyydestä vasta biotestin viimeisenä päivänä. Nämä tiedot viittaavat siihen, että joillakin MCFA:lla on mahdollisuuksia vähentää rehun valmistuksen jälkeistä PEDV-kontaminaatiota.

**Tulos**

Keskipitkäketjuisten rasvahappojen ja rasvalähteiden vaikutusten arviointi PEDV:n tarttuvuuteen.

**Esimerkki 1.430**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) on krooninen tulehdussairaus, jolle on ominaista leukosyyttien infiltraatio ja sitä seuraavat aksonivauriot, demyelinoiva tulehdus ja sklerosoivien plakkien muodostuminen aivokudokseen. Eri potilastutkimusten tulokset osoittavat, että autoimmuniteetti ja tulehdus vaikuttavat merkittävästi MS-taudin patogeneesiin. Kemokiinit ovat tulehduksen kehittymisen ja solujen migraation keskeisiä välittäjiä, jotka välittävät erilaisia immuunisolujen vasteita, mukaan lukien kemotaksia ja immuunijärjestelmän aktivoitumista, ja ne ovat tärkeitä immuniteetin ja tulehduksen kannalta, minkä vuoksi keskitymme kemokiineihin ja niiden reseptoreihin multippeliskleroosissa. Tässä artikkelissa teemme yhteenvedon tutkimuksesta, joka koskee merkittävien kemokiinien ja niiden reseptorien roolia MS-potilailla ja MS-eläinmalleissa, ja keskustelemme niiden mahdollisesta merkityksestä MS-taudin tulehdusvaurioissa ja korjauksessa. Olemme myös tehneet yhteenvedon viime vuosien edistymisestä multippeliskleroosin hoidon antagonisteissa, joiden kohteena ovat kemokiinireseptorit.

**Tulos**

Kemokiinien ja kemokiinireseptorien rooli multippeliskleroosissa

**Esimerkki 1.431**

Hiiren adenovirus tyyppi 1 (MAV-1) aiheuttaa hiirille akuutteja ja pysyviä infektioita, ja akuuteissa infektioissa virusta esiintyy runsaasti aivoissa, selkäytimessä ja pernassa. MAV-1 infektoi endoteelisoluja kaikkialla hiiressä, ja myös monosyyttien/makrofagien on todettu olevan viruksen kohteita. Tässä tutkimuksessa määritettiin MAV-1:n aiheuttaman makrofagi-infektion laajuus ja toiminnallinen merkitys. Luuydinperäiset makrofagit ekspressoivat MAV-1:n mRNA:ta ja proteiineja ex vivo -infektion jälkeen. Tartunnan saaneista hiiristä saadut vatsakalvomakrofagit ekspressoivat viruksen mRNA:ta ja tuottivat infektiivistä virusta. Tartunnan saaneissa kemokiini (C-C-motiivi) reseptori 2 (CCR2) knockout-hiirissä, joissa makrofagien rekrytointi on puutteellista, ei havaittu eroja eloonjäämisessä tai MAV-1-kuormituksessa verrattuna kontrolleihin. Sitä vastoin makrofagien poistaminen klodronaatilla ladattujen liposomien avulla johti viruksen lisääntyneeseen replikaatioon MAV-1-resistentin hiirikannan, BALB/cJ:n, pernassa. Makrofagit toimivat siis sekä infektion kohteina että isännän vasteen vaikuttajina.

**Tulos**

Hiiren adenoviruksen tyyppi 1 infektio makrofageissa

**Esimerkki 1.432**

Taustaa: Malawin polyomavirus (MWPyV) löydettiin vuonna 2012, mutta sen esiintyvyys ja kliiniset ominaisuudet ovat suurelta osin tuntemattomia. Menetelmät: Käytimme reaaliaikaista TaqMan-pohjaista PCR:ää MWPyV:n havaitsemiseksi ripulitautia sairastavien lasten ulosteista (n = 174), hengitystieinfektioita sairastavien lasten nenänielun aspiraateista (n = 887) ja terveiden aikuisten seerumeista (n = 200) ja analysoimme sen kliinisiä ominaisuuksia tilastollisesti. Kaikista MWPyV-positiivisista näytteistä tutkittiin myös muita yleisiä hengitystieviruksia. Tulokset: Kuusitoista näytettä oli positiivisia MWPyV:lle, mukaan lukien 13 (1,47 %) hengitystietä ja kolme (1,7 %) ulostenäytettä. Kaikissa näytteissä oli muita hengitystieviruksia, yleisimmin influenssaviruksia (69,2 %) ja ihmisen koronaviruksia (30,7 %). MWPyV-positiivisilla lapsilla diagnosoitiin keuhkoputkentulehdus tai virusperäinen ripuli. Heidän ikänsä vaihteli 12 päivästä 9 vuoteen, ja yleisimmät oireet olivat yskä ja kuume. Päätelmät: Reaaliaikainen PCR on tehokas väline MWPyV:n osoittamiseen erityyppisistä näytteistä. MWPyV-infektiota esiintyy pääasiassa pienillä lapsilla, ja ulosteen ja suun välityksellä tapahtuva tartunta on mahdollinen tartuntareitti.

**Tulos**

Ihmisen Malawin polyomaviruksen kvantitatiivinen havaitseminen nenänielun aspiraateista, seerumeista ja ulosteista Pekingissä, Kiinassa, käyttäen reaaliaikaista TaqMan-pohjaista PCR:ää.

**Esimerkki 1.433**

Taustaa: Suorat immunofluoresenssimääritykset (DFA) ovat nopea ja edullinen menetelmä hengitystievirusten osoittamiseksi, ja niitä voidaan siksi käyttää valvonnassa. Pelkästään DFA:han perustuvia epidemiologisia tutkimuksia on julkaistu vain vähän, eikä yhdessäkään niistä ole mukana hengitysteiden pikornaviruksia ja ihmisen metapneumovirusta (hMPV). Halusimme arvioida DFA:n käyttöä epidemiologisissa tutkimuksissa hengitystievirusten pitkäaikaishavainnoinnilla, joka sisältää sekä hengitystiepikornavirukset että hMPV:n. Menetelmät: Vuodesta 1998 lähtien kaikki Bernin yliopistollisessa sairaalassa hengitystiesairauden vuoksi sairaalahoitoon otetut lapset on seulottu DFA:lla yleisimpien hengitystievirusten, kuten adenoviruksen, hengitystieoireyhtymäviruksen (RSV), influenssa A:n ja B:n sekä parainfluenssaviruksen 1-3 varalta. Vuonna 2006 tutkimukseen lisättiin hengitysteiden pikornavirusten ja hMPV:n määritykset. Tässä kuvataan näiden hengitystievirusten epidemiologista mallia, joka havaittiin DFA:lla 10 629 nenänielun aspiraatista, jotka oli kerätty 8 285 potilaalta 12 vuoden aikana (1998)(1999)(2000)(2001)(2002)(2003)(2004)(2005)(2006)(2007)(2008)(2009)(2010). Tulokset: Hengitysteiden pikornavirusten ja hMPV:n määritysten lisääminen nosti positiivisten DFA-tulosten osuuden 35 prosentista 58 prosenttiin (p < 0,0001). Hengitysteiden pikornavirukset olivat yleisimpiä viruksia, jotka havaittiin ≥1-vuotiailla potilailla. Tutkittujen virusten kausittaiset mallit ja ikäjakauma vastasivat hyvin kirjallisuudessa raportoituja malleja. Vuonna 2010 havaittiin odottamattoman suuri hMPV-epidemia. Päätelmät: DFA on pätevä, nopea, joustava ja edullinen menetelmä. Hengitysteiden pikornaviruksia ja hMPV:tä koskevien määritysten lisääminen laajentaa sen virusten havaitsemisvalikoimaa. DFA on PCR-aikakaudellakin erityisen sopiva menetelmä hengitystievirusten pitkäaikaisseurantaan lapsiväestössä.

**Tulos**

Hengitystievirusten toteaminen immunofluoresenssilla sairaalahoidossa olevilta lapsilta kahdentoista vuoden ajan: uuden hengitystiepikornavirustutkimuksen käyttöönoton vaikutus.

**Esimerkki 1.434**

WC:n huuhteluprosessi voi tuottaa huuhteluun liittyviä vesipisaroita, jotka voivat altistaa ihmiset patogeenipitoisten aerosolien vaikutuksille. Tällaisesta aerosolien leviämisestä tai keinoista, joilla altistuminen näille aerosoleille voidaan minimoida, tiedetään hyvin vähän. Tässä tutkimuksessa on arvioitu ultraviolettisäteilyn C-aaltokaistan (UV-C) tehokkuutta huuhtelusta aiheutuvien patogeenipitoisten aerosolien desinfioinnissa testeillä, joissa on käytetty paikallisia desinfiointijärjestelmiä ilmassa ja pinnalla esiintyvien kontaminaatioiden osalta. Tutkimukseen valittiin kolme bakteerityyppiä: Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli ja Salmonella typhimurium. Testit suoritettiin 5 W:n ja 10 W:n UV-C-putkilla. Desinfiointitehokkuus oli korkea, ja se vaihteli 76 prosentista 97 prosenttiin bakteereja sisältävien aerosolien osalta päästölähteissä ja 53 prosentista 79 prosenttiin pintanäytteiden osalta paikallisissa järjestelmissä. Paikallisista järjestelmistä saatuja tuloksia verrattiin lisäksi ylähuoneen ultraviolettibakteerisäteilytysjärjestelmällä (UVGI) saatuihin tuloksiin. On tärkeää huomata, että paikallisten järjestelmien UV-C-annokset ja otsonipäästöt olivat selvästi alle nykyisissä ohjeissa suositeltujen raja-arvojen. Tämä tutkimus osoitti, että huuhtelussa syntyvien patogeenipitoisten aerosolien desinfiointi lähellä päästölähdettä oli tehokkaampaa kuin kauempana sijaitsevissa paikoissa, joissa aerosolit voivat levitä ympäristöön.

**Tulos**

Pilottitutkimus paikallisen UV-säteilyn desinfiointitehosta taudinaiheuttajien leviämisen estämiseksi huuhtelusta aiheutuvalla tavalla.

**Esimerkki 1.435**

Chikungunya-virus (CHIKV) on tartuttanut miljoonia ihmisiä Afrikassa, Euroopassa ja Aasiassa1,2 sen jälkeen, kun se ilmaantui uudelleen Keniassa vuonna 2004. Taudin vakavuus ja tämän epidemiaviruksen leviäminen ovat vakava kansanterveysuhka, koska rokotteita tai viruslääkkeitä ei ole saatavilla. Tässä kuvataan uusi rokote, joka suojaa kädellisiä kädellisiä vastaan ilmaantuvalta CHIKV-infektiolta. Osoitamme, että viruksen rakenneproteiinien valikoiva ilmentyminen synnyttää in vitro viruksen kaltaisia hiukkasia (VLP), jotka muistuttavat replikaatiokykyisiä alfaviruksia. Immunisointi näillä VLP:illä sai aikaan neutraloivia vasta-aineita eri CHIKV-kantojen kuoriproteiineja vastaan. VLP:illä immunisoidut apinat tuottivat korkea-asteisia neutraloivia vasta-aineita, jotka suojasivat viremialta suuren annoksen haasteen jälkeen. Siirsimme nämä vasta-aineet immuunipuutteisiin hiiriin, joissa ne suojasivat myöhemmältä tappavalta CHIKV-haasteelta, mikä osoittaa humoraalisen suojamekanismin. Immunisointi alfaviruksen VLP-rokotteilla on strategia CHIKV:n ja siihen liittyvien patogeenisten virusten leviämisen hillitsemiseksi ihmisissä. Chikungunya-virus (CHIKV), Togaviridae-heimoon kuuluva hyttysten levittämä alfavirus, eristettiin ensimmäisen kerran Tansaniassa vuonna 19523. Tämän viruksen aiheuttamalle tartunnalle ihmisissä on ominaista ihottuma, korkea kuume ja sen tunnusomainen piirre, vakava niveltulehdus, joka voi jatkua vuosia1,2. CHIKV:n epidemiakanta ilmaantui Réunionin saarella vuonna 2005, ja se on sittemmin levinnyt yli 18 maahan4 (ks. myös http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/chikungunya/ CH\_GlobalMap.html). Tämän epidemiaviruksen leviäminen liittyy geneettisiin mutaatioihin, jotka helpottavat sopeutumista uuteen hyönteisvektoriin, aasialaiseen tiikerihyttyseen, Aedes

**Tulos**

suunnitteli tutkimukset

**Esimerkki 1.436**

Lepakot ovat nisäkkäistä suurimman osan virusperäisistä zoonooseista luonnollisia reservooseja, joten patogeenien pysyvyyden edellytysten ymmärtäminen lepakoissa on olennaisen tärkeää ihmisiin kohdistuvien riskien vähentämiseksi. Miniopterus schreibersii -lepakolaji Kataloniassa. Havaitsimme, että pysyvyys riippuu isännän alueellisesta rakenteesta M. schreibersii -lajin vaellusluonteen kautta, lajien sekoittumisesta M. myotis -lajin kanssa ja tartunnan saaneiden eläinten selviytymisestä, jota seuraa väliaikainen immuniteetti. Virus ei säilyisi yksittäisessä M. myotis -yhdyskunnassa. Tutkimuksemme tarjoaa ensimmäistä kertaa epidemiologisia arvioita EBLV-1:n etenemisestä M. schreibersii -lajissa. Lähestymistapamme voidaan helposti mukauttaa muihin kansanterveydellisesti merkittäviin zoonooseihin, joissa kaukokulkeutumisella ja elinympäristöjen yhteiskäytöllä voi olla tärkeä merkitys.

**Tulos**

Lyssaviruksen pysyvyyden mekanismit ei-synantrooppisissa lepakoissa Euroopassa: mallinnustutkimuksen tulokset.

**Esimerkki 1.437**

Raportoimme sirulla olevan RPA:n (rekombinaasipolymeraasimonistus) kehittämisestä, jossa on samanaikainen multipleksinen isoterminen monistus ja havaitseminen kiinteällä pinnalla. Isotermistä RPA:ta sovellettiin patogeenien Neisseria gonorrhoeae, Salmonella enterica ja metisilliinille resistentti Staphylococcus aureus (MRSA) spesifisten kohdesekvenssien monistamiseen genomista DNA:ta käyttäen. Lisäksi sisäisenä kontrollina käytettiin positiivista plasmidikontrollia. Neljä kohdetta monistettiin samanaikaisesti nelikenttäreaktiossa. Amplikoni leimattiin sirulla tapahtuvan RPA:n aikana käänteisillä oligonukleotidi-alkukkeilla, jotka oli yhdistetty fluorofooriin. Sekä monistaminen että spatiaalisesti erotettu signaalin tuottaminen tapahtuvat immobilisoiduilla eteenpäin suuntautuvilla alukkeilla, jotka on kiinnitetty expoksisilanoiduille lasipinnoille pumppukäyttöisessä hybridisaatiokammiossa. Mikrosarjatekniikan ja herkän isotermisen nukleiinihappomonistamisen yhdistelmä 38 °C:ssa mahdollistaa moniparametrisen analyysin melko pienellä alueella. On-chip RPA:ta karakterisoitiin reaktioajan, herkkyyden ja inhibitoristen olosuhteiden osalta. Onnistunut entsymaattinen reaktio saadaan päätökseen <20 minuutissa, ja sen havaitsemisrajat ovat 10 pesäkettä muodostavaa yksikköä metisilliinille resistentin Staphylococcus aureuksen ja Salmonella enterican osalta ja 100 pesäkettä muodostavaa yksikköä Neisseria gonorrhoeaen osalta. Tulokset osoittavat, että tämä menetelmä on hyödyllinen hoitopaikkatestauksessa ja mahdollistaa yksinkertaisemman ja pienikokoisen nukleiinihappopohjaisen diagnostiikan.

**Tulos**

Moninkertainen isoterminen kiinteän faasin kiinteän faasin rekombinaasipolymeraasimonistus kolmen bakteeripatogeenin spesifiseen ja nopeaan DNA-pohjaiseen osoittamiseen.

**Esimerkki 1.438**

Niilivirustartunta (WNV) on useimmiten oireeton, mutta 20 prosentilla potilaista esiintyy WNV-kuumetta, ja 1 prosentilla potilaista esiintyy neurologisia sairauksia, joita esiintyy enemmän iäkkäillä ja immuunipuutteisilla henkilöillä. Koska oireisten infektioiden kehittymistä ei voida estää hoidolla eikä rokotteella, on tärkeää ymmärtää oireisen taudin lopputulokseen vaikuttavia ennustetekijöitä. Isännän geneettinen tausta on yhdistetty WNV:n neuroinvasiivisen taudin kehittymiseen. Tässä tutkimuksessa tutkitaan ABO- ja Rh(D)-veriryhmätilanteen ja WNV-taudin lopputuloksen välistä yhteyttä. Tutkimusasetelma ja menetelmät - Veriryhmien jakautumista tutkittiin 374 WNV+-verenluovuttajan kohortissa, johon kuului 244 oireetonta (AS) ja 130 oireista (S) WNV+-verenluovuttajaa. Logistisia regressioanalyysejä käytettiin A-, B-, O- ja Rh(D)-veriryhmien ja WNV:n kliinisen taudin lopputuloksen välisten yhteyksien tutkimiseen. WNV+-luovuttajissa esiintyi useammin veriryhmä A (S 47,6 % AS 36,8 %, P=0,04, OR [95 %CI] 1,56 [1,01-2,40]) ja Rh(D)-negatiivisia henkilöitä (S 21,5 % AS 13,1 %, P=0,03, OR [95 %CI] 1,82 [1,04-3,18]). Useissa tutkimuksissa on raportoitu tiettyjen veriryhmien ja alttiuden välisestä yhteydestä tietyille sairauksille tai bakteeri-, lois- ja virusinfektioiden aiheuttamille sairauden ilmenemismuodoille, kuten SARS CoV, 17 V. cholerae, 18-20 P.falciparum, 21-24 H.pylori ja mahahaava tai syöpä, 25-28 norovirus, 29-32 rotavirus, denguevirus, 33 ja Kaidarova et al.

**Tulos**

Veriryhmä A ja Rh(D)-negatiivisuus ovat yhteydessä oireiseen Länsi-Niilin virusinfektioon.

**Esimerkki 1.439**

Kuvaamme uuden menetelmän rekombinanttiproteiinien affiniteettipuhdistukseen käyttämällä kaksoisproteaasiprotokollaa. Escherichia coli -bakteerin maltoosia sitovaa proteiinia (MBP) käytetään N-terminaalisena tunnisteena fuusiokumppaneidensa saannon ja liukoisuuden lisäämiseksi. MBP-osa poistetaan sitten rinovirus 3C-proteaasilla ennen puhdistusta, jolloin saadaan N-terminaalisesti His 6 -merkitty proteiini. Proteiinit, jotka saadaan vain väliaikaisesti liukeneviksi fuusioimalla ne MBP:hen, tunnistetaan helposti tässä vaiheessa, koska ne saostuvat sen jälkeen, kun 3C-proteaasi on poistanut MBP-tagin. Jäljelle jäävä liukoinen His 6 -merkitty proteiini, jos sellainen on, puhdistetaan sen jälkeen immobilisoidulla metalliaffiniteettikromatografialla (IMAC). Lopuksi N-terminaalinen His 6 -merkki poistetaan His 6 -merkityllä tupakan etch-viruksen (TEV) proteaasilla, jolloin saadaan natiivia rekombinanttiproteiinia, ja His 6 -merkityt epäpuhtaudet poistetaan adsorptiolla toisen IMAC-kierroksen aikana, jolloin pylväsvirtaan jää vain merkitsemätön rekombinanttiproteiini. Tässä kuvattu yleinen strategia säästää aikaa ja vaivaa poistamalla liukenemattomat aggregaatit prosessin varhaisessa vaiheessa ja vähentämällä samalla MBP:n taipumusta "tarttua" fuusiokumppaneihinsa affiniteettipuhdistuksen aikana. Julkaisija: Elsevier Inc. Käytetyt lyhenteet: MBP, maltoosia sitova proteiini; IMAC, immobilisoitu metalli-ioniaffiniteettikromatografia; TEV, tupakan syövytysvirus; PCR, polymeraasiketjureaktio; ORF, avoin lukukehys; ChikV, Chikungunya-virus; DHFR, dihydrofolaattireduktaasi; DUSP14, kaksoispesifinen fosfataasi 14; MERS-CoV 3CL pro C148A, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 3C-kaltainen proteaasi; GFP, vihreä fluoresoiva proteiini; RBS, ribosomin sitoutumiskohta; IPTG, isopropyyli b-D-1-tiogalaktopyranosidi; SDSePAGE, natriumdodekyylisulfaattipolyakryyliamidigeelielektroforeesi; TVMV, tupakan suonipistevirus.

**Tulos**

Kaksoisproteaasimenetelmä rekombinanttiproteiinien ilmentämiseen ja affiniteettipuhdistukseen

**Esimerkki 1.440**

Kystistä fibroosia sairastavien henkilöiden elinajanodotteen merkittävä kasvu peräkkäisissä syntymäkohorteissa on seurausta sairauden tehokkaammasta hoidosta. Nyt on myös laajalti tunnustettu, että CF-keskuksissa hoidettujen potilaiden tulokset ovat paremmat kuin niiden, joita ei hoideta. CF-tautien hoitoon erikoistuneen keskuksen tehokkuuden kannalta keskeistä on moniammatillinen tiimi, johon tulisi kuulua konsultteja, kliininen sairaanhoitaja, mikrobiologi, fysioterapeutti, ravitsemusterapeutti, farmaseutti, kliininen psykologi, sosiaalityöntekijä, kliininen perinnöllisyysasiantuntija ja muita terveydenhuollon ammattilaisia, joilla kaikilla olisi oltava kokemusta CF:n hoidosta. MDT:n jäsenten odotetaan myös pysyvän ajan tasalla CF:n kehityksestä jatkuvalla ammatillisella kehittymisellä, osallistumalla konferensseihin, auditointeihin ja tutkimukseen. CF-tautiin erikoistuneiden keskusten olisi myös verkostoiduttava muiden keskusten kanssa sekä kansallisesti että kansainvälisesti ja toimitettava keskuksen tietoja rekistereihin taudin ymmärtämisen edistämiseksi. Tässä asiakirjassa esitetään CF-tautien erikoislääkärikeskuksen toimintapuitteet, mukaan lukien keskuksen organisaatio ja hoitohenkilökunnan jäsenten yksittäiset tehtävät, sekä korostetaan CF-järjestöjen ja tautirekisterien arvoa.

**Tulos**

Euroopan kystisen fibroosin yhdistyksen hoitostandardit: Kystisen fibroosin keskusta koskevat puitteet.

**Esimerkki 1.441**

Tavoite - Määrittää ylähengitysteiden sairauksia (URI) komplisoivan sinuiitin osuus lapsilla, joiden URI-tapausten kliiniset, virologiset ja epidemiologiset piirteet tunnistettiin prospektiivisesti 4-7-vuotiaiden lasten populaatiossa, jota seurattiin yhden vuoden ajan. Tutkimusasetelma: Tämä oli havainnoiva kohorttitutkimus kahdessa perusterveydenhuollon lastenlääkärin vastaanotolla Madisonissa, WI:ssä. Nenänäytteet otettiin neljän oireettoman seurantakäynnin aikana ja oireisten URI-tapausten aikana. Nasaalinäytteistä tehtiin polymeraasiketjureaktioon perustuva määritys 9 hengitystievirukselle. Sinuiittidiagnoosi perustui julkaistuihin kriteereihin. Tulokset-236 48-96 kuukauden ikäistä lasta osallistui tutkimukseen. Kaikkiaan 327 URI:tä luonnehdittiin. Keskimääräinen URI:iden määrä lasta kohden oli 1,3 (vaihteluväli 0-9) vuodessa. Viruksia havaittiin 81 prosentissa URI-tapauksista; rinovirus (RV) oli yleisin. Seitsemänkymmentäkaksi prosenttia URI-tapauksista korjaantui kliinisesti kymmenenteen päivään mennessä. RV-A- ja RV-C-viruksia havaittiin useammin URI-käynneillä; RV-B-viruksia havaittiin yhtä usein sekä oireettomilla seurantakäynneillä että URI-käynneillä. Sinuiitti diagnosoitiin 8,8 prosentissa oireisista URI-tapauksista. Viruksia havaittiin usein (33 %) oireettomien lasten näytteistä. Johtopäätökset - Sinuiittia esiintyi tutkimuksessamme 8,8 prosentissa oireisista URI-tapauksista. Virus, joka havaittiin yleisimmin lasten URI-tapauksissa, oli RV; RV-A- ja RV-C-virus, mutta ei RV-B-virus, oli yhteydessä sairauteen. Viruksia, erityisesti RV:tä, havaitaan usein oireettomilla lapsilla. Useimmat URI-taudit ovat parantuneet tai hävinneet kymmenenteen päivään mennessä taudin puhkeamisesta. Lapsilla oli keskimäärin 1,3 URI-tapausta vuodessa, mikä oli odotettua vähemmän.

**Tulos**

Kliiniset piirteet, viruksen tunnistaminen ja poskiontelotulehdus ylempien hengitysteiden sairauden komplikaationa 4-7-vuotiailla lapsilla HHS Public Access HHS Public Access

**Esimerkki 1.442**

Eksoottisten pikkunisäkkäiden lääketiede on suhteellisen uusi erikoisala eläinlääketieteessä. Frettejä, kaneja ja jyrsijöitä on jo pitkään käytetty eläinmalleina ihmisten lääketieteellisissä tutkimuksissa, minkä ansiosta näitä lajeja hoitavilla eläinlääkäreillä on runsaasti anatomista ja fysiologista perustietoa. Valitettavasti eksoottisiin pikkunisäkkäisiin vaikuttavien ruoansulatuskanavan (GI) sairauksien kliinistä esittelyä, diagnoosia ja hoitovaihtoehtoja kuvaavia eläinlääketieteellisiä artikkeleita on niukasti. Vaikka eksoottisten pikkunisäkkäiden ruoansulatuskanavan sairauksiin liittyvää viitemateriaalia on vähän, potilaita esitetään yleisesti eläinsairaaloihin ruoansulatuskanavan sairauksien vuoksi. Tässä artikkelissa esitetään viimeisimmät saatavilla olevat tiedot frettien GI-sairauksista (Helicobacter mustelae -gastriitti, tulehduksellinen suolistosairaus [IBD], GI-lymfooma, systeeminen koronavirus, kokkidioosi ja maksasairaus), kaneja (GI-motiliteettihäiriöt, maksalohkon kiertymä, astrovirus ja kokkidioosi), marsuja (mahalaukun dilataatio volvulus [GDV]), rottia (Taenia taeniaeformis) ja hamstereita (Clostridium difficile). Sekä ei-tarttuvia tauteja että uusia tartuntatauteja tarkastellaan, samoin kuin uusimpia diagnostiikka- ja hoitovaihtoehtoja.

**Tulos**

LÄÄKETIETEEN JA KIRURGIAN AIHEET EKSOOTTISTEN PIKKUNISÄKKÄIDEN RUOANSULATUSKANAVAN SAIRAUDET

**Esimerkki 1.443**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on ollut yksi vakavimmista ihmisten terveyttä uhkaavista epidemioista kaikkialla maailmassa. Kliinisten tutkimusten perusteella SARS-CoV (SARS-assosioitunut koronavirus), uusi koronavirus, on ilmoitettu taudin aiheuttajaksi. SARS-CoV-infektiosta kärsivien potilaiden hoitoon ei ole toistaiseksi olemassa tehokasta ja täsmällistä hoitomenetelmää. RNA-interferenssi (RNAi) on prosessi, jossa käyttöönotettu pieni häiritsevä RNA (siRNA) voi aiheuttaa mRNA:n hajoamisen identtisellä sekvenssispesifisyydellä. RNAi-menetelmää on käytetty välineenä geenien vaimentamiseen viljellyissä soluissa ja eläimissä. Viime aikoina tätä tekniikkaa on käytetty ihmisen immunode¢cienssiviruksen ja hepatiitti C/B -viruksen virusinfektioiden torjunnassa. Tässä tutkimuksessa RNAi-tekniikkaa on sovellettu SARS-CoV-infektion ehkäisyyn. Rakensimme erityisiä siRNA:ita, jotka kohdistuvat SARS-CoV:n S-geeniin. Osoitimme, että siRNA:t pystyivät e¡tehokkaasti ja spesifisesti estämään Spike-proteiinin geeniekspressiota SARS-CoV-infektoituneissa soluissa. Tutkimuksemme antoi näyttöä siitä, että RNAi voisi olla väline SARS-CoV:n estämiseksi. ß 2004 Julkaisija: Elsevier B.V. Euroopan biokemian yhdistysten liiton puolesta.

**Tulos**

SARS-CoV Spike -proteiinin ilmentymisen vaimentaminen viljellyissä soluissa RNA-interferenssillä.

**Esimerkki 1.444**

Taustaa - Yhteisöllisiä hengitystievirusinfektioita (CARV-infektioita) esiintyy usein keuhkonsiirron jälkeen, ja ne voivat vaikuttaa haitallisesti tuloksiin. Oletimme, että vaikka oireeton tartunta ei lisäisi kroonisen keuhkosiirteen toimintahäiriön (CLAD) ja siirteen menetyksen riskiä, vakava infektio lisäisi sitä. Menetelmät-Keskuksessamme tammikuun 2000 ja heinäkuun 2013 välisenä aikana tehdyistä keuhkonsiirtotapauksista otettiin hengitystievirusnäytteet. Kukin viruseristys luokiteltiin kliinisen vaikeusasteen mukaan: oireeton, oireinen ilman keuhkokuumetta ja viruskeuhkokuume. Monimuuttujaista Cox-mallinnusta käytettiin CARV-eristyksen vaikutuksen arvioimiseksi CLAD:iin etenemiseen ja siirteen menetykseen. Tulokset-4408 näytettä kerättiin yhteensä 563 potilaalta, ja 139 potilaasta saatiin 324 viruspositiivista näytettä 245 CARV-infektiojakson aikana. Kaiken kaikkiaan virusinfektio lisäsi CLAD:n riskiä (HR 1,64, p < 0,01). Tämä riski johtui kuitenkin pelkästään virusperäisestä keuhkokuumeesta (HR 3,94, p < 0,01), eikä oireinen virusinfektio (HR 0,97, p = 0,94) eikä oireeton virusinfektio (HR 0,99, p = 0,98) vaikuttanut siihen merkittävästi. Siirteen menetyksen riski ei ollut

**Tulos**

VIRUSPERÄINEN KEUHKOKUUME NOPEUTTAA SIIRTEEN MENETYSTÄ JA VERIHIUTALEIDEN PUHKEAMISTA KEUHKONSIIRRON JÄLKEEN.

**Esimerkki 1.445**

Taustaa: Komplementtiproteiinien ja aktivaatiotuotteiden on havaittu olevan yhteydessä Alzheimerin taudin neuropatologiaan. Hiljattain osoitettiin, että C5a-reseptorin antagonisti hillitsee neuropatologiaa kahdessa Alzheimerin taudin hiirimallissa, Tg2576 ja 3xTg. Aikaisemmin C1q:n geneettinen puutos Tg2576-hiirimallissa osoitti fibrillisten plakkien kasautumista, joka oli samanlainen kuin komplementin riittävällä Tg2576-hiirellä, mutta reaktiivinen glia väheni merkittävästi ja hermosolujen eheys parani, mikä viittaa komplementtiaktivaation haitallisiin seurauksiin Alzheimerin taudissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määritellä klassisen komplementtiaktivaatioreitin rooli patologian etenemisessä 3xTg-hiiressä, jossa fibrillisten plakkien lisäksi kehittyy tangleja (jotka vastaavat paremmin ihmisen AD-patologiaa), ja arvioida komplementin vaikutusta AD-mallissa, jossa komplementin hemolyyttinen aktiivisuus on suurempi. Menetelmät: Tuotettiin 3xTg-hiiret, joilla on C1q-puutos (3xTgQ-/-), ja sekä 3xTg- että 3xTgQ-/hiiret risteytettiin takaisin BUB-hiirikantaan, jolla on korkeampi in vitro hemolyyttinen komplementtiaktiivisuus. Hiiret vanhennettiin ja perfusoitiin, ja aivoleikkeet värjättiin patologisten merkkiaineiden varalta tai analysoitiin proinflammatoristen merkkiaineiden ilmentymisen varalta. Tulokset: 3xTgQ-/hiirillä havaittiin samankaltaisia määriä fibrillarista amyloidia, reaktiivista gliaa ja hyperfosforyloidun taun määrää kuin C1q:n suhteen riittämättömillä 3xTg-hiirillä analysoiduissa ikävaiheissa. Kuitenkin 3xTg- ja 3xTgQ-/-hiirillä BUB-taustalla kehittyi patologiaa aikaisemmin kuin alkuperäisellä 3xTg-taustalla, vaikka C1q:n läsnäololla ei ollut vaikutusta neuropatologisiin ja pro-inflammatorisiin merkkiaineisiin. Toisin kuin muissa Alzheimerin taudin siirtogeenisissä malleissa, C1q-, C4- ja C3-immunoreaktiivisuutta ei voitu havaita 3xTg:n plakeissa millään taustalla, vaikka C3 liittyi plakkeja ympäröiviin reaktiivisiin astrosyytteihin. Tärkeää on, että kaikissa malleissa plakkeihin liittyi propreddinia, joka on vaihtoehtoisen komplementtireitin komponentti. Päätelmät: Toisin kuin aiemmin tutkituissa Alzheimerin taudin siirtogeenisissä malleissa, 3xTg-hiirten neuropatologian kehittymiseen, joka etenee paljon hitaammin kuin muissa hiirimalleissa, ei välttämättä vaikuta klassisen komplementtiehdon fibrillaarisen amyloidin välittämä aktivoituminen, mikä viittaa siihen, että vaihtoehtoisen komplementtiehdon aktivoituminen tai C5:n C3:sta riippumaton pilkkoutuminen voisi selittää näissä hiirissä esiintyvät haitalliset vaikutukset, jotka C5a-reseptoriantagonisti estää. Lisäksi komplementtiaktivaation vähäisyys voi olla yksi tekijä patologian hitaamman etenemisen kinetiikan taustalla 3xTg-mallissa.

**Tulos**

Komplementin aktivaatioreittien osuus neuropatologiassa vaihtelee Alzheimerin taudin hiirimalleissa.

**Esimerkki 1.446**

Kissan tarttuva vatsakalvontulehdusvirus (FIPV) (Coronaviridae) aiheuttaa kissojen tappavimman virusinfektion: FIP. Sukulainen kissan suolistoperäinen koronavirus (FECV) aiheuttaa lievää suolistotulehdusta. Ei tiedetä, miksi nämä kissojen koronavirukset ilmenevät niin eri tavoin in vivo. Tässä tutkimuksessa määritettiin FIPV 79-1146:n ja FECV 79-1683:n infektiokinetiikka (titterit ja antigeeniekspressio) kolmen luovuttajakissan perifeerisen veren monosyyteissä ja verrattiin sitä Crandellin kissan munuaissoluissa (CrFK) tapahtuvaan infektioon. Infektiokinetiikka monosyyteissä oli isännästä riippuvainen. Yhden kissan monosyytit olivat resistenttejä sekä FIPV- että FECV-infektiolle. Kahden muun kissan monosyytit pystyivät aluksi infektoitumaan sekä FIPV:llä että FECV:llä, mutta FIPV-infektio säilyi vain yhden kissan monosyyteissä. FECV-infektio ei koskaan säilynyt, ja virustuotanto oli jopa 100 kertaa vähäisempää kuin FIPV-infektoiduissa monosyyteissä. CrFK-soluissa FIPV- ja FECV-infektion kinetiikka ei eronnut toisistaan. Suuremman kissapopulaation (n = 19) monosyyteissä havaittiin myös kolme infektiomallia. Kun otetaan huomioon kaikki 22 tutkittua kissaa, 3/22 ei ollut herkkiä FIPV:lle eikä FECV:lle. Loput saattoivat saada tartunnan FECV:llä ja FIPV:llä, mutta 10/22 kissan monosyytit kestivät vain FIPV-infektion ja 9/22 kissan monosyytit eivät kestäneet FIPV- eivätkä FECV-infektiota. \* Molemmat kirjoittajat osallistuivat yhtä paljon.

**Tulos**

Kissan koronavirusten replikaatio perifeerisen veren monosyyteissä.

**Esimerkki 1.447**

Tässä tutkimuksessa on tarkoitus ehdottaa käsitteellisesti ja tutkia empiirisesti teoreettista mallia ravintolaruokailijoiden itsesuojelukäyttäytymisestä epidemian aiheuttaman kriisin yhteydessä. Tässä tutkimuksessa ehdotetaan Weinsteinin viisivaiheisen PAPM:n perusteella tulevaisuudennäkymämallia ja luokittelujärjestelmää viidelle vastaavalle itsesuojelukäyttäytymisen omaksujien tyypille. Käyttämällä kymmenen vuoden pitkittäistutkimustietoja, jotka saatiin ajoissa otetusta tutkimusnäytteestä, joka saatiin monimyymäläravintolan ruokailijakerhon jäseniltä heti SARS-epidemian huippuvaiheen jälkeen Taiwanissa, ehdotetun vaiheittaisen mallin teoreettinen ja hallinnollinen sovellettavuus todennetaan empiirisesti tässä tutkimuksessa. Tulokset osoittavat, että vastaajien omaksuma itsesuojelukäyttäytymisen tyyppi liittyy merkittävästi heidän siviilisäätyynsä ja riskiasenteeseensa epidemiaa kohtaan. Lisäksi vastaajat etenivät merkittävästi itsesuojelukäyttäytymisen tyypin omaksumisessa peräkkäisten epidemioiden myötä SARSista lintuinfluenssa A(H7N9)-epidemiaan vuosikymmenen aikana.

**Tulos**

Ravintolaruokailijoiden itsesuojelukäyttäytyminen epidemiakriisin seurauksena

**Esimerkki 1.448**

Influenssavirukset ovat Orthomyxoviridae-heimoon kuuluvia vaipallisia, negatiivisjuosteisia, segmentoituja RNA-viruksia. Kukin virioni koostuu kolmesta tärkeimmästä subviruskomponentista, nimittäin i) virusvaipasta, jota koristavat kolme transmembraaniproteiinia, hemagglutiniini (HA), neuraminidaasi (NA) ja M2, ii) matriisiproteiinista (M1) koostuvasta välikerroksesta ja iii) sisimmästä spiraalimaisesta viruksen ribonukleokapsidin [vRNP] ytimestä, joka muodostuu nukleoproteiinista (NP) ja negatiivisjuosteisesta viruksen RNA:sta (vRNA). Koska kokonaisia viruspartikkeleita ei löydy solun sisältä, kokoamisprosessit, morfogeneesi, nuppuuntuminen ja jälkeläisviruspartikkelien vapautuminen infektoituneiden solujen plasmakalvolla ovat ratkaisevan tärkeitä myös influenssavirusten infektiivisten virionien tuottamisen ja patogeneesin kannalta. Morfogeneesi ja nuppuuntuminen edellyttävät, että kaikki viruskomponentit on tuotava nuppuuntumiskohtaan, joka on polarisoituneiden epiteelisolujen apikaalinen plasmakalvo, olipa kyse sitten in vitro viljellyistä soluista tai in vivo tartunnan saaneista eläimistä. Viruksen kuoren ulommat piikit muodostavilla HA:lla ja NA:lla on apikaaliset lajittelusignaalit, ja ne käyttävät eksosyyttisiä reittejä ja lipidisäiliöitä solunpinnan kuljetukseen ja apikaaliseen lajitteluun. Myös NP:llä on apikaalinen determinantti (apikaaliset determinantit), ja se todennäköisesti kuljetetaan apikaaliseen nuppuuntumiskohtaan samalla tavalla lipidilauttojen ja/tai kortikaalisten aktiinimikrofilamenttien kautta. M1 sitoutuu NP:hen ja vRNP:iden altistuneisiin RNA:han sekä HA:n, NA:n ja M2:n sytoplasmahäntä- (CT) ja transmembraanidomeeneihin (TM), ja se todennäköisesti kuljetetaan nuppuuntumispaikalle vRNP:iden ja transmembraaniproteiinien kuljettamana. Nuppuuntumisprosesseihin kuuluvat silmun käynnistyminen, silmun kasvu ja silmun vapautuminen. Lipidilauttojen läsnäolo ja viruskomponenttien kokoontuminen nuppuuntumiskohdassa voi aiheuttaa lipidikaksoiskerrosten epäsymmetriaa ja kalvon taipumista ulospäin, mikä johtaa silmun initiaatioon ja silmun kasvuun. Nupun vapautuminen edellyttää virus- ja solukalvojen sulautumista ja virussilmujen irtoamista infektoituneesta solukalvosta. Nupun initiaatioon, nupun kasvuun ja nupun irtoamiseen liittyvät prosessit edellyttävät sekä virus- että isäntäkomponenttien osallistumista, ja ne voivat vaikuttaa nupun sulkeutumiseen ja viruksen vapautumiseen sekä positiivisesti että negatiivisesti. Viruskomponenteista M1:llä, M2:lla ja NA:lla on tärkeä rooli silmujen vapautumisessa, ja M1-, M2- ja NA-mutaatiot vaikuttavat kaikki silmujen ja vapautuvien virusten morfologiaan. Isäntäkortikaalisten aktiinimikrofilamenttien hajoaminen puristuskohdassa näyttää helpottavan silmun jakautumista ja vapautumista. Nuppujen pilkkoutuminen on energiariippuvaista, ja vain pieni osa solun pinnalla olevista virusnupuista vapautuu. M1-kerroksen epäjatkuvuus lipidikaksoiskerroksen alla, ulkokalvon piikkien puuttuminen, lipidilauttojen puuttuminen lipidikaksoiskerroksesta sekä M2:n mahdollinen läsnäolo ja kortikaalisten aktiini-mikrofilamenttien hajoaminen puristuskohdassa näyttävät helpottavan silmun pilkkoutumista ja silmun vapautumista. Esitämme tämänhetkisen käsityksemme näistä tärkeistä prosesseista, jotka johtavat tarttuvien influenssaviruksen hiukkasten tuotantoon.

**Tulos**

Influenssaviruksen morfogeneesi ja orastuminen NIH Public Access NIH-PA Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.449**

1 siirtoreitit 2 Sk Shahid Nadim a , Indrajit Ghosh 1a , Joydev Chattopadhyay a 3 Tiivistelmä 5 Tässä artikkelissa tutkimme vektorivälitteisen tautimallin dynamiikkaa, jossa on kaksi siirtoreittiä: suora tartunta kontaktin kautta ja epäsuora tartunta vektorin kautta. Suoraa siirtymistä pidetään ei-monotonisena esiintyvyysfunktiona, jolla kuvataan joidenkin vakavien tautien psykologista vaikutusta väestöön, kun tartunnan saaneiden isäntien määrä on suuri ja/tai tautiin liittyy korkea kuolemantapausten määrä. Systeemillä on taudista vapaa tasapaino, joka on paikallisesti asymptomaattisesti vakaa, kun perusmonistumisluku (R 0 ) on pienempi kuin yksi, ja sillä voi olla jopa neljä endeemistä tasapainoa. Järjestelmälle saadaan analyyttinen lauseke, joka kuvaa epidemian kasvunopeutta. Kahden leviämistavan herkkyyttä verrattiin epidemian kasvunopeuden suhteen. Numeerisesti havaitaan, että suora siirtymäkerroin on herkempi kuin epäsuora siirtymäkerroin R 0:n ja epidemian kasvunopeuden suhteen. Tutkitaan endeemisten tasapainojen paikallista vakautta. Lisäksi todistetaan endeemisen tasapainon globaali asymptoottinen stabiilisuus käyttäen Li ja Muldowneyn geometrista lähestymistapaa. Saadaan eksplisiittinen ehto, jonka täyttyessä järjestelmä käy läpi takaperin tapahtuvan haarautumisen. Perusmallissa esiintyy myös hystereesi-ilmiö, joka tarkoittaa, että taudit säilyvät myös silloin, kun R 0 < 1, vaikka järjestelmä käy läpi eteenpäin suuntautuvan bifurkaation, ja tätä ilmiötä havaitaan harvoin tautimalleissa. Näin ollen analyysimme viittaa siihen, että taudit, joissa on useita tartuntareittejä, osoittavat bi-stabiilia dynamiikkaa. Väliaikaisen valvonnan tehokas soveltaminen bi-stabiileilla alueilla hillitsee kuitenkin tautia alhaisempaan endeemisyyteen. Lisäksi taudin leviämisen heterogeenisuuden lisääntyminen lisää taudin hävittämismahdollisuuksia. 7 12 suoraan ihmisten välisessä kontaktissa ja epäsuorasti vektorin välityksellä. Tällaisten tautien 13 leviämisdynamiikan ymmärtäminen on erittäin kiinnostavaa. Matemaattiset mallit ovat olleet hyvin oivaltavia tautien epidemiologian ja leviämismallien 14 selvittämisessä. Tällaisten epidemiamallien ymmärtäminen on erittäin tärkeää, jotta voidaan parantaa kansanterveystoimia ja taudinpurkausten hallintaa. 16 Näiden mallien toinen tärkeä tavoite on antaa kansanterveysorganisaatioille tietoa 17 torjuntapolitiikkojen vaikutuksesta tiettyyn väestöön. Isäntien käyttäytyminen ja psykologiset tekijät ovat kuitenkin 18 toisinaan tärkeimpiä tekijöitä, jotka edistävät taudin leviämistä edelleen. Esimerkiksi 19 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) (3; 4) epidemiassa (3; 4) oli tällaisia psykologisia vaikutuksia ja yksilön suojautumista 20 1 doi: bioRxiv preprint 32 Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tutkittu sellaisen epidemiamallin dynamiikkaa, jossa on kaksi tartuntareittiä ja jossa suora siirto-33 tehtävä sisältää psykologisen vaikutuksen. Meneillään oleva MERS-CoV-epidemia 34 ja zikavirusepidemia ovat esimerkkejä taudeista, joissa on kaksi tartuntareittiä, joilla on psykologisia 35 vaikutuksia. Psykososiaalinen vaikutus taudin puhkeamiseen on vaarallisempi kuin mikään muu fyysinen 36 vaikutus. Länsi-Niilin viruksen puhkeaminen Yhdysvalloissa on hyvä esimerkki psykogeenisen sairauden 37 puhkeamisesta (10), ja se voi synnyttää epäluottamusta kansallisia tai terveysviranomaisia kohtaan. Esimerkiksi Zika-viruksen lievien 38 vaikutusten, psykoosin ja sikiön mikrokefalian välillä on korrelaatio, jossa raskaana olevat naiset 39 ja heidän sukulaisensa ovat erittäin herkkä ryhmä. Näin ollen psykologisen vaikutuksen ja taudin esiintyvyyden välillä on negatiivinen korrelaatio, ja siksi tutkimuksessamme pidetään ei-monotonista ilmaantuvuusfunktiota eli 41 p < q kuvaamaan isäntien välistä suoraa tartuntaa. Tämäntyyppistä funktiota voidaan käyttää 42 "psykologisten vaikutusten" tulkitsemiseen (11). Käytämme ilmaantuvuuslukua g(I)S = βIS 1+αI 2, jossa βI edustaa tautien tartuntavoimaa, 1 1+αI 2 edustaa psykologista vaikutusta, joka aiheutuu taudille alttiiden väestöryhmien käyttäytymismuutoksista, kun tartunnan saaneiden väestöryhmien määrä kasvaa. Tavoitteenamme on 45 kehittää yksinkertainen matemaattinen malli, jolla voidaan kuvata erilaisia tautidynamiikkoja, joissa on useita 46 tartuntatapoja. Lisäksi haluaisimme tehdä yksityiskohtaisen vakaus- ja haarautumisanalyysin ehdotetulle 47 mallille. Analyyttisten menetelmien avulla aiomme paljastaa sellaisten 48 tautien dynaamiset ominaisuudet, joissa on kaksi tartuntatapaa. Loppuosa artikkelista on järjestetty seuraavasti: Jaksossa 2 esitetään mallin muotoilu ja 50 perusoletukset. Jaksossa 3 tehdään ehdotetun mallin alustava matemaattinen analyysi. Jaksossa 4 käsitellään endeemisen tasapainon globaalia stabiilisuutta geometrisen lähestymistavan avulla, ja jaksossa 5 esitellään taaksepäin suuntautuva haarautuminen ja eteenpäin suuntautuva haarautuminen hystereesivaikutuksen kanssa. Jaksossa 53 6 tutkitaan joitakin numeerisia skenaarioita, kuten tilapäisen valvonnan vaikutusta bistabiiliin dynamiikkaan, 54 psykologisen pelon voimakkuuden vaikutusta ja heterogeenisuuden vaikutusta epäsuoraan siirtymiseen. Lopuksi jaksossa 7 esitetään 55 keskustelu ja päätelmät. 56 2. Mallin muotoilu 57 Tarkastelemme kahta väestöryhmää isäntä- ja vektoriväestönä. Ajasta riippuvaiset tilamuuttujat 58 kuvaavat näiden kahden populaation osastoja. Olkoon ajanhetkellä t N h (t) koko isäntäpopulaatio ja N v (t) koko vektoripopulaatio. Tarkastellaan SIR-tyyppistä mallia isäntäpopulaatiolle ja SI-tyyppistä mallia vektoreille. Isäntäpopulaatio jaetaan kolmeen 61 toisistaan erilliseen luokkaan: altis, S h ; tartunnan saanut, I h ; parantunut, R h . Näin ollen isäntäpopulaation 62 koko on kaikkina ajankohtina t seuraava: N h = S h + I h + R h . Vektoripopulaatio koostuu kahdesta luokasta, nimittäin 63 alttiista vektoreista, S v ; ja tartunnan saaneista vektoreista, I v . Tällä jaolla vektoripopulaation koko 64 2 . CC-BY 4.0 Peruslisääntymisluku R 0 on niiden sekundaaristen tartuntojen lukumäärä, joita yksi tartunnan saanut yksilö tuottaisi täysin alttiissa populaatiossa. Systeemin 103 taudista vapaa tasapaino (DFE) on Y 0 = ( Π h µ h , 0, 0, 0, Πv µv , 0). Mallissa (2.1) on kaksi tartunnan saanutta osastoa, I h 104 ja I v . R 0 voidaan johtaa järjestelmän (2.1) Jakobin matriisista, joka on laskettu Y 0:n kohdalla, yhdessä 105 Y 0:n paikallisen asymptoottisen stabiilisuuden oletuksen kanssa, ja se saadaan seuraavasti 105

**Tulos**

Yleisen vektorivälitteisen tautimallin globaali dynamiikka, jossa on kaksi

**Esimerkki 1.450**

Kulldorffin ehdottamia spatiaalisia ja spatio-temporaalisia skannaustilastoja on sovellettu useisiin maantieteellisten tautiklustereiden havaitsemiseen liittyviin ongelmiin. Koska näissä menetelmissä käytetyn skannausikkunan muoto on ympyrän tai ellipsin muotoinen, niillä ei voida löytää epäsäännöllisen muotoisia klustereita, esimerkiksi jokilaaksojen varrella esiintyviä klustereita tai tapauksia, joissa taudin leviäminen liittyy tieverkkoon. Tässä tutkimuksessa ehdotamme joustavampaa geometrista rakennetta, jota voidaan käyttää spatiaalisena tai spatio-temporaalisena skannausikkunana. Skannausikkunan optimointiin käytetään hiukkasparvioptimointia (Particle Swarm Optimization, PSO) tautiklusterien määrittämiseksi. Arvioimme ehdotettua menetelmää useilla alueellisilla ja ajallisilla tietokokonaisuuksilla (rintasyöpäkuolleisuus Koillis-Yhdysvalloissa 1988-1992 ja erityyppiset syövät New Mexicossa 1982 -2007 . Kokeelliset tulokset osoittavat, että esitelty lähestymistapa ylittää ympyränmuotoisen ja elliptisen skannaustilaston tuottamat tulokset tehokkuuden osalta, erityisesti epäsäännöllisen muotoisia klustereita käsiteltäessä.

**Tulos**

Säännöllinen paperi Uusi PSO-optimoitu tila- ja aika-avaruuden skannausstatistiikan geometria tautipesäkkeiden havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.451**

Taustaa: IBV on kotieläiminä pidettävien kanojen koronavirus, joka aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle. IBV:n elinkaaren monimutkaisuuden ja viruksen rakenneproteiinien vähäisen määrän vuoksi tärkeitä virus-isäntä-suhteita on todennäköisesti vielä löytämättä. Tätä tavoitetta varten suoritimme kaksiulotteisen geelielektroforeesifraktioinnin yhdistettynä massaspektrometrisiin tunnistamismenetelmiin puhdistetusta IBV:n hiukkasesta tehdyn kattavan proteomianalyysin suorittamiseksi. Tulokset: Viruksen koodaamien rakenneproteiinien lisäksi havaitsimme puhdistetuissa virioneissa 60 isäntäproteiinia, jotka voidaan ryhmitellä useisiin toiminnallisiin luokkiin, kuten solunsisäiset proteiinit (20 %), molekyylikapernaali (18 %), makromolekyylien biosynteesiproteiinit (17 %), sytoskelettiproteiinit (15 %), signaalinsiirtoproteiinit (15 %), proteiinien hajoaminen (8 %), kromosomiin liittyvät proteiinit (2 %), ribosomiproteiinit (2 %) ja muut toiminnalliset proteiinit (3 %). Mielenkiintoista on, että 21:n kaikista isäntäproteiineista ei ole raportoitu esiintyvän muiden virusperheiden virioneissa, kuten major holviproteiini, TENP-proteiini, ovalbumiini ja scavenger-reseptoriproteiini. Sen jälkeen, kun isäntäproteiinit oli tunnistettu proteomimenetelmillä, 4 proteiinin esiintyminen puhdistetussa IBV-valmisteessa varmistettiin western blotting -menetelmällä ja immunogold-leimausmäärityksellä. Tulokset esittävät IBV:n ensimmäisen vakioproteomisen profiilin, ja ne voivat helpottaa patogeenisten mekanismien ymmärtämistä.

**Tulos**

Open Access TUTKIMUS Puhdistettujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruspartikkelien proteomianalyysi

**Esimerkki 1.452**

Sadat eri lajit kolonisoivat monisoluisia organismeja, mikä tekee niistä "metaorganismeja". Yhä useammat tiedot tukevat mikrobiston merkitystä terveydelle ja sairauksille. Isännän ja mikrobiston vuorovaikutuksen periaatteiden ymmärtäminen molekyylitasolla on tärkeää, koska se voi antaa tietoa infektioiden mekanismeista. Isännän ja mikrobiston välinen vuorovaikutus voi auttaa ratkaisemaan arvoituksellisia kysymyksiä, kuten sen, miten mikro-organismi voi vaikuttaa sekä terveyteen että sairauteen. Integroidut superorganismiverkostot, jotka tarkastelevat isäntää ja mikrobistoa kokonaisuutena, voivat paljastaa niiden koodin ja selventää kenties perustavanlaatuisimman kysymyksen: miten ne muokkaavat immuunivalvontaa. Tässä yhteydessä rakenteelliset HMI-verkot voivat yksilöidä ainutlaatuisella tavalla mahdolliset mikrobivaikuttajat, jotka kohdistuvat erillisiin isäntäsolmukohtiin tai häiritsevät isännän endogeenisia vuorovaikutuksia, sekä sen, miten isännän tai mikrobin proteiinien mutaatiot vaikuttavat vuorovaikutukseen. Lisäksi rakenteelliset HMI-verkot voivat auttaa tunnistamaan isäntäsolujen säätelysolmuja ja -moduuleja, joiden virittäminen mikrobien toimesta edistää poikkeavaa toimintaa. Yhdessä nämä tiedot voivat hahmottaa patogeeniset mekanismit ja siten auttaa maksimoimaan hyödylliset terapiat. Tähän mennessä kokeellisten tekniikoiden haasteet rajoittavat HMI:iden laajamittaista karakterisointia. Tässä tuomme esiin lapsenkengissä olevan alueen, jonka uskomme yhä enemmän sitouttavan laskennallisen yhteisön: vuorovaikutusten ennustaminen eri valtakuntien välillä ja niiden kartoittaminen isännän soluverkoissa, jotta voidaan selvittää, miten kommenssiaaliset ja patogeeniset mikrobit muokkaavat isännän signaalinvälitystä ja laajalti lajien välisiä seurauksia.

**Tulos**

Rakenteelliset isännän ja mikrobiston vuorovaikutusverkostot

**Esimerkki 1.453**

Tutkia lievän H1N1-influenssatartunnan pitkäaikaisvaikutuksia potilaskohortin keuhkojen toimintaan. Tähän tutkimukseen otettiin takautuvasti mukaan 48 potilasta, joilla kaikilla oli diagnosoitu influenssa A -viruksen alatyyppi H1N1 vuonna 2009. Jokaista tutkimukseen osallistunutta potilasta seurattiin 11-13 kuukauden ajan tavanomaisella keuhkojen toimintakokeella. Tutkimukseen sisältyi hengitystieinfektion oireiden (yskä, yskä, yskiminen) ja elintoimintojen seuranta. Oireiden ja elintoimintojen pitkän aikavälin muutokset korreloitiin ja niitä verrattiin alkuperäisen H1N1-influenssatartunnan vakavuuteen.

**Tulos**

Lievän influenssa A -viruksen alatyypin H1N1 tartunnan saaneiden potilaiden keuhkojen toiminta ja kliiniset oireet: yhden vuoden seuranta.

**Esimerkki 1.454**

Olemme ratkaisseet SARS-viruksen genomin stem-loop II -motiivin (s2m) RNA-elementin kolmiulotteisen kiderakenteen 2,7 Å:n tarkkuudella. SARS-viruksella ja siihen liittyvillä koronaviruksilla ja astroviruksilla on kaikilla RNA-genominsa 39 päässä s2m-motiivi, jonka patogeeninen merkitys on pääteltävissä sen tiukasta sekvenssikonservaatiosta muuten nopeasti muuntuvassa RNA-genomissa. Huomaamme, että tämä äärimmäinen säilyvyys selittyy selvästi vaatimuksella muodostaa erittäin strukturoitunut RNA, jonka ainutlaatuiseen tertiäärirakenteeseen kuuluu terävä 908 kierteisen akselin mutka ja useita uusia pidemmän kantaman tertiäärisiä vuorovaikutuksia. Tertiääriset emäsvuorovaikutukset luovat pääkierukka-akselia vastaan kohtisuoraan kulkevan tunnelin, jonka sisäpuoli on negatiivisesti varautunut ja joka sitoo kaksi magnesiumionia. Nämä epätavalliset piirteet muodostavat todennäköisesti vuorovaikutuspintoja konservoituneiden isäntäsolun komponenttien tai muiden viruksen toiminnalle välttämättömien reaktiivisten paikkojen kanssa. Perustuen sen säilymiseen viruspatogeenien genomeissa ja sen puuttumiseen ihmisen genomista ehdotamme, että nämä s2m RNA-elementin epätavalliset rakenteelliset piirteet ovat houkuttelevia kohteita virusten vastaisten terapeuttisten aineiden suunnittelussa. Rakenteellisessa genomikassa on pyritty päättelemään proteiinien toimintaa kolmiulotteisen homologian perusteella. Tässä olemme laajentaneet tätä lähestymistapaa RNA:han ehdottamalla mahdollisia toimintoja tiukasti konservoituneelle joukolle RNA:n tertiäärirakenteellisia vuorovaikutuksia, joita esiintyy itse SARSin RNA-genomissa. Tertiäärirakenteellisten vertailujen perusteella ehdotamme, että s2m-RNA sitoo yhtä tai useampaa proteiinia, jolla on oligomeerin sitomisen kaltainen taitos, ja ehdotamme mahdollista mekanismia, jonka avulla SARS-viruksen RNA voi kaapata isännän proteiinisynteesin, ja molemmat perustuvat havaittuun ribosomaalisen RNA:n taiton makromolekyylimimikriin. Viittaus: Robertson MP, Igel H, Baertsch R, Haussler D, Ares M, et al. (2004) The structure of a rigorously conserved RNA element within the SARS virus genome. PLoS Biol 3(1): e5. PLoS Biology | www.plosbiology.org Tammikuu 2005 | Volume 3 | Issue 1 | e5 0086 Avoin pääsy, vapaasti saatavilla verkossa PL o S BIOLOGIA PLoS Biology | www.plosbiology.org Tammikuu 2005 | Volume 3 | Issue 1 | e5 0087 Crystal Structure of SARS s2m RNA PLoS Biology | www.plosbiology.org

**Tulos**

SARS-viruksen genomin tiukasti konservoituneen RNA-elementin rakenne.

**Esimerkki 1.455**

Bakteerien kaksiosainen transferriinireseptori on raudanhankintajärjestelmä, jota useat keskeiset ihmis- ja eläinpatogeenit tarvitsevat selviytyäkseen. Se koostuu TonB-riippuvaisesta 13 siirtäjästä Transferriiniä sitova proteiini A (TbpA) ja pintalipoproteiinista Transferriiniä sitova 14 proteiini B (TbpB). Kummallista kyllä, Tbpb:tä esiintyy vain isäntäspesifisissä patogeeneissä, ja ne ovat itse isäntäkohtaisia, mikä tarkoittaa, että ne sitoutuvat isäntälajinsa transferriiniin mutta eivät muiden eläinlajien transferriiniin. Vaikka tämä ilmiö on todettu jo kauan sitten, ei tiedetä, mitkä evoluutioprosessin vaiheet johtivat tähän hienoon sopeutumiseen isäntään tai mitkä vaiheet voisivat muuttaa sitä. 18 Se on kuitenkin vain yksi niistä. Pyrimme saamaan käsityksen näistä prosesseista tutkimalla 19 Tbp-spesifisyyttä Histophilus somni -bakteerissa, joka on merkittävä nautojen patogeeni. Aiempi tutkimus osoitti, että H. somni -bakteerin kokonaiset 20 solut sitovat spesifisesti naudan transferriiniä, mutta eivät lampaan ja vuohen transferriiniä, 21 kahden nautaeläimen, joiden transferriinit ovat 93-prosenttisesti samanlaisia aminohapposekvenssin suhteen kuin naudan transferriini. 22 Yllätykseksemme havaitsimme, että H. somni voi käyttää lampaan ja vuohen transferriinejä raudanlähteinä 23 kasvussa ja että HsTbpB:llä, mutta ei HsTbpA:lla, on havaittava affiniteetti lampaan ja vuohen 24 transferriineihin. Lisäksi kolmas transferriinia sitova proteiini, HsTbpA2, osoitti myös affiniteettia 25 lampaan ja vuohen transferriineihin. Tuloksemme osoittavat, että H. somni TbpB ja TbpA2 laajentavat H. somni -organismin 26 isäntätransferriinin tunnistusaluetta. 27

**Tulos**

Transferriiniä sitova proteiini B ja transferriiniä sitova proteiini A 2 laajentavat Histophilus somni 2 3 juokseva otsikko: TbpB ja TbpA2 laajentavat spesifisyyttä.

**Esimerkki 1.456**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin numeerisesti ihmiskehon lämpövaikutusta yskäpisaroiden ajasta riippuvaan hajontaan haihtumisprosessin avulla. Ihmiskehon lämpövirtausta jäljiteltiin käyttämällä 3D-lämpönukkea, jolla oli todelliset kehon ominaisuudet, ja samalla käytettiin hiljattain kehitettyä monikomponenttista Eulerin-Lagrangen lähestymistapaa käsittelemään inhomogeenisten lämpötila- ja kosteuskenttien vaikutuksia pisaran haihtumiseen. Vertailemalla tuloksia ilman ihmisen ruumiinlämpöä ja ruumiinlämmön kanssa tulokset osoittivat, että ihmisen ruumiinlämmöllä on voimakas vaikutus pisaroiden massaosuuteen ja paikalliseen ilman nopeusjakaumaan. Inspiroituvat pisarat saattoivat haihtumalla muuttua hengitettäviksi pisaroiksi, vaikka ruumiinlämpö ei vaikuttanut merkittävästi haihtumisnopeuteen. Ihmiskehon lämpövaikutus paljasti sen olennaisen vaikutuksen ajasta riippuvaan pisaroiden leviämiseen. Vetovoiman aiheuttaman lämpövirtauksen vuoksi sekä pienten pisaroiden (≤20 μm) pystysuora nopeus että siirtymä muuttuivat täysin päinvastaisiksi laskevasta nousevaksi, kun taas suurten pisaroiden (≥50 μm) laskeutumisaika viivästyi merkittävästi. Kun haihtumisen aiheuttama pisarakoko pienenee ja ihmisen lämpövaikutuksen hengitysvyöhykkeelle nostamat pisarat vähenevät, yskäpisaroiden hengitettävyys ja infektioriski olisivat paljon suuremmat todellisissa sisätiloissa.

**Tulos**

Ihmiskehon lämpövaikutus yskäpisaroiden haihtumiseen ja hajoamiseen suljetussa tilassa.

**Esimerkki 1.457**

Lukuisat prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet virusperäisten geeninsiirtovektoreiden tehokkuuden, ja viimeaikaiset kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet lupaavia tuloksia. Siirtogeenin ilmentymisen tiukka valvonta on kuitenkin todennäköisesti tarpeen terapeuttisia sovelluksia varten ja joissakin tapauksissa turvallisuussyistä. Tätä tarkoitusta varten on kehitetty useita ligandiriippuvaisia transkription säätelyjärjestelmiä. Näistä tetrasykliinisäätelyjärjestelmä on ylivoimaisesti käytetyin ja pisimmällä geeniterapiakokeissa. Tässä katsauksessa keskitytään tähän järjestelmään ja kuvataan viimeisimmät edistysaskeleet siirtogeenien ilmentymisen säätelyssä eri elimissä, kuten lihaksissa, verkkokalvolla ja aivoissa. Koska transaktivaattorille havaittiin immuunivasteen kehittyminen kädellisten lihaksessa tapahtuneen geeninsiirron jälkeen, keskitytään tetrasykliini-indusoituvan promoottorin siirtogeenituotteiden immuunivasteeseen.

**Tulos**

In vivo -geenien säätely tetrasykliinisäädettävien järjestelmien avulla ☆

**Esimerkki 1.458**

Denguetaudin puhkeamisen aikana akuutti diagnoosi potilaan tarvitsemassa vaiheessa, jota seuraa asianmukainen tukihoito, vähentää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Tarvittavan diagnoosin helpottamiseksi kehitimme ja optimoimme käänteistranskriptiosilmukalla välitetyn isotermisen amplifikaatiomäärityksen (RT-LAMP), jolla voidaan havaita kaikki neljä dengueviruksen (DENV) serotyyppiä. Käytimme vaimenninta epäspesifisen monistumisen vähentämiseksi. Määritys ei vaadi kalliita termosyklerejä, vaan reaktio pidetään 63 °C:ssa yksinkertaisella vesihauteella. Tulokset voidaan visualisoida UV-fluoresenssilla, käsikäyttöisillä lukulaitteilla tai lateraalivirtauksen immunokromatografisilla testeillä. Raportoimme, että herkkyys on 86,3 % (95 %:n luottamusväli [CI], 72,7-94,8 %) ja spesifisyys 93,0 % (95 %:n CI, 83,0-98,1 %) käyttäen kliinisten näytteiden paneelia, joka on karakterisoitu DENV:n kvantitatiivisella käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Tämä pan-serotyyppinen DENV RT-LAMP voidaan mukauttaa kenttäkäyttöön soveltuvaan muotoon, jossa se voi tarjota toimivan diagnoosin lähellä potilaan tarvitsemaa paikkaa.

**Tulos**

Panserotyyppisen käänteisen transkription silmukkavälitteisen isotermisen amplifikaatiomäärityksen kehittäminen dengueviruksen osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.459**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan kotimaisten halpalentoyhtiöiden vaikutusta alueelliseen matkailuun ja ilmailualaan. Erityisesti siinä selvitetään LCC-yhtiöiden ja täyden palvelun lentoyhtiöiden (FSC-yhtiöiden) välisen kilpailun muuttuvaa dynamiikkaa. Lotka-Volterran (LV) mallia, jossa käytetään hiljattain ehdotettua liikkuvan ikkunan käsitettä, käytetään arvioitaessa LCC:iden vaikutusta Etelä-Korean ja lentoyhtiöiden toimialaan. Analyysin tulokset osoittavat, että LCC- ja FSC-yhtiöiden välinen kilpailudynamiikka ei ole staattista, vaan se on kehittynyt ajan myötä. Tutkimuksessa ehdotetaan tehokasta ja toimivaa muutosanalyysia ja mahdollistetaan strateginen suunnittelu ilmailualalla.

**Tulos**

Kehittyvä kilpailu halpalentoyhtiöiden ja täyden palvelun lentoyhtiöiden välillä: Etelä-Korean tapaus

**Esimerkki 1.460**

1. Tartuntatautien dynamiikan ennustaminen on tauti-ekologian keskeinen haaste. Mallit, joilla voidaan 36 arvioida, mitkä yksilöt ovat suurimmassa vaarassa altistua taudinaiheuttajalle, eivät ainoastaan 37 tarjoa arvokasta tietoa taudin leviämisestä ja dynamiikasta, vaan ne voivat myös ohjata 38 hallintatoimia. Tällaisten mallien rakentaminen luonnonvaraisten eläinpopulaatioiden 39 osalta on kuitenkin erityisen haastavaa; usein vain osajoukosta 40 yksilöitä on saatavilla serologista tietoa ja muuttujien väliset epälineaariset suhteet ovat yleisiä. 41 42 2. Tässä hyödynnämme tilastollisen koneoppimisen viimeisintä kehitystä rakentaaksemme 43 patogeeniriskimalleja, jotka automaattisesti sisällyttävät monimutkaisia epälineaarisia suhteita 44 minimaalisilla tilastollisilla oletuksilla ekologisista tiedoista, joissa on puuttuvia arvoja. Lähestymistavassamme 45 vertaillaan useita koneoppimisalgoritmeja yhtenäisessä ympäristössä 46 parhaan ennustuskyvyn omaavan mallin löytämiseksi ja käytetään peliteoriaa 47 tulosten parempaan tulkintaan. Sovellamme tätä kehystä kahteen tärkeimpään patogeeniin, jotka tarttuvat afrikkalaisiin leijoniin: koiran penikkatautivirukseen (CDV) ja kissan parvovirukseen. 49 50 3. Mallinnusmenetelmämme paransi ennustuskykyä verrattuna 51 perinteisempiin lähestymistapoihin ja antoi uusia tietoja tautiriskeistä luonnonvaraisessa populaatiossa. Pystyimme 52 kuvaamaan ja visualisoimaan tehokkaasti voimakkaita epälineaarisia malleja sekä mallintamaan muuttujien välisiä monimutkaisia vuorovaikutuksia CDV:n ja kissan 54 parvoviruksen aiheuttaman altistumisriskin muodostumisessa. Havaitsimme esimerkiksi, että leijonat altistuvat CDV:lle todennäköisemmin nuorena, mutta vain vähäsateisina vuosina. 56 57 . CC-BY-NC-ND 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/569012 doi: bioRxiv preprint 3 4. Kun se yhdistettiin tietojen kalibrointimenetelmäämme, kehyksemme auttoi meitä vastaamaan 58 patogeenialtistumisen riskiä koskeviin kysymyksiin, joita on vaikea käsitellä aiemmilla 59 menetelmillä. Kehyksellämme ei ole ainoastaan potentiaalia auttaa ennustamaan tautiriskiä 60 eläinpopulaatioissa, vaan sen avulla voidaan myös rakentaa vankkoja ennustemalleja, jotka soveltuvat 61 muihin ekologisiin sovelluksiin, kuten lajien levinneisyyden tai monimuotoisuusmallien mallintamiseen.

**Tulos**

Miten altistumistiedoista saadaan enemmän irti? Integroitu kone Tekijä Osallistuminen Aineisto Saatavuusilmoitus Juokseva nimi Koneoppiminen ja patogeenien altistumisriski

**Esimerkki 1.461**

Rakennettiin rekombinanttibaculovirus, joka sisältää Newcastlen tautiviruksen (NDV) hemagglutiininneuraminidaasia (HN) koodaavaa cDNA:ta. Spodqteru frugiperda -solut, jotka infektoitiin tällä rekombinanttiviruksella, tuottivat suuren määrän HN-glykoproteiinia, joka oli kooltaan samanlainen kuin aito HN. Rekombinantti-HN-glykoproteiini paikallistui tartunnan saaneiden solujen pinnalle ja säilytti hemadsorptio- ja neuraminidaasiaktiivisuutensa. Rekombinanttisen HN-glykoproteiinin antigeeniset ominaisuudet näyttivät olevan hieman erilaiset kuin autenttisen glykoproteiinin, mikä ilmenee reaktiivisuudesta monoklonaalisten vasta-aineiden paneelin kanssa, jotka ovat spesifisiä viruksen infektiivisyyden neutraloinnista vastaaville antigeenisille alueille. Kanat, jotka oli inokuloitu rekombinanttiviruksella infektoiduilla soluilla, kehittivät hemagglutinaation esto- ja virusneutralisaatiovasta-aineita, ja ne olivat täysin suojattuja NDV-haasteelta. Kirjeenvaihto M. Niikura,

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen hemagglutiniini-neuraminidaasi-glykoproteiinin karakterisointi, joka on ilmaistu rekombinanttibaculoviruksella

**Esimerkki 1.462**

Amfotrooppisen hiirileukemiaviruksen (A-MLV) tärkein pääsyreitti NIH 3T3 -fibroblasteihin on kaveolista riippuvainen endosytoosi. Infektion aikana voidaan kuitenkin havaita vain vähän viruspartikkeleita solunsisäisesti. Analysoimalla A-MLV-infektioprosessin dynamiikkaa käyttämällä sisäistä kokonaisheijastusta hyödyntävää fluoresenssimikroskopiaa osoitamme, että suurin osa viruksista on solunulkoisia ja sidottu fibronektiinimatriisiin. Lisäksi sitoutuneen viruksen ja fibronektiinin määrät korreloivat keskenään. Konfokaalimikroskopiaa käyttäen havaittiin NIH 3T3 -soluissa solunsisäisesti fibronektiiniin III1C-fibronektiinifragmentilla tai anti-fibronektiinivasta-aineella kohdennettuja nanohiukkasia; konjugoimattomat nanohiukkaset eivät sitoutuneet soluihin eivätkä olleet havaittavissa solunsisäisesti. Lisäksi A-MLV kolokalisoitui solunsisäisesti fibronektiiniin kohdistettujen nanohiukkasten kanssa, mikä viittaa siihen, että ne otettiin käyttöön samaa solureittiä pitkin. Sekä A-MLV:n pääsy että fibronektiinin liikevaihto riippuvat kaveolaarisesta endosytoosista, ja havaitsimme, että viruksen sitoutumisen estäminen solunulkoiseen NIH 3T3:n fibronektiinimatriisiin vähensi A-MLV-infektiota dramaattisesti, mikä todellakin osoittaa fibronektiinin aktiivisen roolin infektiossa. Ehdotamme, että sitoutuminen solun fibronektiinimatriisiin tarjoaa uuden mekanismin, jolla virukset voivat päästä soluihin.

**Tulos**

Matriisin fibronektiini sitoo gammaretrovirusta ja avustaa sen pääsyä: ᰔ † Downloaded from

**Esimerkki 1.463**

Monissa maissa rokotteita käytetään suu- ja sorkkataudin (FMD) ehkäisyyn. Koska suu- ja sorkkatautia vastaan ei kuitenkaan ole suojaa heti rokotuksen jälkeen, tutkitaan ja kehitetään viruslääkkeitä suojan aikaansaamiseksi, kunnes immunologinen pätevyys on saavutettu. Tässä tutkimuksessa testattiin, onko tunnetuilla kemikaaleilla, joita käytetään RNA-virusten käsittelyaineina, estäviä vaikutuksia suu- ja sorkkatautiviruksiin (FMDV), ja osoitettiin, että ribaviriinillä oli viruksenvastaisia vaikutuksia suu- ja sorkkatautivirusta vastaan in vitro/in vivo. Lisäksi havaittiin, että antiviraalisten aineiden antaminen suun kautta ja täydentävä hoito rokotteiden kanssa tehostivat synergisesti antiviraalista vaikutusta ja säilyttivät koe-eläinten eloonjäämisasteen ja ruumiinpainon. Antiviraaliset aineet, jotka oli sekoitettu adjuvanttiaineeseen, injektoitiin lihakseen yhdessä rokotteiden kanssa, mikä esti viruksen lisääntymisen injektion jälkeen ja todisti, että oli mahdollista saada aikaan varhainen suoja virusinfektiota vastaan ennen kuin immuniteetti saavutettiin rokotteen avulla. Viruslääkkeillä ja rokotteilla hoidetuilla sioilla ei ollut kliinisiä oireita, ja viruksen erittyminen oli vähäistä. Näiden tulosten perusteella on odotettavissa, että tämä yhdistetty lähestymistapa voisi olla terapeuttinen ja ennaltaehkäisevä hoitomuoto varhaisen suojan antamiseksi suu- ja sorkkatautia vastaan.

**Tulos**

Ribaviriinin ja rokotteen synergistinen vaikutus suu- ja sorkkataudin varhaisessa tartuntavaiheessa suojaavaan vaikutukseen

**Esimerkki 1.464**

Motivaatio: Proteiini-proteiini-interaktioiden sekvenssin, rakenteen, sitoutumisenergian, sitoutumiskinetiikan ja sitoutumisen termodynamiikan välisen suhteen ymmärtäminen on ratkaisevan tärkeää, kun halutaan ymmärtää solujen signalointia, molekyylikompleksien kokoamista ja säätelyä, mekanismeja, joiden kautta mutaatiot johtavat sairauksiin, ja proteiinien suunnittelua. Tulokset: Esittelemme SKEMPI 2.0:n, joka on merkittävä päivitys tietokantaan, joka koskee rakenteellisesti selvitettyjen proteiini-proteiini-interaktioiden mutaatioiden aiheuttamia sitoutumisen vapaan energian muutoksia. Tämä versio sisältää nyt manuaalisesti kuratoitua sitoutumistietoa 7085 mutaatiolle, mikä on 133 % enemmän, mukaan lukien 1844 mutaation kinetiikan muutokset, 443 mutaation entalpian ja entropian muutokset sekä 440 mutaatiota, jotka poistavat havaittavan sitoutumisen.

**Tulos**

Rakenteellinen bioinformatiikka SKEMPI 2.0: päivitetty vertailuanalyysi proteiinien ja proteiinien välisen sitoutumisen energian, kinetiikan ja termodynamiikan muutoksista mutaation seurauksena.

**Esimerkki 1.465**

Arterivirusten (järjestys Nidovirales) subgenomiset (sg) mRNA:t muodostavat 5- ja 3-koterminaalisen pesäkkeen viruksen genomin kanssa. Niiden 5 yhteinen johtajasekvenssi on peräisin genomin 5-proksimaaliselta alueelta. SG RNA:n johtaja ja "runko"-segmenttien fuusio sisältää epäjatkuvan transkriptiovaiheen. Oletettavasti miinusjuostesynteesin aikana syntyvä RNA-juoste siirtyy genomipatternin yhdestä kohdasta toiseen, ja tätä prosessia ohjaavat konservoidut transkriptiota säätelevät sekvenssit (TRS) näissä templaattikohdissa. Subgenomisia RNA-lajeja tuotetaan erilaisissa mutta pysyvissä moolisuhteissa, ja pienimmät RNA:t ovat yleensä runsaimpia. Tekijöitä, joiden ajatellaan vaikuttavan sg RNA:n synteesiin, ovat sg RNA-lajien väliset kokoerot, runko-TRS:ien väliset erot sekvenssikontekstissa ja eri runko-TRS:issä tapahtuvien säikeensiirtoreaktioiden keskinäinen vaikutus (tai kilpailu). Käyttämällä hevoseläinten arteriittiviruksen infektiivistä cDNA-kloonia tutkimme, miten kehon TRS:n aktiivisuus vaikutti sg RNA:n synteesiin viereisistä kehon TRS:istä. Flanking-sekvenssit vakioitiin lisäämällä useita kopioita RNA7-rungon TRS-kasettia. Havaittiin täydellinen sg RNA:n runsauden gradientti, joka suosi asteittain pienempiä RNA-lajeja. Rungon TRS:n toiminnan häiritsemisellä mutageneesillä ei ollut merkittävää vaikutusta muiden TRS:ien aktiivisuuteen. Rungon TRS:ää sisältävien alueiden poistaminen lisäsi kuitenkin ylävirran TRS:n tuottamien sg-RNA:iden synteesiä mutta ei alavirran TRS:n tuottamien sg-RNA:iden synteesiä. Tämän tutkimuksen tulokset tukevat huomattavasti ehdotettua miinusjuoste-RNA-synteesin epäjatkuvaa pidentymistä ratkaisevana vaiheena sg-RNA-synteesissä.

**Tulos**

Arteriviruksen subgenomisten mRNA:iden suhteellisen runsauden säätely

**Esimerkki 1.466**

Taustaa: Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin itsemääräämisteorian (SDT) ja suunnitellun käyttäytymisen teorian (TPB) yhdistävän teoreettisen viitekehyksen tehokkuutta selitettäessä kasvosuojusten käyttöä kausi-influenssan ehkäisemiseksi hongkongilaisten ikääntyneiden aikuisten keskuudessa. Menetelmät: Tiedot kerättiin kahtena ajankohtana talvella Hongkongissa, jolloin influenssa on yleisintä. Ajankohtana 1 iäkkäät aikuiset (N = 141) täyttivät itseraportointimittaukset SDT- (koettu autonomiatuki seniorikeskuksen henkilökunnalta, autonominen motivaatio influenssan ehkäisyyn) ja TPB-konstruktioista (asenne, subjektiivinen normi, koettu käyttäytymisen kontrolli ja aikomus influenssan ehkäisyyn) infektioiden ehkäisemiseksi käytettävien kasvonaamioiden osalta. Kaksi viikkoa myöhemmin, ajankohtana 2, kirjattiin ylös osallistujien hyväksyntä kasvonaamion käyttämiselle influenssan ehkäisemiseksi influenssan kaltaisia oireita sairastavan kokeilijan läsnä ollessa. Tulokset: Polkuanalyysissä havaittiin, että seniorikeskuksen henkilökunnan koettu autonomian tuki oli positiivisesti ja merkitsevästi yhteydessä autonomiseen motivaatioon kasvosuojuksen käyttöön, joka puolestaan oli positiivisesti yhteydessä aikomuksiin käyttää kasvosuojusta asenteen, subjektiivisen normin ja koetun käyttäytymisen kontrollin välityksellä. Aikomuksen vaikutus kasvosuojusten käyttöön ei kuitenkaan ollut merkitsevä. Päätelmät: Tulokset tukevat yleisesti ottaen ehdotettua viitekehystä ja aiempien tutkimusten tuloksia aikomuksen osalta, mutta aikomuksen ja käyttäytymisen välinen suhde, joka ei ollut merkitsevä, saattaa olla peruste tuleville tutkimuksille, joissa selvitetään syitä siihen, miksi iäkkäät aikuiset eivät käytä kasvosuojuksia kausi-influenssan ehkäisemiseksi, vaikka heillä on myönteinen aikomus käyttää niitä.

**Tulos**

Prosessi, jolla koettu autonomian tuki ennustaa motivaatiota, aikomusta ja käyttäytymistä kausi-influenssan ennaltaehkäisyssä Hongkongin iäkkäillä aikuisilla.

**Esimerkki 1.467**

Dendriittiset solut (DC) yhdistävät synnynnäisen immuunijärjestelmän ympäristön havaitsemisen ja adaptiivisen immuunivasteen käynnistämisen. DC-soluja pidetäänkin tärkeimpänä kohteena immunomoduloivien yhdisteiden kehittämisessä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin niklosamidin, elintarvike- ja lääkeviraston hyväksymän antihelmintti-lääkkeen, vaikutusta lipopolysakkaridilla (LPS) stimuloitujen hiirten luuytimestä peräisin olevien DC:iden aktivoitumiseen. Kokeelliset tuloksemme osoittavat, että niklosamidi vähensi LPS-aktivoitujen DC:iden pro-inflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien ilmentymistä. Lisäksi niklosamidi vaikutti myös MHC- ja kostimulatoristen molekyylien ilmentymiseen ja vaikutti solujen kykyyn ottaa vastaan antigeenejä. Näin ollen syngeenisistä OVA-spesifisistä T-soluista ja DC-soluista koostuvissa sekasoluviljelmissä niklosamidilla käsitellyt DC-solut osoittivat heikentynyttä kykyä stimuloida T-solujen proliferaatiota ja IFN-c-tuotantoa. Lisäksi niklosamidin laskimonsisäinen injektio heikensi hiirten kosketusyliherkkyyttä (CHS) 2,4-dinitro-1-fluoribentseenillä herkistämisen aikana. MAPK-ERK:n, JNK:n ja NF-jB:n LPS:n aiheuttaman aktivaation estäminen voi osaltaan vaikuttaa niklosamidin DC-aktivaatiota estävään vaikutukseen. Tuloksemme viittaavat siihen, että niklosamidi voi manipuloida DC:n toimintaa. Nämä tulokset tarjoavat uutta tietoa niklosamidin immunofarmakologisesta roolista ja viittaavat siihen, että se voi olla hyödyllinen kroonisten tulehdussairauksien tai DC-välitteisten autoimmuunisairauksien hoidossa.

**Tulos**

Antihelminttilääke niklosamidi moduloi dendriittisten solujen aktivoitumista ja toimintaa.

**Esimerkki 1.468**

Pahanlaatuisia kasvaimia sairastavilla tai hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) saaneilla lapsilla on kohonnut riski saada hoitoon liittyviä infektioita, koska heillä on diagnoosi ja koska he saavat hoitoonsa kuuluvia immunosuppressiivisia lääkkeitä. Lisäksi tiheät käynnit terveydenhuollon tiloissa lisäävät riskiä altistua resistenteille organismeille. Vaikka kaikille sairaalahoidossa oleville lapsille suositeltujen infektioiden torjunta- ja ehkäisytoimenpiteiden noudattaminen on välttämätöntä, tässä erityispopulaatiossa tarvitaan lisätoimia, joilla vähennetään HAI-infektioihin liittyvää sairastumisriskiä. Lasten hematologian/onkologian (PHO) ja HSCT-potilaiden lisääntyneeseen infektioalttiuteen vaikuttavat monet tekijät, joista merkittävimpiä ovat ihon ja limakalvojen (suun, ruoansulatuskanavan jne.) esteiden häiriöt, mikrobien siirtyminen ruoansulatuskanavasta toiseen, soluvälitteisen immuniteetin puutteet sekä fagosyyttien riittämätön määrä ja riittämätön toiminta. Infektioiden torjunnan ja ennaltaehkäisyn tavoitteet tässä väestössä perustuvat pahanlaatuiseen sairauteen ja siihen liittyviin hoitoihin (esim. kemoterapia) liittyvien riskien vähentämiseen,

**Tulos**

6 Infektioiden ehkäisy lasten onkologiapotilailla ja hematopoieettisen kantasolusiirron saaneilla infektioiden ehkäisy lasten onkologiapotilailla ja hematopoieettisen kantasolusiirron saaneilla potilailla

**Esimerkki 1.469**

TAUSTAA: Akuutit hengitystieinfektiot ovat yksi yleisimmistä lastentaudeista. Hengitystievirusten ja epätyypillisten bakteeriperäisten hengitystiepatogeenien yhteisinfektiot ovat yleisiä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää hengitystiepatogeenien, kuten virusten, bakteerien ja epätyypillisten bakteerien, yhteisinfektioiden esiintyvyys otoksessa egyptiläisiä lapsia, joilla oli akuutin hengitystieinfektion oireita. Tämä yhden vuoden prospektiivinen kohorttitutkimus, joka toteutettiin Abo El Rishin lastensairaalassa, Kairon yliopistossa vuoden ajan, kattoi lapset, joilla oli akuutin hengitystieinfektion oireita. Tutkimukseen osallistuneilta lapsilta otettiin nenänielunäytteet tai nielunäytteet, ja ne käsiteltiin sitten virusperäisten, bakteeriperäisten ja epätyypillisten bakteeriperäisten aiheuttajien havaitsemiseksi viljelyllä), retrotranskriptiopolymeraasilla, Monoplex-polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja multiplex-PCR:llä. TULOKSET: Virusperäisiä aiheuttajia havaittiin 20 tapauksessa (20,8 %), kun taas 76 potilaalla (79,2 %) ei ollut varmaa virusperäistä etiologiaa. Runsaimmin esiintyvä virus oli rinovirus 36:ssa (27,3 %), jonka jälkeen 21 (15,9 %) oli positiivinen RSV:lle, 12 (9,1 %) HMPV:lle, 6 (4,5 %) adenovirukselle ja 3 (2,3 %) influenssa B:lle. Epätyypillisistä bakteeriperäisistä syistä mykoplasmat olivat positiivisia 9:ssä (6,8 %) tapauksessa, ja yksi tapaus oli positiivinen bordetella parapertussikselle. Virus- ja epätyypilliset bakteerit Co-infektio todettiin 14 (10,6 %) tapauksessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että bakteerien tai epätyypillisten bakteerien yhteisinfektio akuuttia hengitystieinfektiota sairastavilla lapsilla on yleistä, ja tämä yhteisinfektio voi aiheuttaa vakavan sairauden. Multiplex-käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiosta pitäisi tulla tärkeä väline epidemiologisissa tutkimuksissa, ja se voi täyttää kliinisen oireilun ja lopullisen diagnoosin välisen aukon.

**Tulos**

Hengitystievirusten ja epätyypillisten bakteerien yhteisinfektio lapsilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio.

**Esimerkki 1.470**

Koska vuoden 2019 uusi koronavirustauti, josta ilmoitettiin ensimmäisen kerran Kiinan Wuhanissa, levisi nopeasti koko maahan ja sen ulkopuolelle, ja se on nyt julistettu maailmanlaajuiseksi kansanterveydelliseksi hätätilanteeksi, koska se pystyy tarttumaan ihmisestä toiseen. Viruksen leviämismallin ja leviämisen torjuntatoimenpiteiden tehokkuuden ymmärtäminen on ratkaisevan tärkeää taudin alueellisen ja maailmanlaajuisen torjunnan varmistamiseksi. Tässä ehdotamme yksinkertaista mallia, joka perustuu eksponentiaaliseen tartunnan kasvuun, mutta jossa on ajallisesti muuttuva, suurelta osin vaimentava tartuntanopeus. Malli sopii erinomaisesti 102 maasta ja alueelta, jotka ovat ilmoittaneet tapauksista yli kuuden päivän ajan, saatuihin tietoihin, ja se on mielestämme kuvannut pitkälti COVID-19-epidemian leviämismalleja erilaisilla interventio- ja valvontatoimenpiteillä. Havaitsimme, että vaimenemisnopeus, joka on määritelty tartuntanopeuden eksponentiaalisen laskun nopeudeksi, vaihteli maailmanlaajuisesti välillä -0,125-0,513 d -1 (negatiivinen vaimenemisnopeus merkitsee leviämisen kiihtymistä). Vaimennusasteen havaittiin vaikuttavan suuresti arvioituun huippuaikaan (jolloin leviäminen on nopeinta) ja tartuntojen lopulliseen määrään. Onnistuneet valvontatoimenpiteet, kuten Kiinassa ja Etelä-Koreassa toteutetut toimenpiteet, ovat johtaneet viruksen leviämisen eksponentiaaliseen vaimenemiseen (tämä kävi ilmi myös vuonna 2003 puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aikana). Vaimennusnopeutta voidaan näin ollen käyttää indikaattorina toteutettujen torjuntatoimenpiteiden tehokkuudesta. Mallimme mukaan COVID-19-epidemia kiihtyy tällä hetkellä maailmanlaajuisesti, erityisen nopeasti tietyissä maissa (esim. Yhdysvalloissa ja Australiassa), joissa eksponentiaalinen vaimennus ei ole vielä alkanut. Maailman terveysjärjestön (WHO) viestin mukaisesti kehotamme näin ollen kaikkia maita ryhtymään aktiivisiin toimiin tämän maailmanlaajuisen pandemian hillitsemiseksi. Pienet lisäykset vaimenemisnopeudessa, jotka johtuvat lisätoimenpiteistä, erityisesti maissa, joissa COVID-19:n leviämisen eksponentiaalinen vaimeneminen on heikkoa tai sitä ei ole lainkaan, voivat johtaa radikaalisti myönteisempään lopputulokseen pandemian hillitsemisessä.

**Tulos**

Eksponentiaalinen vaimennus: Avain COVID-19:n onnistuneeseen eristämiseen.

**Esimerkki 1.471**

Määritimme interferoni-␥ (IFN-␥) cDNA-sekvenssin kolmesta sianrodusta, Duroc-, Landrance/Duroc-hybridi- ja Landrance-roduista. Sian IFN-␥:n (PoIFN-␥) viisi yksittäistä nukleotidipolymorfismia (SNP) tunnistettiin koodaavan sekvenssin kohdista 269 (A/G), 376 (C/T), 426 (T/C) ja 465 (T/C) Landrance/Duroc-hybridissä ja kohdasta 251 (A/G) Landrance-rodussa. Näistä A269G- ja A251G-polymorfismit johtivat Q67R- ja K61R-korvauksiin kypsässä proteiinissa. Duroc-rodun (PoIFN-␥-W) ja Landrance/Duroc-hybridin (PoIFN-␥-M) PoIFN-␥-cDNA:t, jotka vastaavasti koodasivat Q67:ää ja R67:ää, vietiin prokaryoottiseen pET32-ekspressiovektoriin, jotta saatiin ekspressoitua rekombinantti-PoIFN-␥-W- (rPoIFN-␥-W) ja -M-proteiinimuunnoksia Escherichia coli -bakteerissa. Molempien proteiinivarianttien identiteetti vahvistettiin lisäksi matriisiavusteisella laserdesorptio-/ionisaatio-aikamassaspektrometrialla (MALDI-TOF MS). Tämän jälkeen vertailimme näiden kahden rekombinanttiproteiinin bioaktiivisuutta. Vaikka molemmilla rekombinanttiproteiinivaihtoehdoilla oli vertailukelpoinen aktiivisuus PK-15-solujen lisääntymisen estämisessä ja typpioksidin (NO) indusoimisessa sian perifeerisissä monosyyteissä, rPoIFN-␥-W-proteiinin viruslääkkeellinen aktiivisuus oli merkittävästi suurempi (P < 0,001) kuin rPoIFN-␥-M-proteiinin aktiivisuus plakkien estomäärityksessä, jossa käytettiin pseudorabies-virusta (PRV). rPoIFN-␥-W- ja rPoIFN-␥-M-proteiinin IC50-arvot PRV-vasta-ainemäärityksessä määritettiin vastaavasti 5,3 ± 1,3 ja 9,3 ± 4,3 nM. Yhteenvetona voidaan todeta, että olemme tunnistaneet viisi uutta SNP:tä PoIFN-␥-cDNA:sta, mukaan lukien kaksi missense-polymorfismia, jotka johtavat Q67R- ja K61R-korvauksiin. Tuloksemme osoittavat lisäksi, että Q67R voi vähentää selvästi PoIFN-␥-proteiinin antiviraalista aktiivisuutta. Tämä on ensimmäinen raportti, joka osoittaa toiminnallisen SNP:n IFN-␥:n koodaavalla alueella. Tulevaisuudessa on välttämätöntä selvittää, voiko Q67R-korvauksella IFN-␥:ssä olla tautiin liittyvä yhteys.

**Tulos**

Sian interferoni-␥ cDNA:n missense-polymorfismi vaikuttaa proteiinivariantin antiviraaliseen aktiivisuuteen.

**Esimerkki 1.472**

Itsereplikoituvat yksijuosteiset RNA-virukset, kuten alfavirukset, flavivirukset, tuhkarokkovirukset ja rabdovirukset, mahdollistavat terapeuttisten geenien tehokkaan levittämisen ja korkeatasoisen ilmentymisen, koska niillä on suuri RNA:n replikaatiokapasiteetti. Tämä on auttanut luomaan uusia lähestymistapoja terapeuttisiin sovelluksiin, kuten rokotteiden kehittämiseen ja geeniterapiaan perustuvaan immunoterapiaan. Lukuisat eläinkasvainmalleilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että itse monistuvat RNA-virusvektorit voivat tuottaa vasta-ainevasteet infektiotekijöitä ja kasvainsoluja vastaan. Lisäksi alfaviruksilla ja flaviviruksilla immunisoiduilla kädellisillä saatiin suojaa patogeenisen Ebola-viruksen aiheuttamia haasteita vastaan. Vastaavasti rokotettujen eläinten on osoitettu selviytyvän tappavien kasvainsoluannosten aiheuttamista haasteista. Lisäksi kliinisiä kokeita on tehty useiden käyttöaiheiden osalta itse monistuvilla RNA-viruksilla. Tässä yhteydessä alfaviruksilla on tehty vaiheen I kliinisiä tutkimuksia sytomegalovirusrokotteen osalta, joka tuottaa neutraloivia vasta-aineita terveillä vapaaehtoisilla, ja antigeenin toimittamiseksi dendriittisiin soluihin, mikä tuottaa kliinisesti merkityksellisiä vasta-ainevasteet syöpäpotilailla. Samoin rabdovirushiukkasilla on tehty vaiheen I/II kliinisiä kokeita, joissa on osoitettu hyvä turvallisuus ja immunogeenisuus Ebola-virusta vastaan. Rhabdovirukset ovat tuottaneet lupaavia tuloksia vaiheen III tutkimuksissa Ebola-virusta vastaan. Tämän katsauksen tarkoituksena on tehdä yhteenveto saavutuksista, joita on saavutettu itsereplikoituvien RNA-virusten käytössä RNA-hoidossa prekliinisten eläinkokeiden ja ihmisillä tehtyjen kliinisten kokeiden perusteella. Molecules 2018, 23, 3310 2 of 22 syövän immunoterapian [4,5], tartuntatauteja vastaan tarkoitettujen rokotteiden kehittämisen [6,7], proteiinien korvaamisen [8] ja geenieditoinnin [9] aloilla. Liittyen mRNA-pohjaisiin lääkeaineita koskeviin lähestymistapoihin, itsereplikoituvien RNA-virusten käyttö on tarjonnut mielenkiintoisen ja houkuttelevan vaihtoehdon, jolla voidaan edelleen parantaa toimitusta ja tehoa [10] . Ainutlaatuinen ominaisuus, joka liittyy nopeaan sytoplasmiseen replikaatioon yhdistettynä äärimmäiseen siirtogeenin ilmentymiseen, on tehnyt näistä RNA-viruksista RNA-terapeuttisten lääkkeiden valintajärjestelmän. Tässä katsauksessa kuvataan itsereplikoituvia vektoreita ja käsitellään niiden sovelluksia prekliinisissä tutkimuksissa ja kliinisissä kokeissa. Itsereplikoituvien RNA-virusten yhteinen piirre on niiden yksijuosteinen RNA-genomi (ssRNA), jota ympäröi kapsidin ydinrakenne ja proteiinikuori. Alfaviruksilla [11] ja flaviviruksilla [12] on positiivisen polariteetin genomi, kun taas tuhkarokkovirusten (MV) [13] ja rabdovirusten [14] genomi on negatiivisjuosteista ssRNA:ta. RNA:n transkription ja rekombinanttisten viruspartikkelien malleina toimivia ekspressiovektoreita on kehitetty. Lisäksi RNA:n replikaation mahdollistavia alfavirusvektoreita voidaan käyttää plasmidi-DNA:na. 2.1. Alfavirukset Alfavirukset kuuluvat Togaviridiae-heimoon [15]. Yleisimmät ekspressiovektoreiksi kehitetyt alfavirukset perustuvat Semlikin metsävirukseen (SFV) [15], Sindbis-virukseen (SIN) [16] ja Venezuelan equine encephalitis virus (VEE) [17]. Alfaviruksen genomi koostuu neljästä ei-rakenteellisesta geenistä (nsP1-4), jotka vastaavat RNA:n itsereplikaatiosta, sekä kapsidin ja kuoren proteiinien geeneistä [11] (kuva 1A-C). Muokatut alfavirusvektorit tuottavat replikaatiopuutteisia ja -vajaita rekombinanttihiukkasia, jotka soveltuvat siirtogeenien ilmentämiseen solulinjoissa ja in vivo [18]. CMV-promoottorin lisääminen nsP-geenien yläjuoksulle mahdollistaa plasmidi-DNA:n suoran transfektion, jolla on itsereplikoituvan RNA:n kapasiteetti [19]. Näiden vaihtoehtoisten alfavirusvektoreiden suunnittelun ansiosta on mahdollista tehdä tutkimuksia alastomilla RNA-replikoneilla, rekombinanttiviruspartikkeleilla ja kerroksellisilla DNA-RNA-vektoreilla. Molecules 2018, 23, 3310 2 of 21 syövän immunoterapia [4,5], rokotteiden kehittäminen tartuntatauteja vastaan [6,7], proteiinien korvaaminen [8] ja geenieditointi [9]. Liittyen mRNA-pohjaisiin lääkeaineita koskeviin lähestymistapoihin, itsereplikoituvien RNA-virusten käyttö on tarjonnut mielenkiintoisen ja houkuttelevan vaihtoehdon, jolla voidaan edelleen parantaa toimitusta ja tehoa [10] . Ainutlaatuinen ominaisuus, joka liittyy nopeaan sytoplasmiseen replikaatioon yhdistettynä äärimmäiseen siirtogeenin ilmentymiseen, on tehnyt näistä RNA-viruksista RNA-terapeuttisten lääkkeiden valintajärjestelmän. Tässä katsauksessa kuvataan itsereplikoituvia vektoreita ja käsitellään niiden sovelluksia prekliinisissä tutkimuksissa ja kliinisissä kokeissa. Itsereplikoituvien RNA-virusten yhteinen piirre on niiden yksijuosteinen RNA-genomi (ssRNA), jota ympäröi kapsidin ydinrakenne ja proteiinikuori. Alfaviruksilla [11] ja flaviviruksilla [12] on positiivisen polariteetin genomi, kun taas tuhkarokkovirusten (MV) [13] ja rabdovirusten [14] genomi on negatiivisjuosteista ssRNA:ta. RNA:n transkription ja rekombinanttisten viruspartikkelien malleina toimivia ekspressiovektoreita on kehitetty. Lisäksi RNA:n replikaation mahdollistavia alfavirusvektoreita voidaan käyttää plasmidi-DNA:na. Alfavirukset kuuluvat Togaviridiae-heimoon [15]. Yleisimmät ekspressiovektoreina käytetyt alfavirukset perustuvat Semlikin metsävirukseen (SFV) [15], Sindbis-virukseen (SIN) [16] ja Venezuelan hevosen enkefaliittivirukseen (VEE) [17]. Alfaviruksen genomi koostuu neljästä ei-rakenteellisesta geenistä (nsP1-4), jotka vastaavat RNA:n itsereplikaatiosta, sekä kapsidin ja kuoren proteiinien geeneistä [11] (kuva 1A-C). Muokatut alfavirusvektorit tuottavat replikaatiopuutteisia ja -vajaita rekombinanttihiukkasia, jotka soveltuvat siirtogeenien ilmentämiseen solulinjoissa ja in vivo [18]. CMV-promoottorin lisääminen nsP-geenien yläjuoksulle mahdollistaa plasmidi-DNA:n suoran transfektion, jolla on itsereplikoituvan RNA:n kapasiteetti [19] . Näiden vaihtoehtoisten alfavirusvektoreiden suunnittelun ansiosta on mahdollista tehdä tutkimuksia alastomilla RNA-replikoneilla, rekombinanttiviruspartikkeleilla ja kerroksellisilla DNA-RNA-vektoreilla.

**Tulos**

molekyylit Itsereplikoituvat RNA-virukset RNA-terapioita varten

**Esimerkki 1.473**

Keuhkokuume on yksi yleisimmistä tartuntatautien aiheuttamista kuolinsyistä maailmanlaajuisesti, ja se on yleisin kuolemaan johtava infektio sairaaloissa. Vaikka ennaltaehkäisystrategiat, kuten antibioottihoidot ja tehohoito, ovat edistyneet, kuolleisuus ei ole vieläkään parantunut merkittävästi. Korkea kuolleisuus johtuu suurelta osin nykyisten kliinisten käytäntöjen ja laboratoriokokeiden rajoituksista, jotka viivästyttävät asianmukaisen antibioottihoidon ajoitusta. Viime vuosina on löydetty monia indikaattoreita (biomarkkereita) tilanteissa, joissa infektiopatogeenit tunkeutuvat elimistöön. Näiden biomarkkereiden, jotka heijastuvat erityisinä biologisina vasteina infektioihin, on raportoitu pystyvän helpottamaan keuhkokuumeen diagnosointia, riskin ositusta ja hoitoa. Tässä katsauksessa esitetään kaavamainen yleiskatsaus näistä uusista potentiaalisista biomarkkereista, jotka perustuvat seuraaviin luokkiin: (1) mikro-organismit ja niiden johdannaiset, (2) tulehduksen välittäjäaineet, (3) tulehdusreaktioproteiinit ja (4) stressiä havaitsevat proteiinit. Lisäksi esitellään lyhyesti lähestymistapoja uusien biomarkkereiden tunnistamiseen. Vaikka millään nykyisellä biomarkkerilla ei voida yksinään tehdä lopullista diagnoosia, monia niistä voidaan täydentää eikä korvata kokonaan rutiininomaisissa kliinisissä käytännöissä keuhkokuumetta koskevien päätöksentekoprosessien parantamiseksi.

**Tulos**

Keuhkokuumeen uudet merkkiaineet

**Esimerkki 1.474**

COVID-19-tapausten nopea lisääntyminen Yhdysvalloissa maaliskuusta 2020 alkaen motivoi meitä ennustamaan taudin leviämistä ja arvioimaan taudin leviämisen rajoittamisstrategioiden tehokkuutta käyttämällä estalisoitua verkostopohjaista epidemian dynaamista mallia. Mallimme alustetaan käyttämällä aktiivisten ja vahvistettujen COVID-19-tapausten päivittäisiä lukumääriä eri puolilla Yhdysvaltoja. Maaliskuun 14.-16. päivää koskevien malliennusteidemme perusteella kansallisen epidemiahuipun voidaan odottaa saapuvan kesäkuun alkuun mennessä, mikä vastaa ≈ 7 prosentin päivittäistä aktiivista lukumäärää Yhdysvaltojen väestöstä, jos mitään hillintäsuunnitelmia ei toteuteta. Epidemiahuippujen odotetaan saapuvan Washingtonin osavaltioon 21. toukokuuta ja New Yorkin osavaltioon 25. toukokuuta mennessä. Jos COVID-19:n tarttuvuutta vähennetään vaatimattomasti 25 prosentilla yhteisötason toimilla, epidemian eteneminen voisi viivästyä jopa 34 päivällä. Osavaltioiden välisen liikenteen rajoittaminen ei ole tehokasta epidemian puhkeamisen viivästyttämisessä, mutta se synkronoi osavaltiokohtaisten epidemiapiikkien saapumista, mikä voisi mahdollisesti helpottaa rajallisesti käytettävissä olevien lääketieteellisten resurssien kuormitusta. Sen lisäksi, että ennustamme osavaltiokohtaisten epidemiahuippujen saapumisaikataulun, pyrimme antamaan tietoa optimaalisesta ajoituksesta, joka on tarpeen yhteisötason toimenpiteiden toteuttamiseksi. Havaintomme korostavat, että valmius ja oikea-aikaiset toimet ovat kiireellisiä valtioissa, joissa on suuri osa haavoittuvassa asemassa olevasta vakuuttamattomasta ja köyhyydessä elävästä väestöstä.

**Tulos**

Otsikko: COVID-19:n etenemisaikataulu ja laajalle levinneiden interventioiden tehokkuus eri puolilla Yhdysvaltoja.

**Esimerkki 1.475**

Konidiobolomykoosi on harvinainen sienitauti, jota esiintyy sekä ihmisillä että eläimillä pääasiassa trooppisessa ja subtrooppisessa ilmastossa. Kuvailemme levinnyttä sieni-infektiota nuorella, ilmeisesti immuunipuolustukseltaan hyväkuntoisella koiralla, joka alun perin esitettiin antibiooteille vastustuskykyisen keuhkokuumeen vuoksi. Histopatologian ja mykologian avulla tunnistettiin Conidiobolus sp., joka vahvistettiin edelleen Conidiobolus incongruusiksi D1/D2-alueiden DNA-sekvensoinnilla. Tämä on ensimmäinen raportti tämän lajin aiheuttamasta taudista koirilla ja viides raportoitu tartunta eläimillä.

**Tulos**

Levinnyt Conidiobolus incongruus koiralla: Tapausselostus ja kirjallisuuskatsaus

**Esimerkki 1.476**

Määrittääksemme, tarvitaanko solujen pintaglykoproteiineissa esiintyviä spesifisiä asparagiinisidonnaisia (N-sidonnaisia) oligosakkarideja solujen ja solujen välisiin vuorovaikutussuhteisiin ääreishermostossa, olemme käyttäneet kastanospermiiniä estämään N-sidonnaisten sokereiden kypsymistä neuronien tai neuronien ja Schwannin solujen soluviljelmissä. Maksimissaan 10-15 % hermosolujen proteiinien N-sidoksisista oligosakkarideista on rakenteeltaan normaaleja, kun soluja viljellään 250 lxg/ml kastanospermiinin läsnäollessa; loput oligosakkaridit ovat kypsymättömiä hiilihydraattiketjuja, joita ei normaalisti esiinny näissä glykoproteiineissa. Vaikka viljelmiä käsiteltiin 2 wk:n ajan kastanospermiinillä, solut pysyivät aina elinkelpoisena ja näyttivät terveiltä. Olemme analysoineet useita biologisia vasteita alkion selkäydinganglion-neuroneista, joissa oli tai ei ollut mukana

**Tulos**

Tiettyjä asparagiiniin sidottuja oligosakkarideja ei tarvita tietyissä hermosolun ja hermosolun sekä hermosolun ja Schwannin solujen välisissä vuorovaikutuksissa.

**Esimerkki 1.477**

Syöpätaakka on maailmanlaajuinen ongelma, ja syöpäsairaanhoitajien olisi oltava vastuussa turvallisen ja tehokkaan syöpähoidon tarjoamisesta ja parhaan mahdollisen kokemuksen tarjoamisesta potilaille. Näyttöön perustuvien käytäntöjen kehittäminen ja soveltaminen syövän hoidossa on tehokas strategia tämän tavoitteen saavuttamiseksi, mutta matkalla, johon tällainen käytäntö liittyy, voi kuitenkin kohdata erilaisia haasteita. Tässä artikkelissa kirjoittaja käsittelee omia kokemuksiaan, onnistuneita ja epäonnistuneita kokemuksiaan tällaisesta matkasta. Kirjoituksessa yksilöidään sekä haasteita että mahdollisuuksia, ja siinä esitetään ehdotuksia yhteistyöpyrkimysten toteuttamiseksi.

**Tulos**

Näyttöön perustuvat käytännöt syövän hoidossa Aasian ja Tyynenmeren alueella

**Esimerkki 1.478**

Seuraavan sukupolven sekvensointi (NGS) on tehokas väline RNA-virusten karakterisointiin, löytämiseen ja molekyylitunnistukseen. Säikeispesifistä RNA-seq:ia varten julkaistiin useita NGS-kirjastojen valmistelumenetelmiä, mutta jotkin menetelmät eivät sovellu RNA-virusten tunnistamiseen ja karakterisointiin. Tässä tutkimuksessa raportoimme NGS-kirjaston valmistelumenetelmän RNA-virusten tunnistamiseen Ion Torrent PGM -alustalla. NGS-sekvensointiadapterit lisättiin suoraan sekvensointikirjastoon käänteisen transkription ja polymeraasiketjureaktion avulla ilman nukleiinihappojen fragmentointia ja ligointia. Tulokset osoittavat, että tämä menetelmä on yksinkertainen toteuttaa, ja sillä voidaan tunnistaa useita RNA-viruslajeja kliinisistä näytteistä.

**Tulos**

Seuraavan sukupolven sekvensointikirjastojen valmistusmenetelmä RNA-virusten tunnistamiseksi Ion Torrent Sequencing Platform -alustalla

**Esimerkki 1.479**

Adenoviruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden nopea diagnosointi on tarpeen, jotta voidaan päättää optimaalisista hoitostrategioista. Adenovirusantigeenin immunokromatografiaa Adeno Respiratory Card Letitest (Leti diagnostics, Barcelona, Espanja) arvioitiin verrattuna kuoriviljelyyn ja multipleksi-PCR:ään (Clart Pneumovir Version 3.0, Genomica, Madrid, Espanja) nenänielun huuhteluissa ja suunielun pyyhkäisynäytteissä, jotka otettiin henkilöiltä, joilla oli hengitystieinfektio. Tutkimukseen otettiin mukaan 224 potilasta huhtikuun 2011 ja marraskuun 2012 välisenä aikana. IC Adeno Respiratory Card Letitest oli positiivinen 77,9 prosentilla (74 potilaalla 95:stä) vuodeosastolla diagnosoiduista potilaista. Kun vertailustandardina käytettiin multiplex-PCR:ää, yleinen herkkyys oli 77,9 % ja spesifisyys 73,6 %. Kun vertailumenetelmänä käytettiin kuorivirusviljelyä, Adeno Respiratory Card Letitestin (Leti diagnostics, Barcelona, Espanja) herkkyys oli 80,0 % ja spesifisyys 60,9 %. Käyttämällä RT-PCR:ää (Clart Pneumovir Version 3.0, Genomica, Madrid, Espanja) vertailustandardina virusviljelyn herkkyys oli 53,2 % ja spesifisyys 100 %. Adeno Respiratory Card Letitest (Leti diagnostics, Barcelona, Espanja) -määritys voisi olla yksinkertainen ja nopea menetelmä adenoviruksen antigeenin osoittamiseksi lasten hengitystietutkimusnäytteistä, vaikka testin spesifisyyttä ja herkkyyttä olisi tarpeen parantaa.

**Tulos**

Immunokromatografinen testi adenoviruksen havaitsemiseksi hengitystietutkimusnäytteistä: Onko se todellinen ratkaisu lasten päivystysosastolla?

**Esimerkki 1.480**

Taustaa: Viime vuosina sairauden biomarkkerien etsimisestä ihmisen perifeerisistä nesteistä on tullut suotuisa lähestymistapa ennaltaehkäiseviin terapioihin. Vertailemalla normaaleja ja sairaustiloja voidaan tunnistaa kriittisten proteiinien yli- tai aliekspressio, kun sairaus on suoraan muuttanut potilaan solujen homeostaasia. Erityisesti HIV-1-infektoituneen seerumin analyysi on houkutteleva väline muuttuneen proteiiniekspression tunnistamiseen, koska näytteiden kerääminen on helppoa ja ei-invasiivista, ja koska se antaa vastaavanlaisen käsityksen viruksen in vivo -vuorovaikutuksesta infektoituneiden solujen/kudoksen kanssa. Proteomitekniikoiden hyödyntäminen seerumin proteiinien erilaisten ilmentymien tunnistamiseksi HIV-1-infektion seurauksena on merkittävä tehtävä, joka on monimutkainen ihmisen seerumin luontaisen proteiiniprofiilin vuoksi. Tässä tutkimuksessa 12 runsaimman seerumiproteiinin poistaminen, jota seurasi kaksiulotteinen geelielektroforeesi yhdistettynä näiden proteiinien tunnistamiseen matriisiavusteisen laserdesorptio-/ionisaatioaika-offlight (MALDI-TOF) -massaspektrometrian avulla, on mahdollistanut eri tavoin ilmentyneiden, vähän esiintyvien seerumiproteiinien tunnistamisen. Olemme analysoineet ja vertailleet seeruminäytteitä HIV-1-tartunnan saaneista henkilöistä, joita hoidetaan erittäin aktiivisella antiretroviraalihoidolla (HAART), ja henkilöistä, joilla on latentti infektio, mutta jotka eivät ole kehittyneet aidsiksi hoidon puuttumisesta huolimatta, eli pitkäaikaisista ei-edistyneistä henkilöistä (long term non-progressors, LTNP). Tässä tutkimuksessa olemme tunnistaneet ainutlaatuisia seerumin proteiineja, jotka ilmentyvät eri tavoin LTNP-hiv-1-potilailla ja jotka voivat vaikuttaa näiden potilaiden kykyyn torjua HIV-1-infektiota ilman HAART-hoitoa. Keskityimme cdk4/6-solusyklin estäjään p16 INK4A:han ja havaitsimme, että HIV-1:n latentisti infektoituneiden solulinjojen käsittely p16 INK4A:lla vähentää virustuotantoa, vaikka se ei endogeenisesti ilmentyisi näissä soluissa. Näiden ainutlaatuisten proteiinien tunnistaminen voi olla osoitus muuttuneista virustiloista vastauksena infektioon sekä luonnollisesta fenotyyppisestä vaihtelusta vastauksessa HIV-1-infektioon tietyssä populaatiossa.

**Tulos**

Avoin pääsy TUTKIMUS Ainutlaatuisten seerumiproteiinien tunnistaminen HIV-1:n latentisti infektoituneilta pitkäaikaisilta ei-progressoripotilailta.

**Esimerkki 1.481**

Taustaa: Ne ovat erityisen tärkeitä diagnosoinnin ja ennusteen ennustamisen kannalta. Tarkoitus: Tiivistää NCIP-tapausten kliiniset ja radiologiset ominaisuudet ja analysoida radiologisten löydösten yhteyttä kuolleisuustapauksiin. Tutkimme retrospektiivisesti 27 peräkkäistä potilasta, joille oli vahvistettu NCIP, kerättiin kliiniset ominaisuudet ja CT-kuvauslöydökset ja arvioitiin radiologisten löydösten yhteys potilaiden kuolleisuuteen. Tulokset: 27 potilaaseen kuului 12 miestä ja 15 naista, joiden keski-ikä oli 60 vuotta . 17 potilasta kotiutui toipuneena ja 10 potilasta kuoli sairaalassa. Kuolleisuusryhmän mediaani-ikä oli korkeampi verrattuna eloonjäämisryhmään (68 (IQR 63-73) vs. 55 (IQR 35-60), P = 0,003). Liitännäissairauksien osuus oli kuolleisuusryhmässä merkittävästi suurempi kuin eloonjäämisryhmässä (80 % vs. 29 %, P = 0,018). Vallitsevia CT-ominaisuuksia olivat lasimainen sameus (67 %), molemminpuolinen osallistuminen (86 %), sekä perifeerinen että keskeinen jakautuminen (74 %) ja alemman vyöhykkeen osallistuminen (96 %). Kuolleisuusryhmän CT-pisteiden mediaani oli korkeampi kuin eloonjäämisryhmän (30 (IQR 7-13) vs. 12 (IQR 11-43), P = 0,021), ja konsolidaatiota esiintyi useammin (40 % vs. 6 %, P = 0,047) ja ilmapronkogrammia (60 % vs. 12 %, P = 0,025). Optimaalinen raja-arvo CT-pistemäärä 24,5 oli 85,6 prosentin herkkyys ja 84,5 prosentin spesifisyys kuolleisuuden ennustamisessa. Päätelmät: 2019-nCoV tartutti todennäköisemmin iäkkäitä ihmisiä, joilla oli kroonisia liitännäissairauksia. NCIP:n CT-löydöksille olivat tyypillisiä vallitsevat lasimaasälvän opasiteetit, joihin liittyi konsolidoitumia, pääasiassa perifeerisiä tai yhdistettyjä perifeerisiä ja sentraalisia levinneisyyksiä, kahdenvälisiä ja alempien keuhkojen vyöhykkeitä, jotka olivat useimmiten osallisina. Yksinkertaisella CT-pisteytysmenetelmällä pystyttiin ennustamaan kuolleisuutta.

**Tulos**

Radiologisten löydösten yhteys kuolleisuuteen potilailla, jotka ovat saaneet vuoden 2019 uuden koronaviruksen Wuhanissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.482**

Tässä tutkimuksessa selvitetään, onko äitien optimismi/pessimismi yhteydessä suunnittelemattomiin keisarinleikkaussynnytyksiin Kiinassa. Jos näin on, pysyykö yhteys ennallaan sen jälkeen, kun keisarinleikkauksiin liittyvät kliiniset tekijät on kontrolloitu? Tutkimuksessa tutkittiin 227:ää enimmäkseen ensisynnyttäjää, jotka olivat raskauden kolmannella kolmanneksella, suuressa tertiäärisairaalassa Pekingissä, Kiinassa. Synnytyksen jälkeiset tiedot kerättiin sairauskertomuksista. Bivariaattianalyysissä sekä optimismi että pessimismi olivat yhteydessä suunnittelemattomaan keisarinleikkaukseen. Kun optimismi ja pessimismi kuitenkin sisällytettiin yhdessä regressiomalliin, optimismi ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. Pessimismi säilyi merkitsevänä, vaikka kliiniset tekijät, kuten aiempi abortti, aiempi keskenmeno, raskauskomplikaatiot, lapsen raskausikä, lapsen syntymäpaino, synnytyksen kesto, synnytyskomplikaatiot ja raskauden vaikeusaste, oikaistiin. Tämä tutkimus viittaa siihen, että äidin raskaudenaikaisella ajattelutavalla on merkitystä synnytystapaan. Mahdollisten syy-yhteyksien selvittämiseksi ja mahdollisten interventioiden testaamiseksi tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta.

**Tulos**

Liittyykö äidin yleinen optimismi tai pessimismi raskauden aikana suunnittelemattomiin keisarinleikkaussynnytyksiin Kiinassa?

**Esimerkki 1.483**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on erittäin tarttuva, nopeasti etenevä, uusi tauti. Varhainen diagnoosi ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet ovat avainasemassa hoidon ja sekundäärisen leviämisen minimoimisen kannalta. Asevoimien yhteydessä aggressiiviset torjuntatoimenpiteet ovat välttämättömiä taudin puhkeamisen estämiseksi. Tässä tutkimuksessa esitellään ensimmäinen tietojemme mukaan raportoitu SARS-tapaus merivoimien sukeltajalla. Sukeltajien erityiset fyysiset vaatimukset ja syvänmeren sukellukseen liittyvät mahdolliset komplikaatiot edellyttävät perusteellista tutkimusta ennen kuin sukelluskelpoisuus voidaan todeta SARSin jälkeen. Alkuvaiheen toipumisvaiheessa mahdollisia ongelmia sukelluksen aikana aiheuttavat riittämätön keuhkotuuletus suhteessa rasitustasoon ja heikoista hengityslihaksista johtuva lisääntynyt hengitysvastus, mikä aiheuttaa vastaavasti hypoksian ja hyperkapnian riskin sekä heikentyneen kyvyn reagoida muihin kuin hengitystieongelmiin sukelluksen aikana. Myöhäisen toipumisvaiheen ongelmiin kuuluu lisääntynyt sukelluskomplikaatioiden riski (kuten keuhkobarotrauma), joka johtuu keuhkoparenkyymin fibroosista ja arpeutumisesta, jotka ovat tunnettuja SARSin komplikaatioita. Kokemuksemme perusteella ehdotamme, että rintakehän tietokonetomografiakuvauksilla, keuhkojen toimintakokeilla ja huolellisella seurannalla olisi oltava keskeinen asema potilaiden arvioinnissa toipilasvaiheessa ennen sukelluskelpoisuuden todistamista.

**Tulos**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä laivaston sukeltajalla

**Esimerkki 1.484**

Munivien kanojen kuoren tärkein pigmentti on protoporfyriini IX, mutta siinä on myös pieniä määriä biliverdinia ja sen sinkkikelaatteja. Pigmentti näyttää syntetisoituvan kuorirauhasessa. Protoporfyriini IX:n synteesireitti on hyvin määritelty, mutta on vielä epäselvää, missä ja miten se syntetisoituu ruskean munivan kanan kuorirauhasessa. Pigmenttiä kerrostuu kaikkiin kuoren kerroksiin, myös kuorikalvoihin, mutta suurin osa siitä on keskittynyt kalkkipitoisen kuoren uloimpaan kerrokseen ja kynsinauhaan. Pigmentin synteesiin osallistuvat geenit on viime aikoina tunnistettu, mutta ruskean pigmentin synteesin ja laskeutumisen geneettistä kontrollia ei tunneta täysin kaupallisessa munivassa kanassa. Kuoren ruskea väri on tärkeä kuoren laatuparametri, ja sillä on myönteinen vaikutus kuluttajien mieltymyksiin. Pigmentin laskeutumisen laajuuteen vaikuttavat pitojärjestelmä, kanan ikä, kanakanta, ruokavalio, stressitekijät ja tietyt sairaudet, kuten tarttuva keuhkoputkentulehdus. Tässä artikkelissa tarkastellaan kaupallisten ruskean kananmunan munien ruskean pigmentin fysiologisia ja biokemiallisia ominaisuuksia suhteessa sen eri tehtäviin siipikarjateollisuudessa.

**Tulos**

Arvostelu Munankuoren väri ruskean munivan kanan munivilla kanoilla -katsaus

**Esimerkki 1.485**

Virusinfektio on yleinen kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuuttien pahenemisvaiheiden (AECOPD) aiheuttaja. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia sytokiinien ilmentymistä AECOPD:ssä. Tutkimukseen rekrytoitiin potilaita, joilla oli sairaalahoitoa vaativa AECOPD. Samaan aikaan rekrytoitiin myös samanikäisiä terveitä vapaaehtoisia, jotka hyväksyivät rutiinitarkastukset ja joilla ei ollut tulehdussairauksien kliinisiä oireita. Indusoitua ysköstä ja seerumia kerättiin. Osallistujien indusoitua ysköstä käsiteltiin ja testattiin kolmentoista viruksen ja bakteerin varalta. Seerumista määritettiin neljäkymmentä sytokiinia käyttäen Quantibody Human Inflammation Array 3 -menetelmää (Ray Biotech, Inc.). Yleisin virus, joka havaittiin viruspositiivisessa AECOPD:ssä (VP), oli influenssa A (16 %). Kontrolleista ei löytynyt yhtään virusta. IL-6:n, TNF- ja MCP-1:n verenkierrossa olevat pitoisuudet olivat koholla VP- ja koinfektiohenkilöillä ( < 0,05), kun taas 37 muun sytokiinin pitoisuuksissa ei ollut eroa virusnegatiivisiin ryhmiin ja kontrolleihin verrattuna ( > 0,05). Lisäksi VP-potilaat olivat harvemmin saaneet influenssarokotuksen. VP-potilailla oli systeeminen tulehdusreaktio, johon sisältyi IL-6, TNF- ja MCP-1, mikä voi johtua viruksen aiheuttamasta makrofagien aktivoitumisesta. AECOPD:n mekanismien jatkotutkimus ja parempien strategioiden kehittäminen virukseen liittyvän AECOPD:n hoidossa ja ehkäisyssä ovat tärkeitä mahdollisuuksia.

**Tulos**

IL-6:n, TNF:n ja MCP-1:n ilmentyminen hengitysteiden virusinfektiossa kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuuteissa pahenemisvaiheissa.

**Esimerkki 1.486**

Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV), enteropatogeeninen coronavirus, aiheuttaa porsaille vakavaa tappavaa vesiripulia ja kuivumista. Aiemmat tutkimukset osoittavat, että TGEV-infektio aiheuttaa solujen apoptoosia isäntäsoluissa. Tässä tutkimuksessa selvitimme reaktiivisten happilajien (ROS) roolia ja säätelyä TGEV:n aktivoimassa apoptoottisessa signaloinnissa. Tulokset osoittivat, että TGEV-infektio indusoi ROS-kertymistä, kun taas UV-säteilytetty TGEV ei edistänyt ROS-kertymistä. Lisäksi TGEV-infektio alensi PK-15-solulinjan mitokondrioiden transmembraanipotentiaalia, jota voitiin estää ROS-pelastimilla, pyrrolidiiniditiokarbamiinilla (PDTC) ja N-asetyyli-L-kysteiinillä (NAC). Lisäksi nämä kaksi scavengeria estivät merkittävästi p38 MAPK:n ja p53:n aktivoitumista ja estivät edelleen apoptoosin syntymistä tukahduttamalla TGEV:n aiheuttamaa Bcl-2:n vähenemistä, Baxin uudelleen jakautumista, sytokromi c:n vapautumista ja kaspaasi-3:n aktivoitumista. Nämä tulokset viittaavat siihen, että oksidatiivinen stressireitti saattaa olla keskeinen tekijä TGEV:n aiheuttamassa apoptoosissa ja TGEV:n patogeneesissä.

**Tulos**

ROS:n säätely tarttuvan gastroenteriittiviruksen aktivoimassa apoptoottisessa signaloinnissa.

**Esimerkki 1.487**

Onchocerca volvuluksen tutkimusta on rajoittanut sen isäntälaji, sillä vain ihmisten ja kädellisten on osoitettu olevan alttiita koko elinkaaren mittaiselle tartunnalle. Aikuisten loisten kehittymistä tukevia pieneläinmalleja ei ole löydetty. Oletimme, että erittäin immuunipuutteiset NSG-hiiret tukisivat O. volvulus -loisen selviytymistä ja kypsymistä ja että isännän mikroympäristön muuttaminen lisäämällä siihen erilaisia ihmisen soluja ja kudoksia parantaisi edelleen loisen kypsymistä. NSG-hiiret inhimillistettiin: (1) napanuorasta peräisin olevilla CD34+-kantasoluilla, (2) sikiöstä peräisin olevilla maksa-, kateenkorva- ja CD34+-kantasoluilla tai (3) ihmisen primaarisilla luurankolihassoluilla. NSG-hiiret ja humanisoidut NSG-hiiret infektoitiin 100:lla O. volvulus -tartunnan saaneella toukalla (L3) 4-12 viikon ajan. Kun tartunnan saaneista eläimistä tehtiin ruumiinavauksia, havaittiin, että loiset säilyivät hengissä ja kehittyivät koko tartunnan keston ajan. Jokaisessa eri inhimillistetyssä hiirimallissa madot kypsyivät L3-vaiheesta pitkälle edenneisiin neljännen vaiheen toukkiin, joissa kehittyivät sekä uros- että naaraspuoliset elimet. Lisäksi matojen pituus kasvoi jopa nelinkertaiseksi. Inhimillistetyiltä hiiriltä kerätyn seerumin ja virtsan avulla voitiin tunnistaa 10 O. volvulus-peräistä proteiinia, joita löytyi erityisesti joko virtsasta tai seerumista inhimillistetyistä O. volvulus -tartunnan saaneista NSG-hiiristä. Vastikään tunnistetut onkosertiasiksen hiirimallit mahdollistavat O. volvulus -spesifisten biomarkkereiden kehittämisen, uusien terapeuttisten lähestymistapojen seulonnan ja mahdollisesti ihmisen immuunivasteen tutkimisen O. volvulus -infektiolle. PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.Onchocerciasis Onchocerca volvulus -loisloisen aiheuttama onchocerca volvulus on edelleen merkittävä sairastuvuuden lähde kaikkialla Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, ja se on ensisijainen syy tarttuvaan sokeuteen. Tämän taudin tutkimusta on haitannut sopivien pieneläinisäntien puuttuminen. Tässä kuvataan sellaisten humanisoitujen hiirimallien kehittämistä, jotka ovat alttiita O. volvulus -infektiolle ja jotka tukevat sekä loisen kasvua että kypsymistä. Nämä uudet hiirimallit ovat mahdollistaneet useiden uusien O. volvulus -biomarkkereiden tunnistamisen, ja niillä voi olla merkitystä kehitettäessä spesifisiä ja herkkiä diagnostisia testejä elinkelpoisten loisten havaitsemiseksi. Onchocerca volvulus -loisen kehittyminen NSG-hiirissä PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.

**Tulos**

Onchocerca volvulus -bakteerin kehittyminen humanisoiduissa NSG-hiirissä ja loisen biomarkkerien havaitseminen virtsasta ja seerumista.

**Esimerkki 1.488**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) uusia variantteja on ilmaantunut Australiassa huolimatta sen maantieteellisestä eristyksestä ja intensiivisistä rokotusohjelmista. Tässä tutkimuksessa sekvensoitiin äskettäin eristetyn IBV:n muunnoksen (N1/03) genomin 3 0 terminaalin 7,2 kb:n alue ja verrattiin sitä klassisten ja uusien IBV-kantojen sekvensseihin, jotka ovat näiden virusten kaksi tärkeintä ryhmää Australiassa. Vertailu osoitti, että klassisten ja uusien IBV-kantojen välinen rekombinaatio oli vastuussa uuden muunnoksen syntymisestä. Päätelmänä oli, että uudet IBV:t, joita ei ole havaittu vuoden 1993 jälkeen ja jotka ovat fylogeneettisesti kauempana klassisista IBV:istä kuin kalkkunan koronavirukset, saattavat edelleen kiertää ja vaikuttaa IBV:n evoluutioon Australiassa.

**Tulos**

Luonnollisesti tapahtuva rekombinaatio kaukana toisistaan olevien tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen kantojen välillä

**Esimerkki 1.489**

Lepakot ovat laajalti tunnettuja koronavirusten (CoV) aiheuttamien zoonoosien, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS), luonnollisina isäntäkappaleina. Tässä tutkimuksessa tutkittiin SARSin kaltaisen lepakon CoV:n (16BO133) koko genomisekvenssi ja todettiin sen olevan 29 075 nt pitkä ja sisältävän 40,9 % G+C:tä. ORF 1ab:n ja piikkigeenin aminohapposekvenssejä käyttävä fylogeneettinen analyysi osoitti, että lepakko-koronaviruskanta 16BO133 kuului Beta-CoV:n B-linjaan ja oli läheistä sukua Kiinassa Rhinolophus ferrumequinumista eristetylle JTMC15-kannalle. 16BO133 oli kuitenkin selvästi ihmisen SARS CoV -kannan (Tor2) fylogeneettisessä topologiassa. Mielenkiintoista oli, että 16BO133:ssa ORF7b:n stop-kodonin kehyssiirron aiheuttama ORF8-alueiden täydellinen eliminointi. 16BO133:n alhaisin aminohappoidentiteetti tunnistettiin eri ORF:ien piikkialueella. 16BO133:n piikkialueella oli 84,7 prosentin ja 75,2 prosentin aminohappoidentiteetti Rf1:n (SARSin kaltainen lepakko CoV) ja Tor2:n (ihmisen SARS CoV) kanssa. Lisäksi 16BO133:n S-geenin havaittiin sisältävän kahden kriittisen jäännöksen (N479S ja T487 V) aminohapposubstituution, jotka liittyvät ihmisen infektioon. Yhteenvetona voidaan todeta, että me ensimmäisen kerran karakterisoimme koko genomin Korean tasavallasta löydetyn SARSin kaltaisen lepakko-koronaviruksen; sillä ei kuitenkaan oletettavasti ole ihmisiin tarttuvuutta. Lepakoista peräisin olevien koronavirusten jatkuva seuranta ja genominen karakterisointi ovat kuitenkin tarpeen, koska geneettisen mutaation aiheuttama ihmisinfektio saattaa aiheuttaa riskin.

**Tulos**

Korean tasavallassa havaitun SARSin kaltaisen lepakoiden koronaviruksen täydellinen genomianalyysi.

**Esimerkki 1.490**

Hiiva-kaksoishybridijärjestelmä (Y2H) on tehokas menetelmä binääristen proteiinien vuorovaikutusten tunnistamiseen ja analysointiin. Virologian alalla Y2H-järjestelmä on lisännyt merkittävästi tietämystämme virusproteiinien rakenteesta ja toiminnasta arvioimalla systemaattisesti viruksen sisäisiä proteiinien vuorovaikutuksia. Useat kattavat lähestymistavat viruksen ja isännän välisten vuorovaikutusten määrittämiseksi ovat antaneet tietoa virusten strategioista, joiden avulla ne voivat manipuloida isäntää tehokkaan lisääntymisen aikaansaamiseksi ja välttyä isännän antamilta vastatoimilta. Laajentaaksemme tietämystämme viruksen sisäisistä ja viruksen ja isännän välisistä proteiinien vuorovaikutuksista esittelemme tässä Y2H-protokollan, joka soveltuu hyvin korkean läpimenon seulontaan. Hiivojen paritus, jota seuraa nestekäsittely 96-kuoppamuodossa, sekä raportointijärjestelmän fluoresenssilukema tarjoavat erittäin standardoidun ja täysin automatisoidun seulontatilanteen. Protokollaa voidaan soveltaa joko monimutkaisten isäntä-cDNA-kirjastojen seulontaan tai proteiiniparien seulontaan ristiintaulukointia varten. Helppokäyttöisyys, kustannustehokkuus ja robottikäsittely mahdollistavat laajat ja useat seulontakierrokset, jotka kattavat proteiini-proteiini-interaktiot hyvin. Näin ollen tämä protokolla on parannettu "syväseulontamenetelmä" korkean läpimenon Y2H-määrityksiä varten.

**Tulos**

Luku 1 Korkean läpimenon hiiva-kaksoishybridiprotokolla viruksen ja isäntäproteiinin vuorovaikutusten määrittämiseksi

**Esimerkki 1.491**

Lintujen koronavirukset, kuten tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), ovat tärkeitä siipikarjan hengitystiepatogeeneja. Voimakkaasti glykosyloitunut IBV:n piikkiproteiini on vastuussa sitoutumisesta isäntäkudoksiin. Spike-proteiinin glykosylaatiokohdat ovat hyvin konservoituneita eri virusgenotyypeissä, mikä viittaa tämän muutoksen tärkeään rooliin viruksen elinkaaressa. Tässä tutkimuksessa analysoimme IBV-kannan M41 piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin (RBD) N-glykosylaatiota ja arvioimme tämän modifikaation merkitystä isännän reseptoreihin sitoutumisessa. Kymmenen yksittäistä Asn-Ala-substituutiota M41-RBD:n ennustetuissa N-glykosylaatiokohdissa arvioitiin yhdessä kahden Val-Ala-substituution kanssa. CD-analyysi osoitti, että kaikkien varianttien sekundäärirakenne säilyi verrattuna muokkaamattomaan M41-RBD-konstruktioon. Kuusi kymmenestä glykosylaatiovariantista menetti sitoutumisen kanan henkitorven kudokseen ja ELISA-menetelmällä esitettyyn ␣2,3-sidoksiseen sialiinihappo-oligosakkaridiligandiin. LC/MS E-glykemia-analyysi paljasti, että glykosylaatiokohdissa on erityisiä N-glykaanialatyyppien osuuksia. Kaiken kaikkiaan useimpien varianttien RBD:iden glykosylaatiomallit olivat hyvin samankaltaisia kuin muokkaamattoman M41-RBD-konstruktion. In silico -docking-kokeet, joissa käytettiin M41 IBV-piikkiproteiinin hiljattain julkaistua kryo-EM-rakennetta ja glykosylaatiotuloksiamme, paljastivat potentiaalisen ligandireseptoripaikan, jota ympäröi neljä glykosylaatiokohtaa, jotka vaikuttavat dramaattisesti ligandin sitoutumiseen. Yhdessä aiempien array-tutkimusten tulosten kanssa tässä esitetyt glykosylaatio- ja mutaatioanalyysit viittaavat M41-piikkiproteiinin ainutlaatuiseen glykosylaatiosta riippuvaiseen sitoutumismuotoon.

**Tulos**

Lintujen koronaviruksen viruksen kiinnittymisproteiinin glykosylaatio on välttämätön isäntäsolun ja reseptorin sitoutumiselle.

**Esimerkki 1.492**

Nullbasic on HIV-1 Tat -proteiinin mutantti, jolla on HIV-1:n vastaista vaikutusta mekanismeilla, joihin kuuluu Revin toiminnan estäminen ja HIV-1 Rev -proteiinin uudelleenjakautuminen nukleolista nukleoplasmaan ja sytoplasmaan. Tässä tutkimme ensimmäistä kertaa tämän vaikutuksen mekanismia ja osoitamme, että Nullbasicin aiheuttama Revin uudelleenjakautuminen ei johdu näiden kahden proteiinin välisestä suorasta vuorovaikutuksesta. Pikemminkin Nullbasic vaikuttaa Revin kulkeutumista säätelevien soluproteiinien subcellulaariseen lokalisaatioon. Nullbasic aiheutti erityisesti eksportiini 1:n (CRM1), nukleofosmiinin (B23) ja nukleoliinin (C23) uudelleenjakautumisen nukleolista ytimeen, kun Reviä ekspressoitiin yhdessä, mutta ei koskaan sen poissa ollessa. Rev:CRM1-vuorovaikutuksen estäminen leptomysiini B:llä tai RevM10-mutantilla, joka ei ole vuorovaikutuksessa, esti täysin Revin uudelleen jakautumisen Nullbasicin vaikutuksesta. Nullbasic ei myöskään estänyt importin bor transportin 1 -välitteistä ydintuontia, mikä viittaa siihen, että Revin sytoplasminen kertyminen johtui CRM1:n lisääntyneestä viennistä. Kaiken kaikkiaan tietomme tukevat päätelmää, että CRM1:stä riippuvainen Revin subcellulaarinen uudelleenjakautuminen nukleolista Nullbasicin avulla ei tapahdu ydintuonnin tai -viennin yleisen häiriön kautta. Pikemminkin Nullbasic näyttää olevan vuorovaikutuksessa Rev:n siirtokompleksin tiettyjen komponenttien kanssa ja häiritsevän niitä, joita tarvitaan Rev:n nukleosytoplasmisessa siirtymisessä ja erityisesti sen kertymisessä nukleoliin.

**Tulos**

Nullbasic, voimakas Anti-HIV Tat -mutaatio, aiheuttaa CRM1-riippuvaisen HIV Rev Traffickingin häiriön.

**Esimerkki 1.493**

One Health -käsitteessä tunnustetaan, että ihmisten, eläinten, kasvien ja ympäristön terveys on yhteydessä toisiinsa ja riippuvainen toisistaan. Tämä ajatus on muotoutunut vuosisatojen kuluessa, ja se on saanut vauhtia ja vetovoimaa, kun anatomia, fysiologia, mikrobiologia ja muut tieteenalat ovat vahvistaneet aiempia teorioita. Tässä muistelemme tärkeimpiä historiallisia virstanpylväitä, jotka ovat vaikuttaneet "yhden terveyden" käsitteen muotoutumiseen nykyiseen muotoonsa, ja keskustelemme menneistä ja tulevista tekijöistä ottaen huomioon tulevaisuuden haasteet kehittyvässä skenaariossa.

**Tulos**

One Health (r)Evolution: Menneisyydestä oppiminen uuden tulevaisuuden rakentamiseksi

**Esimerkki 1.494**

Rift Valley -kuumevirus (RVFV; Phlebovirus-suku, Bunyaviridae-heimo) on hyttysten levittämä zoonoosipatogeeni, joka voi aiheuttaa ihmiselle verenvuotokuumeen, neurologisia häiriöitä tai sokeutta ja märehtijöillä runsaasti abortteja. MP-12-kanta, elävästi vaimennettu rokotekandidaatti, on heikentynyt M- ja L-segmenttien osalta, mutta S-segmentti säilyttää virulentin fenotyypin. MP-12 valmistettiin tutkimusrokotteena käyttäen MRC-5-soluja, ja se koodaa toimivaa NSs-geeniä, RVFV:n tärkeintä virulenssitekijää, joka 1) indusoi isännän transkription pysäyttämisen, 2) estää interferoni (IFN)b-promoottorin aktivoitumisen ja 3) edistää dsRNA-riippuvaisen proteiinikinaasin (PKR) hajoamista. MP-12:sta puuttuu merkkiaine, jolla voidaan erottaa tartunnan saaneet eläimet rokotetuista eläimistä (DIVA). Vaikka MP-12, josta puuttuvat NS:t, toimii DIVA:n osalta, se ei monistu tehokkaasti tyypin I IFN:n kanssa yhteensopivissa MRC-5-soluissa, kun taas tyypin I IFN:n kanssa yhteensopimattomien solujen käyttö voi vaikuttaa kielteisesti sen geneettiseen stabiilisuuteen. Jotta voisimme tuottaa modifioituja MP-12-rokotekandidaatteja, jotka koodaavat DIVA-merkkiainetta ja jotka kuitenkin replikoituvat tehokkaasti MRC-5-soluissa, tuotimme rekombinantti-MP-12:ta, joka koodaa Punta Toro -viruksen Adames-kannan NS:tä (rMP12-PTNSs) tai Sandfly-kuumeen Sisilian-viruksen NS:tä (rMP12-SFSNSs) MP-12 NS:n sijasta. Olemme osoittaneet, että nämä rekombinanttiset MP-12-virukset estävät IFN-b:n mRNA-synteesiä, mutta eivät edistä PKR:n hajoamista. RMP12-PTNS-virukset, mutta eivät rMP12-SFSNS-virukset, replikoituivat MRC-5-soluissa tehokkaammin kuin rekombinantti MP-12, josta NS:t puuttuvat. RMP12-PTNS:llä tai rMP12-SFSNS:llä rokotetut hiiret indusoivat neutraloivia vasta-aineita MP-12:lla rokotettujen hiirten tasolle, ja ne olivat tehokkaasti suojattuja villityyppisen RVFV:n aiheuttamalta haasteelta. RMP12-PTNS- ja rMP12-SFSNS-rokotteet eivät aiheuttaneet ristireaktiivisia vasta-aineita RVFV:n NS-vasta-aineiden kanssa, joten niitä voidaan käyttää DIVA:ssa. Näin ollen rMP12-PTNSs on erittäin tehokas, monistuu tehokkaasti MRC-5-soluissa ja koodaa DIVA-merkkiainetta, jotka kaikki ovat tärkeitä Rift Valley -kuumeen rokotekehityksen kannalta.

**Tulos**

Rift Valley -kuumeviruksen MP-12-kannan karakterisointi, joka koodaa Punta Toro -viruksen tai Sisilian hiekkakärpäskuumeviruksen NS:ää.

**Esimerkki 1.495**

Bm-BacPAK6-dna:ta, ja saatiin rekombinantti silkkiäistoukkabaculovirus Bm-ORF, joka sisälsi FMDV:n koko ORF:n. Epäsuoran immunofluoresenssimäärityksen (IFA) tulokset osoittivat, että Bm-ORF voitiin ilmentää tehokkaasti Bm-N-solussa. Kun silkkiäistoukkien varhaisen 5. asteen toukat oli inokuloitu, FMDV:n polyproteiini voitiin havaita sandwich-ELISA:lla ja elektronimikroskoopilla voitiin havaita tyhjiä kapsidin kaltaisia hiukkasia. Silkkiäistoukista saatuja ilmentymistuotteita käytettiin antigeeninä nautojen immunisoimiseksi. Spesifinen vasta-aine indusoitui kaikissa rokotetuissa eläimissä. Immunisoidut naudat altistettiin virulentille suu- ja sorkkatautiviruksen Asia I/XJ-kannalle, ja kaksi neljästä naudasta oli täysin suojattu, ja muilla kliiniset oireet lievittyivät ja viivästyivät. Tulokset viittaavat siihen, että tätä strategiaa voitaisiin käyttää uuden suu- ja sorkkatautirokotteen kehittämiseksi. suu- ja sorkkatautivirus, avoin lukukehys, silkkiäistoukka-bakulovirus -ekspressiojärjestelmä, immunogeenisuus, alayksikkörokote.

**Tulos**

Chinese Science Bulletin Bombyx mori -toukista peräisin olevan suu- ja sorkkatautiviruksen rekombinanttipolyproteiinin täydellisellä polyproteiinilla inokuloidun karjan immuunivaste.

**Esimerkki 1.496**

Vaikka yksittäisten solujen RNA-sekvensointitutkimukset ovat alkaneet tuottaa solujen ekspressioprofiileja, on osoittautunut vaikeammaksi tunnistaa ja lokalisoida systemaattisesti kaikki molekyylisolutyypit yksittäisissä elimissä täydellisen molekyylisoluatlaksen luomiseksi. Tässä kuvaamme pisara- ja levypohjaista yksittäisten solujen RNA-sekvensointia, jota on sovellettu ~75 000 ihmisen keuhko- ja verisoluun, yhdistettynä monitahoiseen solujen annotointimenetelmään, jonka avulla olemme pystyneet määrittelemään 58 ihmisen keuhkojen solupopulaation geeniekspressioprofiilit ja anatomiset sijainnit, mukaan luettuna 41 solutyyppiä 45:stä aiemmin tunnetusta solutyypistä tai solun alatyypistä ja 14 uutta solua. Tässä kattavassa molekyyliatlaksessa selvitetään keuhkojen solutyyppien biokemialliset toiminnot sekä soluselektiiviset transkriptiotekijät ja optimaaliset merkkiaineet niiden valmistamiseksi ja seuraamiseksi; määritellään kiertävien hormonien solukohteet ja ennustetaan paikalliset signaalivuorovaikutukset, mukaan luettuina kemokiinien lähteet ja kohteet immuunisolujen liikkumisessa ja ilmentymismuutokset keuhkojen kotiutumisessa; ja yksilöidään solutyypit, joihin keuhkosairauden geeneillä ja hengitystieviruksilla on suora vaikutus. Vertailu hiireen osoitti 17 molekyylityyppiä, jotka näyttävät saaneen tai menettäneen keuhkojen evoluution aikana, ja muita, joiden ilmentymisprofiilit ovat muuttuneet merkittävästi, mikä paljastaa solutyyppien ja solutyyppispesifisen geeniekspression laajan plastisuuden elinten evoluution aikana, mukaan lukien solutyyppien väliset ilmentymisvaihtelut. Tämä atlas tarjoaa molekulaarisen perustan sen tutkimiselle, miten keuhkosolujen identiteetit, toiminnot ja vuorovaikutukset syntyvät kehityksessä ja kudostekniikassa ja muuttuvat sairauksissa ja evoluutiossa. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Ihmisen keuhkojen molekulaarinen soluatlas yksittäisten solujen RNA-sekvensoinnista.

**Esimerkki 1.497**

Hypersytokinaemian uskotaan olevan osasyynä erittäin patogeeniseen H5N1-influenssa A -viruksen aiheuttamaan tautiin. Glysyrritsiinillä tiedetään olevan immunomoduloivia ja tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia, ja siksi se on lääkeehdokas H5N1-viruksen aiheuttaman pro-inflammatorisen geeniekspression hallitsemiseksi. Tässä tutkittiin hyväksytyn parenteraalisen glyserolivalmisteen vaikutuksia H5N1-viruksen replikaatioon, H5N1-viruksen aiheuttamiin pro-inflammatorisiin vasteisiin ja H5N1-viruksen aiheuttamaan apoptoosiin ihmisen monosyyttiperäisissä makrofageissa. Glycyrrhizin 100 lg/ml, joka on terapeuttisesti saavutettavissa oleva pitoisuus, heikensi H5N1-viruksen aiheuttamaa CXCL10:n, interleukiini 6:n ja CCL5:n tuotantoa ja esti H5N1-viruksen aiheuttamaa apoptoosia, mutta ei häirinnyt H5N1-viruksen replikaatiota. Immuunivasteiden maailmanlaajuinen estäminen voi johtaa siihen, että sytotoksiset immuunisolut, mukaan lukien luonnolliset tappajasolut ja sytotoksiset CD8 ? T-lymfosyytit. Huomionarvoista on, että glykyrritsiinipitoisuudet, jotka estivät H5N1-viruksen aiheuttaman pro-inflammatorisen geeniekspression, eivät vaikuttaneet luonnollisten tappajasolujen sytolyyttiseen aktiivisuuteen. Koska H5N1-viruksen aiheuttamalla hypersytokinemialla katsotaan olevan tärkeä rooli H5N1-viruksen patogeneesissä, glykyrritsiini voi täydentää mahdollisten lääkkeiden valikoimaa H5N1-taudin hoidossa.

**Tulos**

Glysyrritsiini estää erittäin patogeenisen H5N1-influenssa A -viruksen aiheuttaman pro-inflammatorisen sytokiinin ja kemokiinin ilmentymisen ihmisen makrofageissa.

**Esimerkki 1.498**

Fangcangin suojasairaalat ovat uusi kansanterveydellinen käsite. Ne otettiin ensimmäistä kertaa käyttöön Kiinassa helmikuussa 2020 koronavirustauti 2019 (COVID-19) -epidemian torjumiseksi. Fangcang-suojasairaalat Kiinassa olivat laajamittaisia, tilapäisiä sairaaloita, jotka rakennettiin nopeasti muuttamalla olemassa olevia julkisia paikkoja, kuten stadioneita ja messukeskuksia, terveydenhuollon tiloiksi. Niissä eristettiin lievää tai keskivaikeaa COVID-19-tautia sairastavat potilaat perheistään ja yhteisöistään ja tarjottiin samalla lääketieteellistä hoitoa, taudin seurantaa, ruokaa, suojaa ja sosiaalista toimintaa. Dokumentoimme Fangcang-suojasairaaloiden kehityksen COVID-19-epidemian puhjetessa Kiinassa ja selitämme niiden kolme keskeistä ominaisuutta (nopea rakentaminen, massiivinen mittakaava ja alhaiset kustannukset) ja viisi keskeistä toimintoa (eristäminen, triage, perusterveydenhuolto, tiheä seuranta ja nopea lähettäminen, elintärkeät elintoiminnot ja sosiaalinen osallistuminen). Fangcang-suojasairaalat voisivat olla tehokkaita osia kansallisissa reaktioissa COVID-19-pandemiaan sekä tuleviin epidemioihin ja kansanterveydellisiin hätätilanteisiin.

**Tulos**

Terveyspolitiikka Fangcang-suojasairaalat: uusi konsepti kansanterveydellisiin hätätilanteisiin vastaamiseksi

**Esimerkki 1.499**

Tutkijat ovat 1900-luvun alusta lähtien yrittäneet stimuloida immuunijärjestelmän kasvainvastaista toimintaa syövän torjumiseksi. Syövän immunoterapian kehittämiseen käytetyt tieteelliset ponnistelut eivät kuitenkaan ole tuottaneet odotettua kliinistä menestystä. Päinvastoin, klassiset antineoplastiset hoidot, kuten leikkaus, sädehoito ja solunsalpaajahoito, ovat ensisijainen hoitomuoto. Syöpäsolujen immunogeenisuudesta ja immuunijärjestelmän kyvystä laajentaa syöpäspesifisiä sytotoksisia T-soluja on kuitenkin olemassa vakuuttavaa näyttöä. Syöpää vastaan suunnattujen T-soluvasteiden tehokas aktivointi riippuu kuitenkin voimakkaasti siitä, miten tehokkaasti kasvaimen antigeenin esittäminen ammattimaisissa antigeenin esittelevissä soluissa, kuten dendriittisoluissa (DC), onnistuu. Useita strategioita on käytetty DC:n antigeenin esittelytoimintojen tehostamiseksi, mutta lopulta syövän immunoterapia ei ole niin tehokasta kuin prekliinisten mallien perusteella voisi odottaa. Tässä katsauksessa kommentoimme näitä ristiriitaisuuksia ja keskitymme siihen, miten säätelyyn käytettävät T-solut ja myeloidiperäiset suppressorisolut vaikuttavat siihen, että DC-pohjainen syöpäimmunoterapia ei ole onnistunut terapeuttisesti.

**Tulos**

Immunologiset esteet syövän immunoterapiassa

**Esimerkki 1.500**

Johdanto: Ongelmallista on edelleen selvittää yhteisperäisen keuhkokuumeen (CAP) syy. Tässä havainnointitutkimuksessa sovellettiin systemaattisesti nykyisin hyväksyttyjä diagnostisia menetelmiä CAP:n vuoksi sairaalahoitoon joutuneisiin potilaisiin, jotta voitaisiin määrittää, kuinka suuressa osassa potilaista etiologinen aiheuttaja voitiin tunnistaa. Menetelmät: Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki potilaat, jotka otettiin sairaalaan ja joiden löydökset sopivat CAP:hen. Lähes kaikista tapauksista otettiin yskös- ja veriviljelyt, virtsatestit pneumokokki- ja legionella-antigeenejä varten, nenänielun pyyhkäisynäytteet viruksen PCR:ää varten ja seerumin prokalsitoniini. Sisäänpääsyyn liittyvät sähköiset potilastiedot käytiin kokonaisuudessaan läpi. Tulokset: Lopullisen kliinisen diagnoosin mukaan 44 potilasta (17,0 %) ei ollut saanut tartuntaa. Aiheuttava bakteeri tunnistettiin vain 60 tapauksessa (23,2 %). PCR:llä tunnistettiin hengitystievirus 42 tapauksessa (16,2 %), joista 12:lla oli dokumentoitu bakteerien yhteisinfektio. 119 (45,9 %) tapauksessa CAP:n syytä ei löydetty; näistä 69:llä (26,6 %) oli oireyhtymä, jota ei voitu erottaa bakteeriperäisestä keuhkokuumeesta. Prokalsitoniini oli koholla potilailla, joilla oli bakteeri-infektio, ja matala potilailla, jotka eivät olleet saaneet infektiota tai joilla oli virusinfektio, mutta niiden välillä oli huomattavaa päällekkäisyyttä. Päätelmät: Vain 23,2 prosentilla 259:stä CAP-oireyhtymää sairastavasta potilaasta oli todettu bakteeri-infektio; 26,6 prosentilla potilaista ei ollut todettu bakteeri-etiologiaa, mutta löydökset muistuttivat läheisesti bakteeri-infektion löydöksiä. Kaikki 259 saivat kuitenkin antibakteerista hoitoa. Journal of Infection (2013) 67, 11e18 Kliinisen kuvan huolellinen tarkastelu voi auttaa tunnistamaan potilaat, joilla ei ole infektiota tai joilla on virusinfektio, ja ehkäpä prokalsitoniini, joka ei ole kohonnut, rauhoittaa heitä. Etiologisen diagnoosin määrittäminen on edelleen vaikeaa. Parempia bakteeri-infektion erottavia tekijöitä tarvitaan kipeästi. Julkaisija: Elsevier Ltd The British Infection Associationin puolesta.

**Tulos**

Voidaanko etiologinen aiheuttaja tunnistaa aikuisilla, jotka joutuvat sairaalahoitoon yhteisperäisen keuhkokuumeen vuoksi: Vuoden mittaisen tutkimuksen tulokset

**Esimerkki 1.501**

Transkutaaninen immunisaatio (TCI) on ei-invasiivinen ja helppokäyttöinen rokotusmenetelmä. Osoitimme eläinkokeissa hydrogeelilaastaria käyttävän transkutaanisen rokotusvalmisteen tehokkuuden ja turvallisuuden. Tässä tutkimuksessa teimme kliinisen tutkimuksen TCI-valmisteemme soveltamisesta jäykkäkouristus- ja kurkkumätärokotukseen ihmisillä. TCI-laite oli hydrogeelilaastari (antigeenitön), joka kiinnitettiin 22 terveen vapaaehtoisen vasemmanpuoleiseen brakiaaliseen mediaaliseen ihoon 48 tunniksi. Seuraavaksi hydrogeelilaastari, joka sisälsi 2 mg jäykkäkouristustoksoidia (TT) ja 2 mg kurkkumätä-toksoidia (DT) TCI-formulaationa, kiinnitettiin 27 terveeseen vapaaehtoiseen 24 tunniksi, ja osa vapaaehtoisista rokotettiin uudestaan TCI-formulaatiolla. Turvallisuuden arvioimiseksi laastarin levityskohtaa tarkkailtiin paikallisten haittavaikutusten arvioimiseksi, ja systeemiset haittavaikutukset määritettiin verikokeella. Antigeeniton hydrogeelilaastari ja TT:tä ja DT:tä sisältävä TCI-valmiste eivät aiheuttaneet paikallisia tai systeemisiä vakavia haittavaikutuksia. Rokotteen tehon arvioimiseksi määritettiin seerumin toksoidispesifiset vasta-ainetitterit ELISA-menetelmällä, ja indusoitujen vasta-aineiden toksiinia neutraloiva aktiivisuus arvioitiin passiivisen haasteen kokeessa. Anti-TT-IgG-titteri ja anti-DT-IgG-titteri kasvoivat, ja parittaisella t-testillä havaittiin merkitsevä vaikutus. Vasta-ainetitterit säilyivät korkeammalla tasolla kuin ennen rokotusta vähintään 1 vuoden ajan. Lisäksi toksoidispesifisiä vasta-aineita tuotettiin toisella rokotuskerralla joillakin koehenkilöillä. TCI-valmisteen annostelulla indusoidut vasta-aineet neutraloivat toksiinin ja estivät myrkkykuoleman hiirillä. Lisäksi TCI-valmisteen levittämisestä johtuvia muutoksia ihon kunnossa havaittiin in vivo konfokaalisessa Raman-spektroskopiassa. Veden ja laastarikomponenttien määrä sarveiskerroksessa kasvoi TCI-valmisteen levittämisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että ihon kunnon muutos liittyi antigeenin tunkeutumiseen. Nämä tiedot osoittavat, että tämä helppokäyttöinen TCI-järjestelmä saa aikaan immuunivasteen ilman vakavia haittavaikutuksia ihmisillä. Tämä helppokäyttöinen ja turvallinen TCI-valmiste mahdollistaa joukkohoidon taudinpurkauksissa ja rokotusten määrän lisäämisen kehitysmaissa, ja se edistää merkittävästi maailmanlaajuisia tartuntatautien vastaisia toimenpiteitä.

**Tulos**

Kliininen tutkimus ihonalaisesta rokottamisesta hydrogeelilaastaria käyttäen jäykkäkouristusta ja kurkkumätää vastaan.

**Esimerkki 1.502**

Raskautta komplisoivia hengitystieinfektioita esiintyy usein, ja ne kattavat monenlaisia sairauksia. Vaikka hengitystieinfektioita ei yleensä esiinny raskauden aikana yleisemmin, ne johtavat usein suurempaan sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen raskauden aikana tapahtuvien fysiologisten mukautusten vuoksi. Raskaana olevat potilaat, joilla on jokin näistä sairauksista, vaativat tehostettua seurantaa ja toimenpiteitä. Keuhkojen fysiologisia muutoksia raskauden aikana käsitellään yksityiskohtaisesti muualla tässä numerossa. Kuten monissa muissakin elinjärjestelmissä, myös hengityselimissä tapahtuu raskauden aikana useita muutoksia. Hengitystilavuus kasvaa, vaikka hengitystaajuus pysyy ennallaan, mikä johtaa minuutti-ventilaation lisääntymiseen, joka on jopa 50 prosenttia suurempi kuin ei-raskaana olevilla naisilla [1] [2] [3] [4] [5] . Minuutin hapenottokyky kasvaa myös, ja se mahdollistaa lisääntyvän hapentarpeen täyttämisen raskauden edetessä. Pakotetussa vitaalikapasiteetissa, keuhkojen komplianssissa tai diffuusiokapasiteetissa ei tapahdu muutosta, mutta toiminnallinen jäännöskapasiteetti pienenee 15-20 prosenttia raskauden päättyessä. Myös keuhkojen kokonaisresistanssi pienenee raskauden aikana, mikä johtuu mahdollisesti progesteronipitoisuuden noususta. Vaikka hemoglobiinin kokonaismäärä lisääntyy ja mahdollistaa kokonaishapenkuljetuskapasiteetin lisääntymisen, veren tilavuuden lisääntyminen - joka on epäsuhtainen hemoglobiinipitoisuuden lisääntymiseen nähden - johtaa fysiologiseen anemiaan, joka 0889-8561/06/$ -see front matter D

**Tulos**

Sheff ield)

**Esimerkki 1.503**

Myketoma on laiminlyöty trooppinen sairaus, joka esiintyy monilla trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla ja jolle on ominaista massiivinen epämuodostuma ja vammautuminen ja joka voi olla kohtalokas, jos sitä ei hoideta varhain ja asianmukaisesti. 50 Myketoma on myös yksi harvinaisista trooppisista sairauksista. Interleukiinit (IL) -35 ja IL-37 ovat äskettäin löydettyjä sytokiineja, joilla on 51 tärkeä rooli immuunijärjestelmän tukahduttamisessa. Näiden 52 interleukiinien ilmentymistä potilailla, joilla on Madurella mycetomatis (M. mycetomatis) -bakteerin aiheuttama eumycetoma 53, ei ole kuitenkaan vielä tutkittu. Tässä tutkimuksessa pyritään määrittämään IL-1-perheen (IL-1β, 54 IL-37) ja IL-12-perheen (IL-12, IL-35) sytokiinipitoisuudet näiden potilaiden ryhmässä sekä näiden sytokiinipitoisuuksien ja potilaiden demografisten ominaisuuksien 55 välinen yhteys. Tämä 56 tapaus-verrokkitutkimus tehtiin Soba University Hospitalin Myketoomatutkimuskeskuksessa, 57 Soba University Hospital, University of Khartoum, Sudan, ja siihen osallistui 140 henkilöä. Heidät jaettiin 58 kahteen ryhmään; ryhmä I: terveet kontrollit [n = 70; keski-ikä 25 vuotta (vaihteluväli 12-70 59 vuotta)]. Ryhmä II: mysetoomapotilaat [n = 70 potilasta; keski-ikä 25 vuotta (vaihteluväli 13-70 60 vuotta)]. Sytokiinipitoisuudet mitattiin seerumista entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä 61 (ELISA). 62 IL-1β- ja IL-12-tasojen ja leesioiden 63 koon ja taudin keston välillä ei ollut merkittävää korrelaatiota, kun taas IL-37- ja IL-35-tasot korreloivat merkitsevästi 64 niiden kanssa. Analyysi korkeampien IL-37-tasojen riskitekijöistä verenkierrossa 65 mysetoomapotilailla osoitti merkittävän negatiivisen yhteyden IL-1β-sytokiiniin, jossa yksikkökohtainen 66 lisäys IL-1β:ssä laskee IL-37-tasoja 35,28 pg/ml. Niiden potilaiden IL-37 67 tasot, joilla mykeettitulehduksen kesto oli ≤ yksi vuosi, olivat 68 pienentyneet merkitsevästi keskimäärin 18,45 verrattuna potilaisiin, joilla mykeettitulehduksen 69 kesto oli ≥ 5vuotta (vertailuryhmä). Lisäksi korkeampien IL-35 . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/502609 doi: bioRxiv preprint 70 mysetoomapotilailla paljasti merkittävän negatiivisen yhteyden IL-12:n kanssa, sillä yksikkökohtainen 71 lisäys IL-12:ssa pienentää IL-35:n tasoja 8,99 pg/ml:llä (p < 0,001). Niiden potilaiden, joilla mykeetti-infektion kesto oli ≤ yksi vuosi, IL-35 72 tasot olivat 73 laskeneet merkitsevästi (p-arvo = 0,002) keskimäärin 41,82:lla verrattuna potilaisiin, joilla 74 mykeetti-infektion kesto oli ≥ viisi vuotta (vertailuryhmä). Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä tutkimus osoittaa, että 75 sekä IL-35 että IL-37 ovat negatiivisesti yhteydessä IL-1β- ja IL-12-tasoihin 76 eumycetoma mycetoma -infektiossa; ja korkeilla IL-37- ja IL-35-tasoilla voi olla negatiivinen 77 vaikutus taudin etenemiseen. 78 79 Kirjoittajat Yhteenveto 80 Mysetoma on etenevä krooninen granulomatoottinen sieni- tai bakteeri-infektio, joka voi 81 johtaa ihonalaisten kudosten, lihasten ja luiden massiiviseen tuhoutumiseen. Myketooma on 82 laiminlyöty sairaus, joka on endeeminen monilla trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla. Jos 83 tautia ei hoideta asianmukaisesti, se johtaa lopulta amputaatioihin ja aiheuttaa 84 haitallisia lääketieteellisiä, terveydellisiä ja sosioekonomisia vaikutuksia potilaille ja yhteisölle. 85 Aiempien tietojen mukaan adaptiivisella immuniteetilla on ratkaiseva merkitys isännän vastustuskyvyssä taudin 86 aiheuttajia vastaan ja taudin etenemisessä. Hiljattain tunnistetut IL -35- ja IL-37-sytokiinit 87 paljastivat tärkeän roolin immuunisuppressiossa. Näiden interleukiinien 88 ilmentymistä mysetoomapotilailla ei kuitenkaan ole vielä 89 tutkittu. Tämän vuoksi tässä tapaus-verrokkitutkimuksessa pyrittiin määrittämään 90 IL-1-perheen (IL-1β, IL-37) ja IL-12-perheen (IL-12, IL-35) pitoisuudet näillä potilailla sekä 91 näiden sytokiinien pitoisuuksien ja potilaiden demografisten 92 ominaisuuksien välinen yhteys. . CC-BY 4.0 International -lisenssi on saatavissa osoitteessa Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on kirjoittaja/antaja. Se . https://doi.org/10.1101/502609 doi: bioRxiv preprint Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että IL-37:n ja IL-35:n tasot korreloivat johdonmukaisesti 94 positiivisesti mykiöleesioiden eri halkaisijoiden sekä niiden keston kanssa. 95 IL-1β:n ja IL-12:n tasot korreloivat kuitenkin johdonmukaisesti negatiivisesti 96 leesioiden eri halkaisijoiden ja mykeettitulehduksen keston kanssa. Myketoomapotilaiden 97 korkeampien IL-37-pitoisuuksien riskitekijöiden analyysi osoitti 98 merkittävän negatiivisen yhteyden IL-1β-sytokiinin kanssa. Lisäksi mykeettipotilaiden 99 korkeampien IL-35-pitoisuuksien riskitekijät osoittivat merkittävän negatiivisen 100 yhteyden IL-12:n kanssa. Nämä havainnot paljastavat IL-35:n ja IL-37:n mahdollisen roolin 101

**Tulos**

Otsikko: 2 Interleukiini-1-sytokiiniperheen (IL-1β, IL-37) ja interleukiini-12-sytokiini 3 -perheen (IL-12, IL-35) rooli eumycetoma-infektion patogeneesissä. Kirjoittajat 7 Vastaava kirjoittaja

**Esimerkki 1.504**

Ensimmäiset in vitro -tutkimukset osoittivat, että tyypin I interferonit (IFN:t: IFN-a, IFN-b) estävät SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) replikaatiota, mutta nukleosidianalogi ribaviriini ei tehonnut Vero-soluissa. Tässä raportissa ribaviriinin osoitettiin estävän SARS-CoV:n replikaatiota viidessä eri eläin- tai ihmisperäisessä solutyypissä terapeuttisesti saavutettavissa olevilla pitoisuuksilla. Koska tyypin I interferonien tai ribaviriinin kliininen SARS-CoV:n vastainen teho on rajallinen, tutkimme IFN-b:n ja ribaviriinin yhdistelmää. Virustuoton määrittäminen osoitti yhdistelmän erittäin synergististä SARS-CoV:n vastaista vaikutusta, mikä viittaa siihen, että ribaviriinia ja IFN-b:tä olisi harkittava SARSin hoidossa.

**Tulos**

Ribaviriini ja interferoni-b estävät synergistisesti SARSiin liittyvän koronaviruksen replikaatiota eläin- ja ihmissolulinjoissa.

**Esimerkki 1.505**

Viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana tuoreiden alkioiden siirtoa on hevosalan tavoin harjoitettu laajalti ja kaupallisessa mittakaavassa eri kamelilajeilla, erityisesti dromedaarikamelilla ja alpakalla. Kyvyttömyys kryosäilyttää alkioita vähentää kuitenkin merkittävästi sen laajempaa käyttöä ja rajoittaa siten valmiuksia hyödyntää eliittigeenivaroja kansainvälisesti. Lisäksi kamelieläinten siemennesteen kryosäilytys on myös vaikeaa, mikä viittaa siihen, että sukusolu on erittäin herkkä jäähdytykselle ja jäädytykselle. Tämän vuoksi kamelidien geenivaroja on edelleen ylläpidettävä elävinä eläinkokoelmina. Koska Lähi-idässä ja Aasiassa esiintyvien tautiepidemioiden, kuten erittäin patogeenisen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän kaltaisten tautiepidemioiden, vuoksi on kiireellisesti luotava tehokas geenipankkijärjestelmä kamelilajeja, erityisesti kamelia, varten. Tässä katsauksessa vertaillaan ja esitetään yhteenveto viimeaikaisesta edistyksestä kamelieläinten alkioiden kryosäilytyksen alalla, yksilöidään neljä mahdollista syytä tehokkaan protokollan hitaaseen kehitykseen ja kuvataan kahdeksan tulevaisuuden suuntaa nykyisten protokollien parantamiseksi. Samalla käsitellään myös tuloksia äskettäisestä dromedaarikamelin alkionsiirtotutkimuksesta, jossa Open Pulled Straw -vitrifioidut alkiot olivat morfologiselta eheydeltään ja eloonjäämisasteeltaan korkeat.

**Tulos**

Kamelieläinten alkioiden kryosäilytyksen nykytilanne ja tulevaisuuden suuntaviivat

**Esimerkki 1.506**

Arbovirukset säilyvät usein monimutkaisissa sykleissä, joissa on mukana selkärankaisia eläimiä, kuten nisäkkäitä tai lintuja, ja verta syöviä hyttysiä. Luonnonvaraisten isäntien rooliin niiden ilmaantumisessa tai uudelleen ilmaantumisessa ihmispopulaatioihin on kuitenkin kiinnitetty vain vähän huomiota. Zika-viruksen äskettäinen ilmaantuminen Amerikassa ja aiemmat chikungunya- ja dengue-virusten esiintymiset pakottavat meidät kohtaamaan mahdollisen uuden tautien ilmaantumisilmiön. Käyttämällä paikkatietopohjaista tiedonlouhintaa mahdollisten bioottisten vuorovaikutusten tunnistamiseksi eri lajien välisen yhteisesiintymisasteen perusteella tunnistimme ne nisäkäslajit, joilla on suurin potentiaali luoda nisäkäs-vektori-vuorovaikutusta, ja pidimme pääasiallisena vektorina Aedes aegypti -lajia. Kymmenestä potentiaalisimmasta nisäkäslajista seitsemän oli lepakoita, joista kaksi oli aiemmin todettu positiivisiksi isänniksi denguelle Meksikossa. Toivomme, että tämä herättää Meksikon kansanterveysviranomaisten ja akateemisten laitosten kiinnostuksen arvioida luonnonvaraisten isäntien roolia arbovirusten ylläpidossa ja leviämisessä.

**Tulos**

Muiden kuin ihmisisäntien mahdollisen roolin ennustaminen Zika-viruksen ylläpidossa

**Esimerkki 1.507**

Tavoitteet: Tavoitteet: Parantaa tietämystä yleisten hengitystievirusten maailmanlaajuisesta epidemiologiasta analysoimalla niiden samanaikaista esiintyvyyttä useilla paikkakunnilla. Menetelmät: Influenssa A- (IAV), influenssa B- (IBV), hengitystiesynkyyti- (RSV) ja parainfluenssavirusinfektioiden (PIV) esiintyvyystiedot vuosilta 2010-2015 kerättiin molekyylidiagnostisia menetelmiä käyttävistä 18 paikallistason (14 maata) laboratorioista, jotka koostuivat paikallisista (n = 6), alueellisista (n = 9) ja kansallisista (n = 3) laboratorioista. Kukin laitos toimitti kuukausittaiset virustapaustiedot sekä yksityiskohtaiset tiedot testatuista potilasryhmistä ja käytetyistä diagnostisista määrityksistä. Tulokset: Pohjoisen pallonpuoliskon lauhkean ilmaston maissa IAV:n, IBV:n ja RSV:n ilmaantuvuushuiput olivat 2-6 kuukautta eteläisen pallonpuoliskon huippuihin nähden eri vaiheessa, ja IAV:llä oli jyrkkä ero 6 kuukauden kohdalla, kun taas IBV:llä ja RSV:llä oli vaihtelevampia, 2-6 kuukauden eroja. Trooppisilla alueilla Singaporessa ja Kuala Lumpurissa näiden virusten esiintyvyys vaihteli ympäri vuoden, kun taas subtrooppisilla alueilla, kuten Hongkongissa, Brisbanessa ja Sydneyssä, IAV:n esiintyvyyshuiput olivat selvästi havaittavissa puolivuosittain, mutta RSV:n ja PIV:n esiintyvyyshuiput eivät. Päätelmät: IAV:n, IBV:n ja RSV:n esiintyvyyshuiput olivat huomattavan samansuuntaisia maailmanlaajuisesti ja maissa, joissa oli useita näytteenottopaikkoja (Kanada, Yhdistynyt kuningaskunta, Australia), huolimatta näiden paikkojen välisistä huomattavista etäisyyksistä.

**Tulos**

Influenssa-, hengitystiesynktiili- ja parainfluenssavirusten vertaileva maailmanlaajuinen epidemiologia Marion Koopmans o INSPIRE-verkoston (International Network for the Sequencing of Respiratory Viruses) puolesta.

**Esimerkki 1.508**

SARS-CoV-2, joka kuuluu koronavirusperheeseen, on vastuussa nykyisestä COVID-19-pandemiasta. Osoitimme aiemmin, että neljä nukleotidianalogia (erityisesti sofosbuviirin, alovudiinin, AZT:n ja tenofoviirialafenamidin aktiiviset trifosfaattimuodot) estävät SARS-CoV-2:n RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (RdRp). Tenofoviiri ja emtrisitabiini ovat DESCOVYn ja TRUVADAn kaksi komponenttia, jotka ovat kaksi FDA:n hyväksymää lääkettä käytettäväksi altistumista edeltävänä profylaksina (PrEP) HIV-infektion ehkäisemiseksi. Kyseessä on ennaltaehkäisevä menetelmä, jossa HIV-negatiiviset (mutta viruksen tartuntariskin kannalta riskialttiit) henkilöt ottavat yhdistelmälääkettä päivittäin vähentääkseen HIV-tartunnan saamisen mahdollisuutta. PrEP voi estää HIV:tä lisääntymästä ja leviämästä elimistössä. Raportoimme tässä, että tenofoviirin ja emtrisitabiinin trifosfaatit, jotka ovat DESCOVYn ja TRUVADAn kaksi komponenttia, toimivat SARS-CoV-2 RdRp:n katalysoiman reaktion terminaattoreina. Nämä tulokset tarjoavat molekyyliperustan DESCOVYn ja TRUVADAn mahdollisuuksien arvioimiseksi COVID-19:n PrEP:nä.

**Tulos**

DESCOVYn ja TRUVADAn kahden komponentin trifosfaatit ovat SARS-CoV-2-polymeraasin estäjiä.

**Esimerkki 1.509**

Ihmisen apinarokon (HMPX) nykyinen uusi esiintyminen on maailmanlaajuinen huolenaihe endeemisissä ja ei-endeemisissä maissa, mutta joillakin alueilla, kuten Aasiassa, terveydenhuollon työntekijöillä on vähemmän kokemusta HMPX-tapausten tunnistamisesta ja hoidosta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida Indonesian yleislääkäreiden, eli etulinjan lääkäreiden, luottamusta HMPX-tapausten hoitoon ja sen ennustavia tekijöitä sekä tutkia heidän näkemyksiään HMPX-tapauksista. Touko-heinäkuun 2019 välisenä aikana Indonesian yleislääkärit vastasivat verkkopohjaiseen kyselyyn. Kyselylomakkeella kerättiin tietoja yleislääkäreiden luottamuksesta, näkökulmasta, sosiodemografisista, työpaikan ja ammatillisista ominaisuuksista, altistumisesta HMPX-tiedolle ja tietämyksestä HMPX:stä. Luottamukseen ja näkökulmaan vaikuttavien selittävien muuttujien tutkimiseen käytettiin logistista regressioanalyysiä. Analyysiin otettiin mukaan 395 yleislääkäriä (77,4 % 510 vastauksesta), joista 10,1 %:lla oli hyvä luottamus ja 34,9 %:lla hyvä luottamus käyttäen 80 %:n ja 70 %:n raja-arvoa. Oikaistussa analyysissä HMPX:ää koskevan tiedon saaminen lääkärikoulutuksen aikana oli ainoa muuttuja, joka oli merkittävästi yhteydessä hyvään luottamukseen (oikaistu kertoimen suhde 2,74, 95 prosentin luottamusväli 1,57-4,78 ja p < 0,001). Noin 73,6 % ja 77.

**Tulos**

Luottamus ihmisten apinarokkotapausten hallintaan Aasiassa: Poikkileikkaustutkimus Indonesian yleislääkäreiden keskuudessa.

**Esimerkki 1.510**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) glykoproteiini 4 (GP4) muistuttaa rakenteeltaan tyypillistä tyypin I kalvoproteiinia, mutta siitä puuttuu hydrofiilinen häntä C-terminaalissa, mikä viittaa siihen, että GP4 saattaa olla lipidiin ankkuroitunut kalvoproteiini. Käyttämällä ihmisen hajoamista kiihdyttävää tekijää (DAF; CD55), joka on tunnettu glykosyylifosfatidyylinositoli (GPI) -lipidiin ankkuroitunut proteiini, valmistettiin kimeerisiä konstruktioita, joilla korvattiin DAF:n GPI-ankkuridomeeni GP4:n oletetulla lipidiin ankkuroituneella domeenilla, ja määritettiin niiden kalvoassosiaatio ja lipaasin pilkkoutuminen soluissa. DAF-GP4-fuusioproteiini kulkeutui plasmakalvoon, ja fosfatidylinositoli-spesifinen fosfolipaasi C (PI-PLC) pilkkoi sen, mikä osoittaa, että GP4:n C-terminaalinen domeeni toimii GPI-ankkurina. GPI-modifikaatiokohdan vieressä olevien jäännösten mutaatiotutkimukset ja infektiivisistä cDNA-klooneista tuotettujen vastaavien mutanttivirusten karakterisointi osoittavat, että GP4:n kyky kalvoassosiaatioon vastasi viruksen elinkelpoisuutta ja kasvuominaisuuksia. GP4:n jäännökset T158 (ω - 2, jossa ω on E160:n GPI-osa), P159 (ω - 1) ja M162 (ω + 2) todettiin tärkeiksi viruksen replikaatiolle, ja M162:lla on erityinen merkitys viruksen infektiivisyyteen. Peptidi-ankkuri-domeenin täydellinen poistaminen GP4:stä johti viruksen infektiivisyyden täydelliseen häviämiseen. Kolesterolin poistaminen solujen plasmakalvosta vähensi virustuotantoa, mikä viittaa lipidisäiliöiden rooliin PRRSV-infektiossa. Huomionarvoista on, että GP4:n havaittiin kolokalisoituvan CD163:n kanssa plasmakalvon lipidilautoissa. Koska CD163:n on raportoitu olevan PRRSV:n solureseptori ja GP4:n on osoitettu olevan vuorovaikutuksessa tämän reseptorin kanssa, tietomme viittaavat lipidisäiliöiden tärkeään rooliin viruksen tunkeutumisen aikana.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen GP4-glykoproteiinin glykosyyli-fosfatidyylinositoli (GPI) -ankkuroitunut kalvoassosiaatio ja sen yhteislokalisaatio CD163:n kanssa lipidisulkeumissa.

**Esimerkki 1.511**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) replikaasigeenin sekvenssi on määritetty. Tämä täydentää kannan CV777 koko genomin sekvenssiä, jonka pituudeksi todettiin 28 033 nukleotidia (nt) (poly A-häntää lukuun ottamatta). PEDV:n vastaavan, mutta toistaiseksi tuntemattoman sekvenssin monistamiseen käytettiin kloonausstrategiaa, jossa käytetään alukkeita, jotka perustuvat konservoituihin alueisiin muiden sellaisten koronavirusten ennustetuissa ORF1-tuotteissa, joiden genomin sekvenssi on määritetty. Näistä tuotteista saatuja alukesekvenssejä käytettiin uusien alukkeiden suunnitteluun, jonka tuloksena PEDV:n koko ORF1:n monistaminen ja sekvensointi onnistui. Nukleotidisekvenssien analyysi paljasti pienen avoimen lukukehyksen (ORF), joka sijaitsee lähellä 5 0-päätä (nt 99±137), ja kaksi suurta, hieman päällekkäistä ORF:ää, ORF1a (nt 297±12650) ja ORF1b (nt 12605±20641). ORF1a:n ja ORF1b:n sekvenssit olivat päällekkäisiä mahdollisen ribosomaalisen kehyksen siirtymäkohdan kohdalla. Aminohapposekvenssianalyysi viittasi siihen, että oletetussa ORF1-proteiinissa on useita toiminnallisia motiiveja. Muiden koronaviruksen replikaasigeenituotteiden analogian perusteella ORF1a:ssa nähtiin kolme proteaasin ja yhden kasvutekijän kaltaista motiivia, ja ORF1b:ssä voitiin osoittaa yksi polymeraasidomeeni, yksi metalli-ioneita sitova domeeni ja yksi helikaasimotiivi. Vertailevat aminohapposekvenssikohdistukset osoittivat, että PEDV on läheisimmin sukua ihmisen koronavirukselle (HCoV)-229E ja tarttuvalle gastroenteriittivirukselle (TGEV) ja vähemmän sukua hiiren hepatiittivirukselle (MHV) ja tarttuvalle keuhkoputkentulehdusvirukselle (IBV). Nämä tulokset siis vahvistavat ja laajentavat PEDV:n rakennegeenien sekvenssianalyysin tuloksia.

**Tulos**

Porcine Epidemic Diarrhoea Coronavirus (PEDV) -genomin sekvenssin valmistuminen

**Esimerkki 1.512**

Tiilapiajärvivirus (TiLV) on negatiivisen sensorisen yksisäikeisen RNA:n (-ssRNA) sisältävä icosahedral-virus, joka on luokiteltu Amnoonviridae-heimon ainoaksi jäseneksi. Vaikka TiLV:n segmentti-1:llä on homologiaa influenssa C -viruksen PB1:n kanssa ja sillä on neljä konservoitunutta motiivia, jotka muistuttavat influenssa A-, B- ja C-polymeraaseja, ei tiedetä, onko TiLV:llä ja ortomyxoviruksella muita yhteisiä ominaisuuksia. Tässä tutkimuksessa halusimme selvittää, agglutinoiko TiLV lintujen ja kalojen erytrosyyttejä ja estävätkö lysosomotrooppiset aineet, kuten ammoniumkloridi (NH 4 Cl), sen replikaatiota, kuten ortomyxovirusten kohdalla. Tuloksemme osoittivat, että influenssaviruskanta A/Puerto Rico/8 (PR8) kykeni hemagglutinoimaan kalkkunan (Meleagris gallopavo), merilohen (Salmo salar L) ja niilinsiilin (Oreochromis niloticus) punasoluja, kun taas lohen tarttuva anemiavirus (ISAV) agglutinoi vain merilohen mutta ei kalkkunan tai tiilian punasoluja. Toisin kuin PR8 ja ISAV, TiLV ei agglutinoitunut kalkkunan, Atlantin lohen tai tilapian RBC-soluihin. qRT-PCR-analyysi osoitti, että 30 mM NH 4 Cl, joka on lysosomotrooppinen emäksinen aine, ei estänyt eikä lisännyt TiLV:n replikaatiota E-11-soluissa. Virusmäärissä ei ollut eroa infektoiduissa soluissa NH 4 Cl -käsittelyn kanssa tai ilman sitä viruksen adsorption aikana tai 1, 2 ja 3 tuntia infektion jälkeen. Kun otetaan huomioon, että hemagglutiniiniproteiinit, jotka sitovat RBC:tä, toimivat myös ligandeina, jotka sitovat isäntäsoluja viruksen sisäänpääsyn aikana, mikä johtaa endosytoosiin ortomyxoviruksissa, tässä esitetyt tiedot viittaavat siihen, että TiLV saattaa käyttää isäntäsoluihin pääsyssä ja niiden replikaatiossa ortomyxoviruksista poikkeavia mekanismeja. Siksi tulevissa tutkimuksissa olisi pyrittävä selvittämään TiLV:n käyttämät mekanismit isäntäsoluihin pääsemiseksi ja sen replikaatiotavan määrittämiseksi tartunnan saaneissa soluissa.

**Tulos**

Tilapia-järvivirus ei hemagglutinoi lintujen ja kalojen erytrosyyttejä eikä NH 4 Cl estä viruksen replikaatiota in vitro.

**Esimerkki 1.513**

Lintuinfluenssavirus (AIV) H9N2 ilmaantui 1990-luvulla taloudellisesti merkittäväksi siipikarjan taudiksi, ja se tarttuu toisinaan ihmisiin ja muihin nisäkkäisiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida H9N2 AIV:n hankkimista ja säilymistä kotikärpäsessä (Musca domestica, Linnaeus 1758) ja sen sisällä laboratorio-olosuhteissa. Ensimmäisessä kokeessa 100 aikuista kotikärpästä jaettiin tasan kontrolli- ja hoitoryhmiin. Hoitoryhmälle syötettiin H9N2-virusta sisältävää ateriaa, kun taas kontrolliryhmälle annettiin samanlaista ateriaa ilman virusta. Viisitoista minuuttia altistumisen jälkeen kussakin ryhmässä kärpäset pestiin kahdesti pintahiukkasten poistamiseksi, desinfioitiin ja homogenisoitiin sitten testausta varten. Kaksi kehon ulkopinnan pesua ja homogenoidut näytteet testattiin H9N2:n varalta, jotta voitiin erottaa ulkoinen ja sisäinen viruskuormitus. Toinen koe suoritettiin samoin, mutta kustakin ryhmästä otettiin viisi kärpästä 0, 6, 24, 48, 72, 96 ja 120 tuntia altistuksen jälkeen. Kaikille näytteille tehtiin reaaliaikainen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RRT-PCR) H9-spesifisen virus-RNA:n havaitsemiseksi. Ensimmäisen kokeen tulokset osoittivat, että viruksen RNA oli havaittavissa sekä ulkoisen pinnan näytteissä että homogenoituneissa näytteissä. Toinen koe osoitti, että H9N2 AIV:n pysyvyys M. domestican kehon ulkopinnalla oli 24 ja 96 tuntia. Lisäksi virus-RNA:n pitoisuus väheni sen jälkeen, kun AIV H9N2:lle oli altistuttu joko kotikärpäsen ulko- tai sisäpuolella. Kaiken kaikkiaan kotikärpänen pystyi kokeellisesti hankkimaan ja säilyttämään H9N2 AIV:n, mikä voi edistää viruksen leviämistä siipikarjatiloilla.

**Tulos**

Matalapatogeenisen lintuinfluenssa H9N2:n in vitro -hankinta ja pidättäminen Musca domestica -lajin (Diptera: Muscidae) toimesta.

**Esimerkki 1.514**

SARS-koronaviruksen pääproteinaasidimeerin entsymaattista aktiivisuutta karakterisoitiin herkällä, kvantitatiivisella määrityksellä. Uusi fluorogeeninen substraatti, (Ala-Arg-Leu-Gln-NH) 2 -Rhodamiini, sisälsi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS CoV) pääproteinaasin konsensussekvenssin pilkkomissekvenssin ja raportoijaryhmänä rodamiini 110:n, joka on yksi tunnetuimmista havaittavista yhdisteistä. Entsyymin geeni kloonattiin ilman puhdistustunnisteita, se ilmentyi Escherichia coli -bakteerissa ja entsyymi puhdistettiin. SARS CoV:n pääproteinaasidimeerin entsyymiaktiivisuus voitiin helposti havaita alhaisissa pM-pitoisuuksissa. Entsyymillä oli korkea K m -arvo, ja se on epätavallisen herkkä ionivahvuudelle ja pelkistäville aineille.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen pääproteinaasidimeerin entsymaattinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.515**

Viruksen kaltaiset hiukkaset (VLP) ovat alayksikkörokotteiden luokka, joka eroaa liukoisista rekombinanttiantigeeneistä VLP-rakenteeseen liittyvän vahvemman suojaavan immunogeenisuuden ansiosta. Kuten emovirukset, VLP:t voivat olla joko vaipattomia tai vaipallisia, ja ne voivat muodostua yhden tai useamman viruksen rakenneproteiinin ilmentymisen jälkeen rekombinanttisessa heterologisessa järjestelmässä. VLP:n monimutkaisuudesta riippuen se voidaan tuottaa joko prokaryoottisessa tai eukaryoottisessa ekspressiojärjestelmässä käyttäen kohdetta koodaavia rekombinanttivektoreita, tai joissakin tapauksissa se voidaan koota soluttomissa olosuhteissa. Tähän mennessä on tuotettu erilaisia VLP-pohjaisia rokote-ehdokkaita, jotka kohdistuvat erilaisiin virus-, bakteeri-, lois- ja sienipatogeeneihin sekä muihin kuin infektiosairauksiin, erilaisissa ekspressiojärjestelmissä. Jotkin VLP:t ovat edenneet kliiniseen kehitystyöhön, ja muutamat niistä on lisensoitu ja kaupallistettu. Tässä artikkelissa tarkastellaan eri järjestelmissä tuotettuja VLP-pohjaisia rokotteita, niiden immunogeenisuutta eläinmalleissa ja niiden tilannetta kliinisessä kehityksessä.

**Tulos**

Viruksen kaltaiset hiukkaset erittäin tehokkaana rokotealustana: Kohteiden ja tuotantojärjestelmien monimuotoisuus ja edistyminen kliinisessä kehityksessä.

**Esimerkki 1.516**

Sian veren mononukleaaristen solujen (PBMC) osoitettiin tuottavan interferoni-a:ta (IFNa), kun niitä inkuboitiin solujen kanssa, jotka olivat infektoituneet koronaviruksen, tarttuvan gastroenteriittiviruksen, kanssa. IFNa:ta tuottavien solujen karakterisoimiseksi käytettiin monoklonaalisia vasta-aineita (mAb), joilla oli spesifisyys leukosyyttien alaryhmille ja päähistokompatibiliteettikompleksin (MHC) antigeeneille. IFNa:n tuotannon todettiin olevan ei-fagosyyttisten, ei-adherenttien, ei-T-, ei-B-, CD4+ (ja vähäisemmässä määrin CD8+) MHC-luokan II-positiivisten solujen toimintaa. Lisäksi anti-MHC (luokka II) mAb:n lisääminen PBMC:n inkuboinnin aikana virusinfektoitujen solujen kanssa vähensi IFN:n tuottoa, mikä viittaa siihen, että näiden pinta-antigeenien peittäminen muuttaa PBMC:n reagointikykyä IFN-induktioon.

**Tulos**

IFNa:ta tuottavien veren mononukleaarisolujen karakterisointi sen jälkeen, kun ne ovat saaneet induktiota CORONAVIRUS-sairaista soluista (PORCINE TRANSMISSIBLE GASTROENTERITIS VIRUS).

**Esimerkki 1.517**

Suuri osa makrofagien toiminnalliseen spesifisyyteen liittyvästä biologiasta on syntynyt tutkimalla tulehduksen aiheuttamia polarisoivia signaaleja, mutta tämä tapahtuu myös homeostaasissa, mikä edellyttää kudosspesifisiä ympäristötekijöitä, jotka vaikuttavat makrofagien fenotyyppiin ja toimintaan. Reseptorityrosiinikinaasien TAM-reseptoriperhe (Tyro3, Axl ja MerTK) välittää apoptoottisten solujen ei-tulehdusperäistä poistamista fagosyyttien toimesta fosfatidyyliseriiniin sitoutuvien molekyylien Gas6 tai Protein S välityksellä. Osoitamme, että yksi tällainen TAM-reseptori (Axl) ekspressoituu yksinomaan hiiren hengitystiemakrofageissa mutta ei interstitiaalisissa makrofageissa tai muissa keuhkojen leukosyyteissä homeostaattisissa olosuhteissa ja että se on konstitutiivisesti sidottu kaasuun Gas6:een. Axl-ekspressio indusoituu voimakkaasti terveissä ja tulehtuneissa hengitysteissä ilmentyvän GM-CSF:n vaikutuksesta sekä tyypin I interferonin tai TLR3-stimulaation vaikutuksesta ihmisen ja hiiren makrofageissa, mikä osoittaa Axl:n mahdollisen osallistumisen apoptoottisten solujen poistoon tulehdusolosuhteissa. Axlin puuttuminen ei nimittäin aiheuta steriiliä tulehdusta terveessä tilassa, mutta se johtaa liioiteltuun keuhkotulehdukseen influenssatartunnan yhteydessä. Nämä tiedot viittaavat siihen, että Axl mahdollistaa hengitystiemakrofagien spesifisen tunnistamisen ja että sen ilmentyminen on kriittistä makrofagien toiminnalliselle lokeroitumiselle ilmatiloissa tai keuhkojen välitilassa. Ehdotamme, että tämä voi olla kriittinen ominaisuus, jolla estetään liiallinen tulehdus, joka johtuu sellaisten apoptoottisten solujen sekundaarisesta nekroosista, joita ei ole poistettu efferosytoosin avulla. Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä sekä louhia tällaisten asiakirjojen sisältöä akateemista tutkimusta varten noudattaen aina kaikkia käyttöehtoja: http://www.nature.com/authors/editorial\_policies/license.html#terms Kirjeenvaihto: T Hussell (tracy.hussell@manchester.ac.uk; puhelin: +44 161 2751537).

**Tulos**

Axl-reseptorin tyrosiinikinaasi on makrofagien toiminnan erottava tekijä tulehtuneissa keuhkoissa Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts

**Esimerkki 1.518**

Retrovirukset luokitellaan eksogeenisiin ja endogeenisiin retroviruksiin tartuntatavan mukaan. Endogeeniset retrovirukset (ERV) ovat retroviruksia, jotka ovat integroituneet sukusoluihin ja periytyvät vanhemmilta jälkeläisille. Useimmat ERV:t inaktivoituvat deletioiden ja mutaatioiden kautta; tietyt ERV:t säilyttävät kuitenkin infektiivisyytensä ja infektoivat samaa isäntää ja uusia isäntiä kuin eksogeeniset retrovirukset. Kaikilla kotikissoilla on tarttuva ERV, jota kutsutaan RD-114-virukseksi. Useita koirien ja kissojen heikennettyjä rokotteita valmistetaan käyttäen RD-114-virusta tuottavia solulinjoja, kuten Crandell-Reesin kissan munuaissoluja; sen vuoksi on mahdollista, että tartuntavaarallinen RD-114-virus saastuttaa eläviä heikennettyjä rokotteita. Japanilaiset ja brittiläiset tutkimusryhmät havaitsivat hiljattain, että useat kissojen ja koirien rokotteet olivat todellakin saastuneet tarttuvalla RD-114-viruksella. Tämä oli ensimmäinen tapaus, jossa "tarttuvien" ERV:iden kontaminaatio todettiin elävissä heikennetyissä rokotteissa. RD-114-virus lisääntyy tehokkaasti koirien solulinjoissa ja primaarisoluissa. Siksi on mahdollista, että RD-114-virus tarttuu koiriin saastuneiden rokotteiden rokottamisen jälkeen ja aiheuttaa proliferatiivisia sairauksia ja immuunisuppressiota, jos se sopeutuu kasvamaan tehokkaasti koirissa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto RD-114-viruksen kontaminaation esiintyvyydestä elävissä heikennetyissä rokotteissa ja RD-114-viruksen aiheuttaman tartunnan mahdollisista riskeistä koirille. Retrovirukset pääsevät isäntäsoluihin kuoriproteiinien sitoutumisen kautta isännän reseptoriin (reseptoreihin). Soluihin päästyään viruksen RNA käänteiskirjoitetaan DNA:ksi, minkä jälkeen DNA integroituu isännän genomiin provirukseksi. Viruksen RNA transkriboituu proviruksesta, ja viruksen rakenne- ja entsymaattiset proteiinit syntetisoidaan transkriboidusta viruksen RNA:sta. Retrovirukset luokitellaan eksogeenisiin ja endogeenisiin retroviruksiin tartuntatavan mukaan [14] . Yleensä eksogeeniset retrovirukset infektoivat somaattisia soluja mutta eivät sukusoluja, ja ne tarttuvat horisontaalisesti viruspartikkelien välityksellä. Toisaalta ERV:t ovat retroviruksia, jotka ovat integroituneet sukusoluihin. ERV:t käyttäytyvät kuten tavalliset geenit, ja ne periytyvät vanhemmilta jälkeläisille Mendelin lain mukaisesti. ERV:t vievät noin 10 prosenttia nisäkkäiden genomista, ja ne inaktivoituvat useimmiten deletioilla ja mutaatioilla [14, 15, 17, 27] . Rajoitettu määrä ERV:tä säilyttää kuitenkin infektiivisyytensä ja tartuttaa uusia isäntiä eksogeenisina retroviruksina [6] . Eksogeeniset retrovirukset luokitellaan seitsemään sukuun, joita ovat alfaretrovirus, betaretrovirus, gammaretrovirus, deltaretrovirus, epsilonretrovirus, spumaretrovirus ja Elektroninen oheismateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Elävien heikennettyjen rokotteiden saastuminen tarttuvalla kissan endogeenisella retroviruksella (RD-114-virus).

**Esimerkki 1.519**

a b s t r a c t EGFR-mutanttien keuhkojen adenokarsinoomat sisältävät solujen osapopulaation, joka on läpikäynyt epiteeli-tomesenkymaalisen siirtymän ja voi kasvaa EGFR:stä riippumatta. Näiden syöpäsolujen tappamiseksi tarvitaan uutta terapeuttista lähestymistapaa EGFR:n estäjien lisäksi. Jos jokin molekyyli ilmentyy spesifisesti tällaisten EGFR:stä riippumattomien EGFR-mutanttien syöpäsolujen solupinnalla, se voi olla terapeuttinen kohde. Havaitsimme, että EGFR-mutantista keuhkojen adenokarsinoomaa edustavasta HCC827-solulinjasta (EGFR-mutantista keuhkoahtaumatautisolulinjasta) johdettu mesenkymaalinen EGFR:stä riippumaton alalinja ilmentää angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:ta (ACE2) enemmän kuin sen vanhemmat solut. ACE2:ta ilmentyi ainakin osittain myös useimmissa tutkituissa primaarisissa EGFR-mutaatioita sisältävissä keuhkojen adenokarsinoomissa, ja ACE2:n ilmentymistaso syöpäsoluissa oli paljon korkeampi kuin normaaleissa keuhkoepiteelisoluissa. Lisäksi kehitimme hiiren monoklonaalisen anti-ACE2-vasta-aineen (mAb), nimeltään H8R64, jonka ACE2:ta ilmentävät solut sisäistivät. Jos valmistettaisiin vasta-aine-lääkekonjugaatti, joka koostuisi H8R64:ään perustuvasta humanoidusta mAb:stä ja voimakkaasta syöpälääkkeestä, se voisi olla tehokas EGFR-mutaatioita sisältävien keuhkojen adenokarsinoomien hoidossa.

**Tulos**

Angiotensiinikonvertaasientsyymi 2 on potentiaalinen terapeuttinen kohde EGFR-mutantti keuhkojen adenokarsinooman hoidossa.

**Esimerkki 1.520**

Vaikka perinteisiä mikrobilääkkeitä on pidetty ihmeellisinä parannuskeinoina viimeisten 80 vuoden ajan, lisääntyvä mikrobilääkeresistenssi edellyttää merkittäviä ja nopeita toimia. Uusien, mutta edelleen perinteisten systeemisten mikrobilääkkeiden kehittäminen, joilla on vain yksi vaikutustapa tai -paikka, ei kuitenkaan helpota tilannetta, koska on luultavasti vain ajan kysymys, milloin tällaisetkin aineet muuttuvat tehottomiksi. Tähän käsitykseen perustuvien uusien aineiden tuottamisen jatkaminen ei ole hyväksyttävää, ja ongelmaan tarvitaan yhä enemmän vaihtoehtoisia lähestymistapoja. Sitä vastoin valolla aktivoituvat molekyylit, joita kutsutaan fotoantimikrobilääkkeiksi, vaikuttavat paikallisesti tuottamalla paikan päällä erittäin reaktiivisia happilajeja, jotka hyökkäävät samanaikaisesti patogeenisen kohteen eri biomolekyylikohtiin ja tarjoavat näin ollen useita ja vaihtelevia vaikutuskohteita. Tämä epäspesifisyys kohteessa ohittaa perinteiset resistenssimekanismit ja estää resistenssin kehittymisen itse aineille. Fotoantimikrobihoito on turvallista ja helppoa toteuttaa, ja toisin kuin tavanomaiset aineet, fotoantimikrobisten aineiden vaikutusspektri kattaa bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet. Kliinisiä kokeita näistä uusista, todella laajavaikutteisista ja vähän myrkyllisistä aineista on kuitenkin tehty vain vähän, ja tutkimus- ja kehittämistoiminnan rahoitus on lähes olematonta. Valokuvaantimikrobilääkkeet ovat yksi harvoista keinoista päästä eteenpäin lääkkeille vastustuskykyisten tartuntatautien suossa, ja niitä olisi tutkittava perusteellisesti. Tässä henkilökohtaisessa katsauksessa nostamme esiin uusia fotoantimikrobisia teknologioita, jotka tarjoavat monilla sovellusaloilla toimivan vaihtoehdon perinteisille lääkkeille ja voisivat siten hidastaa resistenssin kehittymistä. Alkuperäinen raportti 11 fotoantimikrobisesta vaikutuksesta julkaistiin vuonna 1900, jolloin Raab osoitti Paramecium caudatum -bakteerin inaktivoituvan, kun se altistettiin akridiini- tai eosiiniväriaineille ja sitten valotettiin auringonvalolla. Raabin ohjaajat von Tappeiner ja Jesionek sovelsivat tätä lähestymistapaa kasvainsoluihin ja raportoivat tuloksistaan vuonna 1905. 12 Fotodynaamisen hoidon mikrobilääkkeelliset ja syöpälääkkeelliset lähestymistavat on siis tunnettu jo yli vuosisadan ajan. Syöpälääkkeiden vastainen fotodynaaminen hoito on nykyään kliinistä todellisuutta sairaaloissa ja ihotautien klinikoilla kaikkialla maailmassa, myös aktiinisen keratoosin ja tyvitumakkeiden hoidossa Wainwright et al.

**Tulos**

Valokuvaantimikrobiset aineet - pelkäämmekö valoa? HHS Public Access

**Esimerkki 1.521**

Eläinmalleista, uhanalaisista lajeista ja muista kuin kotieläiminä pidetyistä tuotantoeläimistä (esim. peuroista) saatujen alkioiden kuljetus voi vähentää/välttää tarvetta kuljettaa syntymän jälkeisiä eläimiä, ja siksi se on herättänyt kiinnostusta biolääketieteen ja luonnonsuojelun aloilla. Geeniplasman tehokas siirtäminen maailmanlaajuisesti edellyttää vakiintuneita tietokantoja. Alkioiden kryosäilytyksestä on tullut rutiininomaisesti menestyksekäs tekniikka monien lajien osalta, ja monille kohdelajeille pyritään kehittämään käyttökelpoisia kryopankkeja. Suositeltuja säännöksiä ei-perinteisten (eli muiden kuin kotieläinlajien) lajien alkioiden siirtämisestä ei ole olemassa. Parhaillaan pyritään laatimaan kotimaisia ja kansainvälisiä käsittelyohjeita ja suosittelemaan sopivia karanteeniolosuhteita alkioiden tuonnin helpottamiseksi. Alkioiden siirtopyrkimysten tukemiseksi kannustetaan tekemään lisää perustutkimusta zona pellucidan ja taudinaiheuttajien välisestä vuorovaikutuksesta.

**Tulos**

EMBRYOJEN TUONTI- JA CRYOBANKKAUSSTRATEGIAT LABORATORIOELÄIMILLE JA VILJELYELÄIMILLE

**Esimerkki 1.522**

Nipah-virus (NiV) ja Hendra-virus (HeV) ovat läheistä sukua olevia, hiljattain ilmaantuneita paramyxoviruksia, jotka voivat aiheuttaa huomattavaa sairastavuutta ja kuolleisuutta useille nisäkäslajeille, myös ihmisille. Henipavirusspesifisiä rokotteita ei ole vielä kaupallisesti saatavilla, ja uusien viruslääkkeiden kehittäminen henipavirusten aiheuttamien tappavien infektioiden ehkäisemiseksi on erittäin toivottavaa. Tässä kuvataan NiV:n G-proteiinia ilmentävien adeno-assosioituneen viruksen (AAV) rokotteiden kehittämistä. Näiden rokotteiden karakterisointi hiirillä osoitti, että yksi lihaksensisäinen AAV-injektio riitti voimakkaan ja pitkäkestoisen vasta-ainevasteen aikaansaamiseksi. Siirtotutkimukset hamstereilla osoittivat lisäksi, että kaikki rokotetut eläimet olivat suojattuja tappavalta NiV:n aiheuttamalta haasteelta. Lisäksi tämä rokote aiheutti ristiinsuojaavan immuunivasteen, joka pystyi suojaamaan 50 prosenttia eläimistä HeV:n aiheuttamalta haasteelta. Tämä tutkimus esittelee uuden tehokkaan rokotusstrategian henipaviruksia vastaan ja avaa uusia näkymiä AAV-vektoreiden käyttöön rokotteina uusia tauteja vastaan.

**Tulos**

Suojaus Henipavirusinfektiota vastaan käyttämällä rekombinantti Adeno-assosioituneen viruksen ja vektorin välisiä rokotteita.

**Esimerkki 1.523**

Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) lisääntyy pääasiassa suolen epiteelisoluissa ja aiheuttaa vakavia vaurioita isäntäsoluille, mikä johtaa ripuliin. Pinnan NHE3 toimii keskeisenä säätelypaikkana, joka ohjaa sähköneutraalia Na + -absorptiota. Tässä tutkimuksessa tuloksemme osoittivat, että pinnan NHE3-pitoisuus väheni merkittävästi TGEV-infektion jälkeen, kun taas proteiinin kokonaisekspressiotaso ei muuttunut merkittävästi, ja NHE3-aktiivisuus väheni vähitellen pitkittyneen infektioaikana. Tämän jälkeen estimme SGLT1-ekspressiota vastaavasti lentiviraalisella interferenssillä ja lääkkeellisellä estolla. Estotutkimukset osoittivat, että SGLT1-välitteisen p38MAPK/AKt2-signalointireitin alavirran avainproteiinien, MAPKAPK-2:n ja EZRINin, fosforylaatiotaso nousi merkittävästi. Myös pinnan NHE3-ekspressio lisääntyi merkittävästi, ja NHE3-aktiivisuus lisääntyi myös merkittävästi. Nämä tulokset osoittavat, että TGEV-infektio voi estää NHE3:n translokaatiota ja heikentää natrium-vedenvaihdon aktiivisuutta SGLT1-välitteisen p38MAPK/AKt2-signalointireitin kautta, mikä vaikuttaa solujen elektrolyytin imeytymiseen ja johtaa ripuliin.

**Tulos**

Vähentynyt NHE3-aktiivisuus ja liikenne TGEV-infektoituneissa IPEC-J2-soluissa SGLT1-välitteisen P38 MAPK/AKt2-reitin kautta

**Esimerkki 1.524**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida joitakin immunologisia malleja, jotka liittyvät luonnolliseen ja hankittuun resistenssiin MHV3:aa vastaan, käyttäen alkuperäistä mallia, jossa käytetään geneettisesti muunnettuja hiirilinjoja, jotka on valittu korkean (H III ) ja matalan (L III ) vasta-aineherkkyyden vuoksi. Kuten aiemmin on osoitettu, alttiilla H III -hiirillä havaittiin alhaisempi MHV-vasta-ainepitoisuus kuin resistenteillä L III -hiirillä. F 1 (H Â L) -hybridien ja F 2 -hybridien sekä takaisinristeytyssegregaattien kuolleisuusasteet heijastivat molempien ominaisuuksien yhteishallitsevuutta, ja eloonjääneillä oli korkeammat olemassa olevat anti-MHV-vasta-ainetitterit. Nämä tiedot osoittavat, että molemmilla linjoilla oli potentiaalia syntetisoida vasta-aineita ja että alttiiden H III -hiirten hankkima resistenssi oli samansuuntainen vasta-aineiden synteesin kanssa. H III -hiirillä resistenssin aikaansaamiseksi tarvittiin kuitenkin korkeampia vasta-ainetittereitä kuin L III -hiirillä. Verrattuna uvMHV3:een yksittäinen immunisointi sukua olevalla tarttuvalla MHV-kannalla aiheutti suuremman vasta-ainesynteesin ja johti siihen, että H III -hiiret vastustivat MHV3-haastetta. H III -hiirillä havaittiin aina suora korrelaatio vasta-ainetason ja infektiokestävyyden välillä. Vaikka ne saivat aikaan Th2-vasteen, kuten IgG1-vasteet osoittivat, ne pystyivät myös helposti syntetisoimaan suuria määriä IgG2a-vasta-aineita immunisoinnin jälkeen tai infektion aikana, mikä kuvastaa Th1-vastetta. Anti-MHV-vasta-aineiden siirto alttiisiin H III -hiiriin pystyi antamaan resistenssin MHV3:lle edellyttäen, että vasta-aineita oli olemassa ennen virusinfektiota ja suuria määriä. Näiden eläinten vastustuskyky ja eloonjäämisaika kasvoivat annettujen vasta-aineiden määrän kasvaessa. Jos nämä suorat ja selkeät tiedot viittaavat siihen, että H III -hiiret voivat hankkia resistenssin vasta-aineiden avulla, resistenttien L III -hiirten resistenssin perusta voi perustua mekanismeihin, jotka eivät ole yhtä riippuvaisia vasta-aineista.

**Tulos**

Vasta-aineherkkyys geneettisesti muunnettujen vasta-aineherkkien hiirten immunisoinnissa ja haastamisessa hiiren hepatiittiviruksella 3.

**Esimerkki 1.525**

Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) -hanke on suurin monikansallinen lapsuusiän keuhkokuumeen etiologiatutkimus sitten 1980-luvulla toteutetun Board on Science and Technology in International Development -tutkimuksen. Se ei kuitenkaan ole ainoa viimeaikainen tai meneillään oleva keuhkokuumeen etiologiatutkimus, eikä se voi kattaa kaikkia kehitysmaiden epidemiologisia olosuhteita, vaikka tutkimuskohteita on seitsemän. Rahoittajat, tutkijat ja poliittiset päättäjät luottavat parhaaseen saatavilla olevaan näyttöön suunnitellessaan strategisesti ohjelmia, uusia tutkimussuuntia ja toimenpiteitä. Tavoitteenamme oli kuvata alle viisivuotiaiden lasten keuhkokuumeen etiologiaa koskevien viimeaikaisten tutkimusten nykytilanne kehittyneissä maissa ja kehitysmaissa, mikä selvisi kirjallisuuskatsauksen avulla, jossa tarkasteltiin asiaa koskevia tutkimuksia, joista oli tietoja vuodesta 2000 lähtien, ja kyselytutkimuksen avulla, joka tehtiin lapsuusiän keuhkokuumeen tutkijoille. Keräsimme tietoja tutkimusväestöstä, tutkimusasetelmasta, tapausmäärittelyistä, laboratorionäytteistä ja -menetelmistä sekä tunnistetuista taudinaiheuttajista. Kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin 88 tutkimusta, joissa oli tuloksia lasten keuhkokuumeen etiologiasta. Kesäkuuhun 2010 mennessä tutkijoille suunnatussa kyselyssä tunnistettiin vielä 65 meneillään olevaa ja hiljattain valmistunutta lasten keuhkokuumeen etiologiaa koskevaa tutkimusta. Tämä osoittaa, miten laajaan kontekstiin PERCH-tutkimus on sijoitettava. Maisema-analyysi paljastaa kuitenkin myös, että tapausmäärittelyt, kliinikon osallistumisen taso, laitostyypit, näytteiden keruu ja laboratoriotekniikat ovat moninaisia. Se vahvistaa tarvetta standardoida nykyisten ja tulevien keuhkokuumeen etiologiatutkimusten menetelmät ja analyysit, jotta voidaan optimoida niiden kumulatiivinen potentiaali kuvaamaan tarkasti lapsuusiän keuhkokuumeen mikrobiologisia syitä. Joka vuosi noin 1,6 miljoonaa lasta kuolee keuhkokuumeeseen [1]. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) -tutkimus on suurin lapsuusiän keuhkokuumetta koskeva monipaikkainen tutkimus sen jälkeen, kun Board of Science and Technology for International Development (BOSTID) -tutkimukset tehtiin 1980-luvulla [2] . PERCH-tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa keuhkokuumeen odotettavissa olevat etiologiset syyt vuonna 2015, jolloin kehitysmaissa bakteeriperäisen keuhkokuumeen tärkeimpien syiden, Streptococcus pneumoniaen ja Haemophilus influenzae tyyppi b:n (Hib), aiheuttama taakka todennäköisesti vähenee merkittävästi konjugaattirokotteiden laajamittaisen käyttöönoton ja käytön myötä. Lisäksi PERCH hyödyntää uusia molekyylidiagnostiikkatekniikoita, joita ei ollut käytettävissä kaksi vuosikymmentä sitten, kun BOSTID-tutkimukset tehtiin. Toinen merkittävä ero PERCH-tutkimuksen ja BOSTID-tutkimusten välillä on se, että PERCH-tutkimukseen osallistuvat seitsemän tutkimuspaikkaa noudattavat pitkälle standardoitua protokollaa, johon sisältyy ilmoittautumiskriteerien, näytteiden keruun ja laboratoriotestien standardointi. Vaikka PERCH on suurin kehitysmaissa viimeisten kahden vuosikymmenen aikana tehty monikansallinen, lapsuusiän keuhkokuumeen etiologinen tutkimus, se ei ole ainoa nykyaikainen keuhkokuumeen etiologinen tutkimus, eikä se voi kattaa kaikkien epidemiologisten olosuhteiden koko monimutkaisuutta. Viime vuosina monet kehittyneiden maiden ja kehitysmaiden toimipaikat ovat käynnistäneet keuhkokuumetutkimuksia, joista saadaan etiologisia tietoja. Nämä tutkimukset

**Tulos**

Kirjallisuuskatsaus ja katsaus lapsuusiän keuhkokuumeen etiologiaa koskeviin tutkimuksiin: 2000-2010.

**Esimerkki 1.526**

CD25+CD4+-säätelytason T-solujen (Treg) vaikutusta keskushermoston (CNS) akuuttiin ja krooniseen virusinfektioon tutkittiin käyttämällä gliatrooppista hiiren koronavirusta. Treg-arvoja CNS:ssä oli eniten T-soluvälitteisen viruksen alkukontrollin aikana, ne vähenivät ja pysyivät sitten suhteellisen vakaina persistenssin aikana. Anti-CD25-hoito ei vaikuttanut tulehdussolujen rekrytointiin CNS:ssä. Viruksen hallinta viivästyi aluksi, mutta se ei kuitenkaan vaikuttanut viruksen hallinnan kinetiikkaan eikä viruksen pysyvyyteen. Sitä vastoin Treg:n puuttuminen akuutin vaiheen aikana johti demyelinaation lisääntymiseen viruksen pysyvyyden aikana. Nämä tiedot viittaavat siihen, että keskushermoston tulehdus, viruskontrollin eteneminen ja viruksen pysyvyys ovat suhteellisen riippumattomia CD25 + CD4 + Treg:stä. Niiden puuttuminen akuutin infektion aikana muuttaa kuitenkin isännän kykyä rajoittaa kudosvaurioita.

**Tulos**

CD25 + CD4 + T-solujen rooli keskushermoston akuutissa ja pysyvässä koronavirusinfektiossa.

**Esimerkki 1.527**

Taustaa: Influenssaviruksen replikaation isäntätekijät ovat usein tärkeissä topologisissa asemissa proteiini-proteiini-interaktioverkoissa. Tässä työssä tutkitaan, miten proteiinien tiloja voidaan manipuloida hallittavuusanalyysin avulla: määrittelemällä pienin manipulointi, joka tarvitaan solusysteemin ohjaamiseksi mihin tahansa haluttuun tilaan. Tässä tehdään kaksiosainen hallittavuusanalyysi kahdesta proteiiniverkosta: isäntäverkko, joka edustaa tervettä solutilaa, ja influenssa A -viruksen ja isännän välinen verkko, joka edustaa infektoitunutta solutilaa. Tässä yhteydessä hallittavuusanalyyseillä pyritään tunnistamaan keskeiset infektoituneen solun etenemistä säätelevät isäntätekijät. Tätä tietoa voidaan hyödyntää biologisissa jatkoanalyyseissä, jotta voidaan ymmärtää taudin dynamiikkaa ja eristää proteiineja, joita voidaan tutkia lääkekohde-ehdokkaina. Tulokset: Sekä topologiset että hallittavuusanalyysit antavat todisteita laajakantoisista verkostovaikutuksista, jotka johtuvat viruksen ja isäntäproteiinin vuorovaikutusten lisäämisestä. Viruksen kanssa vuorovaikutuksessa olevat ja ajuri-isäntäproteiinit ovat merkittäviä sekä topologisesti että hallittavuuden kannalta, joten niillä on tärkeä rooli solujen käyttäytymisessä infektion aikana. Toiminnallisessa analyysissä havaitaan tulosten päällekkäisyyttä aiempien siRNA-tutkimusten kanssa, jotka koskevat influenssan replikaatioon osallistuvia isäntätekijöitä, NF-kB-reitin ja infektion merkitystä sekä rooleja interferonia säätelevinä geeneinä. Topologian, hallittavuuden ja funktionaalisen roolin perusteella 24 proteiinilla tunnistetaan olevan infektoituneelle solulle ominaisia säätelytehtäviä. Näitä proteiineja suositellaan jatkotutkimuksiin potentiaalisina viruslääkkeiden kohteina. Päätelmät: Influenssa A -viruksen kausiluonteiset taudinpurkaukset ovat vuosittain merkittävä sairauksien ja kuolemantapausten aiheuttaja kaikkialla maailmassa, ja pandemian uhka on jatkuva. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tehostaa viruslääkkeiden kohdekohteiden löytämistä käyttämällä olemassa olevia proteiini-proteiini-interaktiotietoja ja verkostoanalyysimenetelmiä. Nämä tulokset ovat hyödyllisiä influenssavirusta koskevissa tulevissa tutkimuksissa, sekä kokeellisissa että laskennallisissa, ja ne antavat näyttöä siitä, että topologian ja hallittavuusanalyysien yhdistelmä voi olla arvokas tulevissa ponnisteluissa lääkekohteiden löytämisessä.

**Tulos**

Influenssaviruksen ja isännän proteiini-proteiinien vuorovaikutusverkostojen kaksoiskontrolloitavuuden analyysi viruslääkkeiden kohdekohteiden löytämiseksi.

**Esimerkki 1.528**

Tavoitteet: Vaikea influenssa voi johtaa teho-osastolle joutumiseen. Tutkimme, kuvastavatko teho-osastotiedot influenssan kaltaisen sairauden (ILI) aktiivisuutta väestössä ja voivatko teho-osaston hengitystieinfektiot ennustaa influenssaepidemioita. Menetelmät: Laskimme aikaviiveen ja korrelaation ILI-esiintyvyyden (ILI:n vartiointiseurannasta, joka perustuu yleislääkäreiden (GP) konsultaatioihin) ja hengitystieinfektiota sisältävien teho-osastohoitoon otettujen potilaiden prosenttiosuuden (Alankomaiden kansallisesta tehohoitorekisteristä) välillä vuosina 2003-2011. Lisäksi kolmen ensimmäisen vuoden teho-osastotietojen perusteella laadittiin kolme regressiomallia, joilla ennustettiin influenssaepidemioiden alkamista ja loppumista seuraavina vuosina 1-3 viikkoa etukäteen. Ennustettuja influenssaepidemioiden alkamis- ja päättymisajankohtia verrattiin havaittuihin epidemioiden alkamis- ja päättymisajankohtiin ILI:n esiintyvyyden mukaan. Tulokset: Hengityselinten teho-osastohoitoon otettujen potilaiden piikit kestivät kauemmin kuin ILI:n esiintyvyyden piikit. Teho-osastohoitoon pääsyn lisääntyminen tapahtui keskimäärin kaksi päivää aikaisemmin kuin ILI:n lisääntyminen. Influenssaepidemioiden ennustaminen yhden, kahden tai kolmen viikon päähän tuotti positiivisia ennustearvoja, jotka vaihtelivat 0,52:sta 0,78:aan, ja herkkyys oli 0,34:stä 0,51:een.

**Tulos**

Kuvaavatko hengitystieinfektioita koskevat tehohoitotiedot influenssaepidemioita?

**Esimerkki 1.529**

C-hepatiittiviruksen (HCV) kuoriglykoproteiinit E1 ja E2 muodostavat viruksen pinnalla ei-kovalenttisesti toisiinsa sidoksissa olevan heterodimeerin, joka välittää viruksen pääsyä. E1, E2 ja heterodimeerikompleksi E1E2 ovat rokote-antigeeniehdokkaita, mutta niiden tutkiminen on teknisesti haastavaa, koska natiivisti taitettujen proteiinien tuottaminen tavanomaisilla proteiinien ilmentämis- ja puhdistusmenetelmillä on vaikeaa. Näiden proteiinien antigeenisyyden ymmärtämiseksi paremmin luotiin koko E1E2:n (555 jäännöstä) kattava alaniiniskannausmutaatiokirjasto, jonka avulla voidaan arvioida kunkin jäännöksen merkitystä glykoproteiineissa. Mutanttikirjastoa tutkittiin korkean läpimenon virtaussytometriaan perustuvalla määrityksellä sitoutumisen varalta yhteisreseptoriin CD81 ja 13 ihmisen ja hiiren monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) paneeliin, jotka kohdistuvat E1:n, E2:n ja E1E2-kompleksin jatkuviin ja epäjatkuviin epitooppeihin. Yhdessä E2:n ydindomeenin (E2c) hiljattain määritetyn kiderakenteen kanssa havaitsimme, että useat E2:n takakerroksen alueen jäännökset vaikuttavat epäsuorasti CD81:n ja E2:n konservoituneeseen neutraloivaan puoleen kohdistuvien mAb:iden sitoutumiseen. Nämä havainnot korostavat E2:n takakerroksen odottamatonta roolia vuorovaikutuksessa E2:n etukerroksen kanssa sen biologisen toiminnan kannalta. Tunnistimme myös E1:n ja E2:n alueita, jotka todennäköisesti sijaitsevat E1E2-kompleksin rajapinnalla tai sen lähellä, ja määrittelimme, että E2:n takakerroksella on myös tärkeä rooli E1E2-kompleksin muodostumisessa. CD81:n ja vasta-ainepaneelin konformaatiosta riippuva reaktiivisuus E1E2-mutanttikirjastoon antaa kokonaisnäkemyksen kunkin aminohapon (aa) vaikutuksesta E1E2:n ilmentymiseen ja taittumiseen. Nämä tiedot ovat arvokkaita, kun pyritään ohjaamaan proteiinien suunnittelua E1E2:n antigeenisten ominaisuuksien ja vakauden parantamiseksi rokoteantigeenien kehittämistä ja rakennetutkimuksia varten. Hepatiitti C -viruksen kuoriglykoproteiinikompleksin E1E2 toimintaa ja rakennetta tunnetaan huonosti, koska on vaikea tuottaa puhtaita ja oikein taitettuja proteiineja biokemiallisia ja rakenteellisia analyysejä varten. Tässä tutkimuksessa käytämme monoklonaalisia vasta-aineita, jotka kohdistuvat E1E2:n sekä CD81-ko-reseptorin päällekkäisiin epitooppeihin, E1E2-proteiinin täydellisen alaniinikannauskirjaston luotaamiseen. Tämä kattava sitoutumistutkimus hahmottaa E1E2:n antigeeniset alueet. Nämä tiedot ovat arvokkaita E1E2:n taittumisen ymmärtämisen ja rokoteantigeenien suunnittelun kannalta. HCV E1E2 -antigeenisyyden korkean läpimenon mutageneesianalyysi PLOS Pathogens | https://doi.High-throughput HCV E1E2 -antigeenisyyden mutageneesianalyysi PLOS Pathogens | https://doi.High-throughput HCV E1E2 -antigeenisyyden mutageneesianalyysi PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Hepatiitti C -viruksen kuoriglykoproteiinikompleksin antigeenisyyden tutkiminen korkean läpimenon mutageneesillä Tekijän yhteenveto

**Esimerkki 1.530**

Influenssavirukset aiheuttavat hengitystieinfektioita, joihin liittyy pahenemisvaiheita ja ylimääräistä sairastuvuutta ja kuolleisuutta potilailla, joilla on taustalla keuhkosairauksia, kuten krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD). B-influenssaan liittyy yleensä suhteellisen lieviä, paikallisia taudinpurkauksia, kun taas A-influenssa aiheuttaa maailmanlaajuisia pandemioita. Tartunnan yhteydessä viruksen pinnalla olevat kaksi antigeenia, hemagglutiniini ja neuraminidaasi, saavat aikaan ihmisen immuniteetin, mutta koska näistä antigeeneistä on olemassa monia alatyyppejä, jotka vaihtelevat ajan myötä, väestön immuniteetti on heikentynyt. Rokottamista suositellaan riskiryhmille, kuten potilaille, joilla on perussairauksia (keuhko-) ja vanhuksille, ja se on toistettava vuosittain rokotteilla, joiden odotetaan kattavan viruksen antigeenisyyden odotettavissa olevat muutokset. Jos viruslääkkeet, erityisesti neuraminidaasin estäjät, aloitetaan varhaisessa vaiheessa, niitä voidaan määrätä muiden kuin erityisten toimenpiteiden lisäksi, jotta taudin kestoa voitaisiin lyhentää ja estää komplikaatioita influenssainfektion sattuessa. Tällä hetkellä ei ole osoitettu, että viruslääkkeet olisivat tehokkaita erityisesti keuhkoahtaumatautia sairastavilla potilailla.

**Tulos**

Occasional review: Influenssa COPD:ssä: patogeneesi, ennaltaehkäisy ja hoito.

**Esimerkki 1.531**

Taustaa: Influenssan leviämiseen eri puolilla maailmaa on viime vuosina kiinnitetty paljon huomiota. Influenssaan ja muihin hengitystieviruksiin on kiinnitetty entistä enemmän huomiota vuonna 2003 alkaneen H5N1-viruksen jatkuvan puhkeamisen ja vuonna 2009 puhjenneen H1N1-pandemian myötä. Jo vuosikymmeniä on hyväksytty, että kansainvälinen matkustaminen suihkukoneilla on merkittävä tekijä influenssan maailmanlaajuisessa leviämisessä ja että trooppisten ja lauhkeiden alueiden välillä on havaittu epidemiologisia eroja. Siksi halusimme tutkia, miten sisäympäristöolosuhteet (suljetut tilat) tropiikissa ja talvella lauhkeilla vyöhykkeillä edistävät influenssan leviämistä aerosolista matkustajien toimesta. Tätä varten tehtiin tutkimus, jossa verrattiin 632 lämpötilan (T) ja suhteellisen kosteuden (RH) lukemaa 389:ssä eri suljetussa tilassa, joissa lentomatkustajat todennäköisesti vierailevat kahdeksassa trooppisessa maassa, 102:een vastaavaan lukemaan kahdessa australialaisessa kaupungissa, mukaan lukien maaliikennevälineissä, hotelleissa, kaupoissa, toimistoissa ja muissa julkisissa paikoissa, sekä 586:een lentokoneesta mitattuun aikajaksolukemaan. Tulokset: T:n ja RH:n välille kehitettiin influenssan leviämisriskin ääriviivakartta. Luotiin empiiriset yhtälöt, joiden avulla voidaan arvioida: 1. lämpötilaan ja RH:hen suhteutetun riskin ja 2. influenssan leviämisriskin arvioimiseksi ajan parametrien perusteella. Tarttumisriskin ääriviivojen ja yhtälöiden avulla kunkin maan sijaintipaikkojen tartuntariskiä verrattiin maista saatuihin influenssaraportteihin. Korkeamman riskin suljetut paikat tropiikissa sisälsivät uutta autoliikennettä, luksusbusseja, luksushotelleja ja pankkikonttoreita. Useimmissa lauhkeilla alueilla riski oli suuri. Ympäristövalvontaa suositellaan kansanterveyden suojelemiseksi korkeamman riskin suljetuissa paikoissa. Kansanterveys voi hyödyntää menetelmiä, jotka on kehitetty aerosoli-influenssan mahdollisen alttiuden seuraamiseksi. Esitettyjä menetelmiä voidaan käyttää myös influenssan mallintamisessa. Aerosolien erilainen siirtyminen T:n ja RH:n avulla voi mahdollisesti selittää influenssan epidemiologian poikkeavuuksia kausivaihtelun lisäksi lauhkeissa ilmastoissa.

**Tulos**

Open Access RES EARCH Aerosoli-influenssan leviämisriskin ääriviivat: Tutkimus kostean tropiikin ja talvisen lauhkean vyöhykkeen välillä

**Esimerkki 1.532**

Taustaa: Tämä rajoittaa ymmärrystä näiden infektioiden luonnollisesta kulusta kiinteän elimensiirron saaneilla henkilöillä. Tavoitteet: Arvioida itse kerättyjen vaahtomuovisten nenänäytteiden toteutettavuutta ja potilaiden hyväksyttävyyttä hengitystievirusten havaitsemiseksi SOT-vastaanottajilla ja määritellä virologinen ja kliininen kulku. Tutkimusasetelma: Seurasimme prospektiivisesti oireisen hengitystievirusinfektion kulkua 18 SOT-potilaalla (14 keuhko-, 3 maksa- ja 1 munuaispotilasta) käyttämällä potilaan itse keräämiä pyyhkäisynäytteitä. Tulokset: Alkuperäinen tutkimusnäyte oli positiivinen 15 potilaalla seuraaville hengitystieviruksille: rinovirus (6), metapneumovirus (1), koronavirus (2), hengitystieinfektiovirus (2), parainfluenssavirus (2) ja influenssa A -virus (2). Viikoittaisia itse kerättyjä nenänäytteitä otettiin sata neljä, ja mediaani oli neljä näytettä potilasta kohti (vaihteluväli 1-17). Viruksen toteamisen mediaanikesto oli 21 päivää (vaihteluväli 4-77 päivää). Näiden 15 potilaan seurannan aikana havaittiin lisäksi seuraavia uusia hengitystieviruksia: rinovirus (3), metapneumovirus (2), koronavirus (1), hengitystieinfektiovirus (1), parainfluenssavirus (1) ja adenovirus (1). Näytteiden keruun noudattaminen oli hyvä; 16/18 (89 %) potilasta keräsi kaikki vaaditut näytteet, ja 79/86 (92 %) seurantanäytettä otettiin 7 ± 3 päivän kuluessa protokollan määrittelemässä ajassa. Kaikki osallistujat olivat samaa tai täysin samaa mieltä siitä, että menettely oli mukava ja yksinkertainen, ja 13/14 (93 %) oli halukkaita osallistumaan tuleviin tutkimuksiin, joissa tätä menettelyä käytetään. Päätelmät: Itse kerätyt nenänäytteet ovat kätevä, toteuttamiskelpoinen ja potilaan hyväksymä menetelmä ylähengitystievirusinfektion pitkittäisseurantaan SOT:n vastaanottajilla.

**Tulos**

Potilaan oma keräysmenetelmä hengitystievirusinfektion pitkittäisseurantaa varten kiinteän elimen elinsiirron saaneilla henkilöillä.

**Esimerkki 1.533**

Tavoite: tutkia vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen jälkeen altistuneiden sairaaloiden työntekijöiden masennusoireiden tasoa ja näiden masennusoireiden tason ja koettujen altistumistyyppien välistä suhdetta. Vuonna 2006 Pekingissä sijaitsevan sairaalan satunnaisesti valituille työntekijöille (n = 549) tehtiin kyselytutkimus, joka koski heidän altistumistaan kaupungin vuoden 2003 SARS-epidemialle ja sitä, miten epidemia oli vaikuttanut heidän mielenterveyteensä. Tutkimushenkilöiden sosiodemografisia tekijöitä, taudinpurkaukselle altistumisen tyyppejä sekä traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) ja masennuksen oireita arvioitiin. Tulokset - moninomiaalisten regressioanalyysien tulokset osoittivat, että kun muut asiaankuuluvat tekijät oli otettu huomioon, sinkkuus, karanteeniin joutuminen taudinpurkauksen aikana, altistuminen muille traumaattisille tapahtumille ennen SARSia ja SARSiin liittyvä riskitaso taudinpurkauksen aikana lisäsivät todennäköisyyttä sairastua masennusoireisiin kolme vuotta myöhemmin. Altruistisen riskin hyväksymisen taudinpurkauksen aikana havaittiin vähentävän taudinpurkauksen jälkeisen korkean masennusoireiden tason todennäköisyyttä. Johtopäätökset - Poliittisten päättäjien ja mielenterveysalan ammattilaisten, jotka työskentelevät valmistautuakseen mahdollisiin tautipesäkkeisiin, olisi oltava tietoisia siitä, että karanteeniin joutuminen voi joissakin tapauksissa johtaa pitkäaikaisiin haitallisiin mielenterveysvaikutuksiin.

**Tulos**

Masennus stressaaville tapahtumille altistumisen jälkeen: SARS-epidemiasta saadut kokemukset.

**Esimerkki 1.534**

G-kvadrupleksirakenteen muodostavat motiivit ovat viime aikoina nousseet esiin uutena terapeuttisena lääkekohteena useissa ihmisen patogeeneissä. Tässä raportoimme kolme erittäin konservoitunutta G-kvadrupleksimotiivia (SE-PGQ -1, 2 ja 3) kaikkien 412 Salmonella enterica -kannan genomissa. Bioinformatiikan analyysi osoitti SE-PGQ-1:n esiintymisen mgtA:n säätelyalueella, SE-PGQ-2:n esiintymisen entA:n avoimessa lukukehyksessä ja SE-PGQ-3:n esiintymisen malE- ja malK-geenien promoottorialueella. mgtA- ja entA-geenien tuotteet osallistuvat Mg 2+- ja Fe 3+ -ionien kuljetukseen ja homeostaasiin ja ovat siten välttämättömiä bakteerien selviytymiselle isännän makrofagien tuottamien reaktiivisten typpi-/happilajien läsnä ollessa, kun taas malK- ja malE-geenit osallistuvat maltoosisokerin kuljetukseen, joka on yksi tärkeimmistä hiililähteistä ihmisen ruoansulatuskanavassa. SE-PGQ:iden muodostama stabiili intramolekulaarinen G-kvadrupleksirakenne vahvistettiin CD-, EMSA- ja NMR-spektroskopian avulla. Solututkimukset paljastivat 9-aminoakridiinin estävän vaikutuksen Salmonella enterican kasvuun. Seuraavaksi CD-sulamisanalyysi osoitti 9-aminoakridiinin stabiloivan vaikutuksen SE-PGQ:iin. Lisäksi polymeraasi-inhibitio- ja RT-qPCR-määritykset korostavat ennustetun G-kvadrupleksin biologista merkitystä PGQ:n omaavien geenien ilmentymisessä ja osoittavat G-kvadrupleksit potentiaalisena lääkekohteena uusien terapeuttisten aineiden kehittämiseksi Salmonella enterica -infektion torjumiseksi.

**Tulos**

G-kvadrupleksin stabilointi ionien ja maltoosin kuljettajissa estää Salmonella enterican kasvua ja virulenssia.

**Esimerkki 1.535**

Tyypin VI eritysjärjestelmät (T6SS) siirtävät efektorit kohdesoluihin, ja ne koostuvat supistuvasta vaipasta ja putkesta, joka on kiinnittynyt moniproteiiniseen transmembraanikompleksiin pohjalevyn kautta. Vaikka efektorin kuljettamiseen johtavan hännän supistumisen mekanismeista on jonkin verran tietoa, baseplaten yksityiskohtaista rakennetta ja toimintaa ei vielä tunneta. Tässä raportoidaan 3,7 Å:n resoluutiolla kryoelektronimikroskopiassa tehty rekonstruktio enteroaggregaatiokykyisestä Escherichia coli -baseplaten alakompleksista, joka on koottu TssK:sta, TssF:stä ja TssG:stä. Rakenne paljastaa, että kaksi TssK-trimeeriä on vuorovaikutuksessa paikallisesti pseudo-3-kertaisen symmetrisen kompleksin kanssa, joka koostuu kahdesta TssF- ja yhdestä TssG-kopiosta. TssF ja TssG ovat rakenteellisesti sukua toisilleen sekä faagi T4:n peruslaatan ja tyypin IV eritysjärjestelmän komponenteille, mikä vahvistaa näiden makromolekyylikoneiden välisiä evolutiivisia suhteita. Nämä tulokset yhdessä bakteerikaksoishybriditutkimusten kanssa tarjoavat rakenteelliset puitteet T6SS-peruslaatan arkkitehtuurin ymmärtämiselle.

**Tulos**

Tyypin VI eritysjärjestelmän TssK-TssF-TssG-peruslevyn alakompleksin rakenne, joka paljastuu kryoelektronimikroskopian avulla.

**Esimerkki 1.536**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että ihmisen yhteinen koronavirus saattaa olla neurotrooppinen, vaikka se eristettiin ensin hengitysteiden patogeeniksi. Huomasimme, että muutamilla vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavilla potilailla oli keskushermosto-oireita sairauden aikana. Tässä tutkimuksessa eristimme SARS-koronaviruskannan aivokudosnäytteestä, joka saatiin SARS-potilaalta, jolla oli merkittäviä keskushermosto-oireita. Menetelmät. SARS-potilaalta saadun aivokudosnäytteen viljelmistä tunnistettiin taudinaiheuttaja käyttämällä elektronista transmissiomikroskopiaa ja pesäkkäistä käänteistä transkriptiopolymeraasiketjureaktiota. Aivokudoksen histopatologinen tutkimus suoritettiin immunohistokemiallisella analyysillä ja kaksoisimmunofluoresenssivärjäyksellä. SARS-potilaan verestä havaittiin 15 sytokiinia ja kemokiinia helmi-pohjaisella monimittausjärjestelmällä. Aivosuspensiosta tehdyistä viljelmistä monistettiin SARS-ihmisen koronavirukselle spesifinen fragmentti, ja transmissio-elektronomikroskopia osoitti, että viljelmistä eristetyn koronaviruksen kanssa morfologialtaan yhteensopivan vaipallisen viruksen läsnäolo oli osoitettu. Aivokudoksen patologisessa tutkimuksessa havaittiin hermosolujen nekroosia ja laaja gliosyyttien hyperplasia. Immunovärjäys osoitti, että interferoni-g:n (Mig) indusoima monokiini ilmentyi gliosyyteissä, ja CD68+-monosyytit/makrofagit ja CD3+-T-lymfosyytit infiltroituivat aivojen mesenkyymiin. Sytokiinien/kemokiinien määritys osoitti, että interferoni-g:n indusoiman proteiinin 10 ja Migin pitoisuudet veressä olivat erittäin koholla, vaikka muiden sytokiinien ja kemokiinien pitoisuudet olivat lähellä normaalia. Päätelmät. Tämä tutkimus antaa suoraa näyttöä siitä, että ihmisen SARS-koronavirus pystyy infektoimaan keskushermostoa ja että Mig saattaa olla osallisena SARSin aivojen immunopatologiassa.

**Tulos**

Mig SARSin aiheuttamien aivovaurioiden välittäjänä - CID 2005:41 (15. lokakuuta) - Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen havaitseminen aivoissa: Mig-kemokiini Migin mahdollinen rooli patogeneesissä.

**Esimerkki 1.537**

Enterovirukset (EV) ovat muodostuneet merkittäväksi uhaksi kansanterveydelle. EV-infektiot vaihtelevat lievistä vakaviin sairauksiin, kuten lieviin hengitystiesairauksiin, ripuliin, poliomyeliittiin, käsi-, suu- ja sorkkatautiin, aseptiseen aivokalvontulehdukseen ja aivotulehdukseen. Esimerkiksi Aasian ja Tyynenmeren alueella yksi parhaiten tutkituista enteroviruksista, enterovirus 71 (EV71), on yhdistetty käsien, jalkojen ja suun taudin (HFMD) pandemioihin lapsilla, erityisesti alle viisivuotiailla. Vakaviin HFMD-tapauksiin liittyy neurologisia komplikaatioita, kuten aseptista aivokalvontulehdusta, akuuttia velttohalvausta ja aivorungon enkefaliittia, ja niihin on liittynyt jopa tuhansia kuolemantapauksia lapsilla ja pikkulapsilla vuosina 2008-2017 Kiinassa. Yli 90 prosenttia laboratoriossa vahvistetuista HMFD:n aiheuttamista kuolemantapauksista liittyy EV71:een. EV:n patogeneesistä tiedetään kuitenkin vain vähän. Tutkimuksissa on raportoitu, että EVs-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on vakavia komplikaatioita, on kohonneita seerumin IL-1β-pitoisuuksia. IL-1β:n eritystä välittää NLRP3-inflammasomi EV71- ja CVB3-infektion aikana. Enterovirusten 2B- ja 3D-proteiineilla on tärkeä rooli NLRP3-inflammasomin aktivaatiossa, kun taas 3C- ja 2A-proteiineilla on tärkeä rooli NLRP3:n aktivaation ja IL-1β:n erityksen vastapainona. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä tietämyksestä molekyylimekanismeista, jotka ovat NLRP3-inflammasomin aktivaation ja säätelyn taustalla, erityisesti siitä, miten virusproteiinit säätelevät NLRP3-inflammasomin aktivaatiota. Nämä oivallukset NLRP3-inflammasomin ja EV-infektion patogeneesin välisestä suhteesta voivat viime kädessä auttaa uusien viruslääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

Viittaus: Enterovirusten ja inflammasomin väliset vuorovaikutukset: Uutta tietoa viruspatogeneesistä.

**Esimerkki 1.538**

Kaikkien virusinfektioiden kliininen kulku vaihtelee suuresti yksilöiden välillä. Tämä vaihtelu johtuu erilaisista virus-, isäntä- ja ympäristötekijöistä. Niiden isännän geneettisten tekijöiden tunnistaminen, jotka vaikuttavat yksilöiden väliseen vaihteluun alttiudessa useille patogeenisille viruksille, on lisännyt valtavasti ymmärrystämme immuniteetin edellyttämistä mekanismeista ja reiteistä. Koko eksomin seuraavan sukupolven sekvensointi on tehokas väline biolääketieteellisessä tutkimuksessa. Tässä luvussa esitellään lyhyesti koko eksomin sekvensointi geneettisten lähestymistapojen yhteydessä, joilla pyritään tunnistamaan isännän alttiusgeenejä virusinfektioille. Sen jälkeen kuvataan koko eksomin sekvenssianalyysin työnkulun yleisiä näkökohtia sekä työkaluja ja verkkoresursseja, joita voidaan käyttää varianttien tunnistamiseen ja merkitsemiseen sekä niiden priorisointiin sen perusteella, onko niillä mahdollisesti yhteys kiinnostaviin fenotyyppeihin.

**Tulos**

Luku 14 Isännän virustartunta-alttiuden taustalla olevien varianttien löytäminen koko eksomin sekvensoinnin avulla

**Esimerkki 1.539**

Esitämme ihmisen astroviruksen serotyypin 1 avoimen lukukehyksen (ORF) 3'-päässä olevan sekvenssin. Alukkeen pidennyskokeet osoittivat, että tätä geeniä ilmentävä RNA on lyhyempi kuin koko ORF, ja se voi muodostaa proteiinin, jonka M r 85 540. Proteiini ekspressoitiin rekombinanttibaculoviruksella, ja se tunnistettiin anti-virioniseerumilla, mikä viittaa rakenteelliseen rooliin. Sekvenssivertailu osoittaa, että astroviruksen serotyypit 1 ja 2 eroavat selvästi toisistaan proteiinin C-terminaalisen puoliskon osalta, mutta ovat hyvin konservoituneita N-terminaalin osalta.

**Tulos**

Ihmisen astroviruksen serotyypin 1 kapsidiproteiinigeenin tunnistaminen ja sekvenssin määrittäminen

**Esimerkki 1.540**

Tutkiaksemme intraserebraalisen (IC) immunisoinnin tehokkuutta viruksen leviämisen estämisessä aivoissa immunisoimme hiiret inaktivoidulla raivotautiviruksella ihonalaisella (SC) tai IC-reitillä, minkä jälkeen annettiin tappava annos raivotautivirusta (haasteviruksen vakiokanta) suoraan immunisoitujen hiirten aivoihin. Eteneviä paralyyttisiä neurologisia oireita havaittiin kontrollissa ja 75 prosentilla SC-immunisoiduista hiiristä, kun taas vain 20 prosentilla IC-immunisoiduista hiiristä esiintyi oireita. Neutraloivien vasta-aineiden titterit veriplasmassa olivat merkittävästi koholla SC- ja IC-immunisoiduissa hiirissä, ja korkeimmat tasot havaittiin IC-immunisoiduissa hiirissä. Kokoaivolysaattien analyysi osoitti, että IC-immunisoitujen hiirten aivoissa indusoitui voimakkaasti immunoglobuliineja, joilla oli virusta neutraloiva aktiivisuus. Aivokudoksen histopatologinen tutkimus paljasti lievää enkefaliittia ja levinnyttä virusantigeenia kontrolli- ja SC-immunisoiduissa hiirissä, mutta harvoin IC-immunisoiduissa hiirissä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että IC-immunisointi saa aikaan ennaltaehkäisevän humoraalisen immuunivasteen aivojen sisäisesti inokuloitua raivotautivirusta vastaan. Neutraloivan vasta-aineen indusoituminen aivo-selkäydinnesteessä on mahdollinen terapeuttinen toimenpide raivotautisten eläinten ja ihmisten hoidossa.

**Tulos**

Aivojen sisäinen rokottaminen estää raivotautiviruksen leviämisen hiiren aivoissa.

**Esimerkki 1.541**

Myeliinin perusproteiinin (MBP) tärkein isomuoto terveessä aikuisen keskushermostossa on 18,5 kDa:n proteiini, jota tuotetaan MBP-geenin eksonien 1, 3, 4, 5, 6 ja 7 mRNA:sta. Koska eksoni 2:n koodaamaa proteiinia (X2MBP) sisältävät isoformit ilmentyvät myeliinin muodostumisen aikana, tutkimme X2MBP:lle spesifistä T-solureaktiivisuutta sairaudessa, jolle on ominaista demyelinisaation jälkeinen remyelinaatio, eli multippeliskleroosissa (MS). X2MBP:lle spesifisiä T-solulinjoja saatiin kolmelta MS-potilaalta sekä yhdeltä terveeltä kontrolliryhmältä. Tämä viittaa siihen, että demyelinoivien/remyelinoivien sairauksien autoantigeeniehdokkaiden tulisi sisältää myeliiniproteiinien tärkeimpien isoformien lisäksi myös sairauden aikana poikkeavasti ilmentyviä isoformeja, koska myös ne voivat olla T-solujen välittämän autoimmuuniprosessin kohteena.

**Tulos**

T-lymfosyyttien tunnistaminen myeliinin perusproteiinin osan, jota koodaa myelinisaation aikana ilmentyvä eksoni, tunnistaminen.

**Esimerkki 1.542**

Tällä hetkellä SARS- ja MERS-koronaviruksen kaltaisten uusien zoonoottisten koronavirusten aiheuttamiin infektioihin ei ole rekisteröityä hoitoa. Tässä raportoidaan, että viljellyissä soluissa alisporiviirin, joka on immunosuppressiivinen siklosporiini A:n analogi, alhaiset mikromolaariset pitoisuudet estävät neljän eri koronaviruksen, mukaan lukien MERS- ja SARS-koronaviruksen, lisääntymistä. Ribaviriinin havaittiin tehostavan alisporiviirin antiviraalista vaikutusta entisestään näissä soluviljelyyn perustuvissa infektiomalleissa, mutta tämä yhdistelmähoito ei pystynyt parantamaan SARS-CoV-infektion lopputulosta hiirimallissa. Tietomme tarjoavat kuitenkin perustan Cyp-estäjien mahdollisuuksien tutkimiselle edelleen isäntään kohdistuvina, laajakirjoisina koronaviruksen replikaation estäjinä.

**Tulos**

Alisporiviiri estää MERS- ja SARS-koronaviruksen replikaatiota soluviljelmissä, mutta ei SARS-koronaviruksen infektiota hiirimallissa.

**Esimerkki 1.543**

Vaikka lepakoiden tiedetään kantavan Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirukseen (MERS-CoV) liittyviä viruksia, lepakoiden rooli viruksen evolutiivisessa synnyssä ja leviämisessä on edelleen epäselvä. Tunnistimme uuden MERS-CoV:hen liittyvän betakoronaviruksen, Hp-BatCoV HKU25:n, kiinalaisista pipistrelle-lepakoista. Vaikka se on läheistä sukua MERS-CoV:lle useimmilla genomin alueilla, sen piikkiproteiini sijoittuu fylogeneettisesti Ty-BatCoV HKU4:n ja Pi-BatCoV HKU5:n välille. Koska Ty-BatCoV HKU4, mutta ei Pi-BatCoV HKU5, voi käyttää soluihin tunkeutumiseen MERS-CoV:n reseptoria, ihmisen dipeptidyylipeptidaasi 4:ää (hDPP4), testasimme Hp-BatCoV HKU25:n kykyä sitoutua ja käyttää hDPP4:ää. HKU25-reseptoria sitova domeeni (RBD) voi sitoutua hDPP4-proteiiniin ja hDPP4:ää ilmentäviin soluihin, mutta se tekee sen heikommalla tehokkuudella kuin MERS-RBD. Pseudovirusmääritykset osoittivat, että HKU25-piikki voi käyttää hDPP4:ää päästäkseen hDPP4:ää ilmentäviin soluihin, vaikkakin heikommalla tehokkuudella kuin MERS-piikki ja HKU4-piikki. Tuloksemme tukevat MERS-CoV:n lepakkoperäisyyttä ja viittaavat siihen, että lepakoiden CoV-piikkiproteiinit ovat saattaneet kehittyä vaiheittain hDPP4:ään sitoutumista varten.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Uuden lepakko-linjan C betakoronaviruksen reseptorin käyttö paljastaa Lähi-idän hengitystieoireyhtymään liittyvien koronaviruksen piikkiproteiinien evoluution ihmisen dipeptidyylipeptidaasi 4:n sitoutumista varten.

**Esimerkki 1.544**

Callebaut, P., Debouck, P. ja Pensaert, M., 1982. Entsyymi-immunosorbenttimääritys koronavirus-[ike-taudinaiheuttajan ja sen vasta-aineiden osoittamiseksi sian epidemiallista ripulia sairastavilla sioilla. Vet. Microbiol., 7: 295--306. Kehitettiin entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys (ELISA) koronaviruksen kaltaisen aineen osoittamiseksi sikojen ulosteista, jotka ovat luonnollisesti sairastuneet sikojen epidemialliseen ripuliin (PED) tai jotka on tartutettu kokeellisesti CV777-isolaatilla. Määritys oli spesifinen ja herkempi kuin elektronimikroskopia. Vasta-aineiden havaitsemista ja titrausta varten kuvataan ELISA-estomääritys. Spesifinen vasta-aineiden muodostuminen osoitettiin kokeellisesti CV777-viruksen saaneilla sioilla ja luonnollisesti PED:hen sairastuneilla sioilla. 0378-1135/82/0000--0000/$02.75

**Tulos**

ENTSYYMIIN SIDOTTU IMMUNOSORBENTTIMÄÄRITYS KORONAVIRUKSEN KALTAISEN AINEEN JA SEN VASTA-AINEIDEN OSOITTAMISEKSI SIAN EPIDEMIALLISTA RIPULIA SAIRASTAVILLA SIOILLA.

**Esimerkki 1.545**

Taustaa: Vaikka WU-polymaviruksen (WU) ja KI-polymaviruksen (KI) on osoitettu tarttuvan ihmisen hengitysteihin, on edelleen epäselvää, aiheuttavatko WU tai KI tauteja ihmisillä. Pyrimme tutkimaan tarkemmin WU- ja KI-infektion ja hengitystiesairauksien välistä suhdetta Singaporessa hengitystieoireista kärsivässä lapsiväestössä. Menetelmät: Teimme poikkileikkaustutkimuksen hengitystieoireista kärsivistä lapsipotilaista singaporelaisessa lastensairaalassa. Suostumuksella kerättiin sairaalahoidossa olevilta pediatrisilta potilailta jäännöshengitystietnäytteet, jotka oli aiemmin seulottu yleisten hengitystievirusten varalta, ja ne seulottiin edelleen WU:n ja KI:n varalta qPCR:n avulla. Positiivisten näytteiden amplikonit sekvensoitiin varmistusta varten. Potilaan sairauden vakavuutta arvioitiin kotiutumisen jälkeisellä potilaskertomuksen tarkastelulla, jossa etsittiin hengitystieoireiden kliinisiä merkkejä, kuten oireita, diagnooseja ja toimenpiteitä. Tulokset: Joulukuun 2016 ja huhtikuun 2017 välisenä aikana tutkimukseen osallistui 201 potilasta, joilla oli jäljellä olevia hengitystietutkimusnäytteitä. Kaikkien rekrytoitujen osallistujien keski-ikä oli 45 kuukautta. WU ja KI havaittiin 13 %:lla (26/201) ja 3 %:lla (6/201) potilaista. Suoritettaessa bivariate- ja monimuuttujamallinnusta, potilailla, joilla oli WU- tai KI-positiivisuus, ei ollut lisääntynyttä SARI-riskiä, lisähapen tai suonensisäisen nesteytyksen tarvetta, eivätkä he saaneet ylimääräisiä oraalisia antibiootteja tai keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä sisäänoton aikana. Sitä vastoin RSV-potilailla, joilla oli RSV-paljastumia, oli suurentunut riski tarvita lisähappea sairaalahoidon aikana. Päätelmät: Vaikka otoskoko on rajallinen, pilottitutkimuksemme tiedot eivät tue hypoteesia, jonka mukaan WU:n tai KI:n molekyylitodisteet liittyisivät lisääntyneeseen sairastuvuuteen Singaporessa yleisestä hengitystiesairaudesta kärsivien lapsipotilaiden otoksessa.

**Tulos**

Hengitysteiden polyomavirusten esiintyvyys Singaporessa hengitystieoireita sairastavien lapsipotilaiden keskuudessa

**Esimerkki 1.546**

Tavoite: Tässä tutkimuksessa esitetään alustava raportti rintakehän röntgen- ja tietokonetomografialöydöksistä vuonna 2019 Koreassa esiintyneestä uudesta koronaviruksen (COVID-19) aiheuttamasta keuhkokuumeesta. Aineisto ja menetelmät: Osana Korean rintakehäradiologiyhdistyksen koordinoimaa moni-instituutioyhteistyötä keräsimme yhdeksän potilasta, joilla oli COVID-19-infektio ja joille oli tehty rintakehän röntgenkuvaus ja tietokonetomografia. Analysoimme COVID-19-keuhkokuumeen röntgen- ja CT-löydökset lähtötilanteessa. Fisherin tarkkaa testiä käytettiin CT-löydösten vertailuun keuhkovaurioiden muodon mukaan. Tulokset: Kolmella yhdeksästä potilaasta (33,3 %) oli rintakehän röntgenkuvauksessa havaittuja parenkyymipoikkeavuuksia, ja suurin osa poikkeavuuksista oli perifeerisiä konsolidaatioita. Rintakehän tietokonetomografiakuvissa todettiin molemminpuolinen osallistuminen kahdeksalla potilaalla yhdeksästä ja yhdellä potilaalla yksipuolinen käänteinen halo-merkki. Keuhkovaurioita todettiin yhteensä 77, mukaan lukien laikukkaita vaurioita (39 %), suuria, yhteen sulautuvia vaurioita (13 %) ja pieniä nodulaarisia vaurioita (48 %). Keuhkojen perifeeriset alueet olivat mukana 78 prosentissa ja takimmaiset alueet 67 prosentissa vaurioista. Vauriot olivat tyypillisesti epämääräisiä, ja ne koostuivat sekoittuneista lasimaasälvän ja konsolidaation tai puhtaiden lasimaasälvän peittävyyksien muodostumista. Laikkumaiset tai konfluentit leesiot olivat pääasiassa jakautuneet alaluomissa (p = 0,040) ja keuhkopussin varrella (p < 0,001), kun taas nodulaariset leesiot olivat pääasiassa jakautuneet keuhkoputkien verisuonikimppuja pitkin (p = 0,006). Päätelmät: COVID-19-keuhkokuume ilmeni Koreassa ensisijaisesti puhtaina tai sekamuotoisina lasimaasälvän peittävyyksinä, joiden muoto vaihteli epäsäännöllisestä konfluenttiin tai nodulaariseen muotoon molemminpuolisissa perifeerisissä takakeuhkoissa. Huomattavalla osalla COVID-19-pneumoniaa sairastavista potilaista rintakehän röntgenkuvat olivat normaalit.

**Tulos**

Rintakehän röntgen- ja TT-löydökset vuoden 2019 uudessa koronavirustautitapauksessa (COVID-19): Yhdeksän Koreassa hoidetun potilaan analyysi.

**Esimerkki 1.547**

Kohokohdat d Määritettiin bnAb S9-3-37:n rakenne sidottuna influenssan hemagglutiniinin varteen d S9-3-37:n D3-9-koodattu alue muodostaa suurimman osan vuorovaikutuspinnasta HA:n kanssa d S9-3-37:n D3-9-geenisegmentti voi sitoutua HA:n varteen kahdessa eri lukukehyksessä d D3-9-geenisegmentti edustaa toistuvaa mekanismia vasta-aineiden kohdentumiselle HA:n varteen YHTEENVETO Influenssan hemagglutiniinin (HA:n) varteen kohdistuvien laajasti neutraloivien vasta-aineiden (bnAb) löytäminen ja karakterisointi ovat antaneet tietoa yleismaailmallisen influenssarokotteen kehittämiseksi. Eri yksilöiden bnAbseille yhteisten ominaisuuksien tunnistaminen on avainasemassa immunogeenin suunnittelun ohjaamisessa. S9-3-37 on terveestä H5N1-rokotetusta eristetty bnAb. Rakenteellinen karakterisointi paljastaa, että S9-3-37:n D3-9-geenisegmentti muodostaa suurimman osan vuorovaikutuspinnasta HA:n erittäin konservoituneen kanta-epitoopin kanssa. Vertailu muihin influenssa-bnAb:n kiderakenteisiin osoittaa, että D3-9-segmentti tarjoaa yleisen mekanismin HA:n kantageenin kohdistamiseksi. Mielenkiintoista on, että tällaiset bnAbit voivat lähestyä HA:n varsiosaa hyvin erilaisissa kulmissa ja suunnissa. Lisäksi D3-9 voidaan kääntää eri bnAbien eri lukukehyksissä, mutta silti se voi kohdistua samaan HA:n kantataskuun. Näin ollen ihmisen immuunirepertuaariin kuuluva D3-9-geenisegmentti voi tarjota vankan suojan influenssavirusta vastaan.

**Tulos**

Influenssaviruksen laajalti neutraloivien vasta-aineiden toistuvat ja mukautuvat sitoutumismotiivit koodataan Ig-geenin D3-9-segmentissä.

**Esimerkki 1.548**

RNA-virukset pakkaavat genomiaan valikoivasti monin eri tavoin, joista monissa on mukana genominen pakkaussignaali. Ensimmäinen coronavirus-pakkaussignaali löydettiin lähes kolmekymmentä vuotta sitten, mutta sen toimintaa ei vieläkään tunneta riittävästi. Tässä katsauksessa käsitellään nykytietämystä koronavirusten genomin pakkaamisesta, jota on tutkittu pääasiassa kahdessa prototyyppilajissa, hiiren hepatiittiviruksessa ja tarttuvassa gastroenteriittiviruksessa. Vaikka joidenkin pakkaussignaalien kartoittamisessa ja karakterisoinnissa on edistytty, on ristiriitaista näyttöä siitä, onko viruksen nukleokapsidiproteiinilla vai kalvoproteiinilla ensisijainen rooli pakkaussignaalin tunnistamisessa. Tässä kuvataan erilaisia malleja genomisen RNA:n pakkausmekanismista, joita nämä kilpailevat näkemykset ovat synnyttäneet. Lisäksi käsitellään viimeaikaista jännittävää havaintoa, jonka mukaan valikoiva koronaviruksen genomin pakkaaminen on kriittinen tekijä isännän synnynnäisen immuunivasteen välttämisessä in vivo.

**Tulos**

Coronaviruksen genomisen RNA:n pakkaaminen

**Esimerkki 1.549**

Suurten geenien ja proteiinien sekvensointihankkeiden päivittäisestä lisääntymisestä johtuva molekyylisekvenssidatan erittäin nopea kasvu on johtanut ongelmiin, jotka liittyvät valtavien tietomäärien tarkasteluun ja analysointiin. DNA-, RNA- ja proteiinisekvenssien graafinen esittäminen ja numeerinen luonnehdinta ovat osoittautuneet erittäin potentiaalisiksi keinoiksi ratkaista nämä ongelmat. Käymme tässä lyhyesti läpi useita eri muotoiluja näistä esityksistä ja esimerkkejä sovelluksista erilaisiin ongelmiin, jotka perustuvat siihen, mitä tämä kirjoittaja esitti Bogotassa, Kolumbiassa vuonna 2010 järjestetyssä Amerikan maiden toisessa matemaattisen kemian seminaarissa (Second Mathematical Chemistry Workshop of the Americas). Huomioimme erityisesti useita oivalluksia, joita tällaisista esityksistä saatiin, ja sovelluksia biolääketieteen alalla.

**Tulos**

DNA-, RNA- ja proteiinisekvenssien analysointiin tarkoitetut GRANCH-tekniikat

**Esimerkki 1.550**

Raskauden aikainen zika-flavivirustartunta näyttää aiheuttavan suuremman mikrokefaliariskin ja myös useita neurologisia ongelmia, kuten Guillain-Barrén oireyhtymä. Zika-virus on nyt laajalle levinnyt Keski- ja Etelä-Amerikassa, ja sen odotetaan muodostuvan yhä suuremmaksi riskiksi Yhdysvaltojen eteläosissa. Maailmanlaajuisen matkustamisen jatkuessa ja hyttysvektorin leviämisen myötä altistumisen odotetaan kiihtyvän, mutta tällä hetkellä ei ole hyväksyttyjä hoitoja zikavirusta vastaan. Zikan NS2B/NS3-proteaasi on houkutteleva lääkekohde, koska sillä on keskeinen rooli viruksen replikaatiossa. Tutkimuksissamme on tunnistettu useita yhdisteitä, joiden inhiboiva aktiivisuus (IC 50 ) ja sitoutumisaffiniteetti (K D ) on ∼5-10 μM Zika NS2B-NS3-proteaasia vastaan testaamalla 71 HCV NS3/NS4A:n inhibiittoria, jotka löydettiin alun perin 40 967 yhdisteen korkean läpimenon seulonnalla. Kilpailevan pintaplasmoniresonanssitutkimuksen ja entsyymikineettisen inhibitiomekanismin analyysin avulla paras yhdiste määritettiin tämän jälkeen kilpailevaksi inhibiittoriksi, jonka K i -arvo oli 9,5 μM. Määritimme myös Zika NS2B-NS3 -proteaasin röntgenrakenteen "pre-open-konformaatiossa", jota ei ole aiemmin havaittu flavivirus-proteaaseilla. Tämä luo perustan uusien rakenteeseen perustuvien inhibiittorien suunnittelulle. Zika flavivirus; NS2B/NS3 seriiniproteaasi; pienimolekyylinen inhibiittori; apo ZIKV NS2B-NS3 pro-rakenne Lee et al.

**Tulos**

Uusien pienten molekyylien inhibiittorien tunnistaminen zikaviruksen NS2B/NS3-seriiniproteaasia vastaan Graafinen tiivistelmä HHS Public Access

**Esimerkki 1.551**

Liitoskoneiston uudelleenohjaaminen korkean affiniteetin ja RNaasi H:n kanssa ristiriidassa olevien oligonukleotidianalogien, kuten fosforamidimorfoliini-oligonukleotidien (PMO), hybridisaation avulla saattaa johtaa tärkeisiin kliinisiin sovelluksiin. PMO:n kemiallinen konjugointi arginiinirikkaisiin solun läpäiseviin peptideihin (CPP), kuten (R-Ahx-R) 4 (jossa Ahx tarkoittaa 6-aminoheksaanihappoa), johtaa sekvenssispesifiseen liitoskorjaukseen ilman endosomolyyttisiä aineita soluviljelmissä, mikä poikkeaa useimmista tavanomaisista CPP:istä. Tärkeää on, että (R-Ahx-R) 4 -PMO-konjugaatit ovat tehokkaita hiirimalleissa, joissa esiintyy erilaisia virusinfektioita ja Duchennen lihasdystrofiaa. Valitettavasti joissakin sovelluksissa aktiiviset annokset saattavat olla lähellä sytotoksisia annoksia, mikä on haaste konjugaattien systeemiselle annostelulle näissä kliinisissä tilanteissa. Rakenne-aktiivisuussuhdetutkimuksia on näin ollen tehty CPP:n rakennepiirteiden selvittämiseksi, jotka ovat tärkeitä konjugoitujen PMO:iden tehokkaan ydinkuljetuksen kannalta ja rajoittavat vaiheita niiden sisäistymisreitillä. Affiniteettia hepariiniin (malliheparaanisulfaattiin), hydrofobisuutta, soluunottoa, solunsisäistä jakautumista ja spleikkauskorjausta on seurattu. Varausten välinen etäisyys, Arg-ryhmien välisen linkkerin hydrofobisuus ja Arg-stereokemia vaikuttavat spleikkauksen korjaustehokkuuteen. Splikoinnin korjaustehokkuuden, hepariiniaffiniteetin ja synteettisten vesikkelimallien epävakauttavan kyvyn välillä on havaittu merkittävä korrelaatio, mutta korrelaatiota solukäyttöönoton kanssa ei ole havaittu. Ponnisteluissa on keskityttävä endosomaaliseen pakenemiseen, koska se näyttää olevan rajoittava tekijä näiden spleikkausta korjaavien ON-analogien kulkeutumisessa.

**Tulos**

Steriittisten morfoliini-oligomeerien toimittaminen (R-X-R) 4 -peptidien avulla: rakenne-aktiivisuustutkimukset.

**Esimerkki 1.552**

T-soluepitooppeja voidaan käyttää lintuinfluenssaviruksen (AIV) immuunivasteiden tarkkaan seurantaan ja rokotteiden järkevään suunnitteluun. H5N1 AIV-viruksen nukleoproteiinista (NP) ei ole aiemmin tunnistettu T-soluepitooppeja kanoilla. Tässä tutkimuksessa käytettiin ensimmäistä kertaa homologisia mallintamistekniikoita kanojen MHC-luokan I-molekyylien peptidisidontadomeenien kolmiulotteisten rakenteiden rakentamiseksi neljälle yleisesti esiintyvälle ainutlaatuiselle haplotyypille, jotka ovat B4, B12, B15 ja B19. H5N1 AIV NP pilkottiin laskennallisesti oktapeptideiksi tai ei-apeptideiksi B4-, B12-, B15- ja B19-haplotyyppien MHC-luokan I-molekyylien peptidejä sitovien motiivien mukaisesti. Mallinnettiin 75 peptidisekvenssiä ja analysoitiin niiden MHC-luokan I molekyylin sitoutumiskyky molekyylidockauksen avulla. Kaksikymmentäviisi peptidiä (kymmenen B4:n, kuusi B12:n, kaksi B15:n ja seitsemän B19:n osalta) ennustettiin potentiaalisiksi T-soluepitoopeiksi kanassa. Yhdeksän näistä peptideistä ja yksi asiaan liittymätön peptidi syntetisoitiin käsin ja niiden T-soluvasteet testattiin in vitro. Pernan lymfosyytit kerättiin SPF-kanoilta, jotka oli immunisoitu NP-ekspressioplasmidilla, pCAGGS-NP, ja niitä stimuloitiin syntetisoiduilla peptideillä. Kanan IFN-c:n eritystä ja CD8+ T-solujen lisääntymistä testattiin ELISA-sarjalla ja virtaussytometrialla. Kanan IFN-c:n merkittävää eritystä ja CD8 + T-lymfosyyttien proliferaatiota seurattiin 13,7 %:lla ja 11,9 %:lla lisääntyneinä soluissa, joita stimuloitiin peptidien NP:llä [89][90][91][92][93][94][95][96][97] . Tulokset osoittavat, että peptidit NP 89-97 (PKKTGGPIY) ja NP 198-206 (KRGINDRNF) ovat NP:n T-soluepitooppeja tiettyjen haplotyyppien kanoilla. Tässä tutkimuksessa käytettyä menetelmää voidaan soveltaa muiden antigeenien T-soluepitooppien ennustamiseen kanalla, ja tämä tutkimus laajentaa myös ymmärrystämme kanan AIV:lle antaman immuunivasteen mekanismeista.

**Tulos**

H5N1-influenssaviruksen nukleoproteiinin T-soluepitooppien ennustaminen ja tunnistaminen kanan H5N1-influenssaviruksessa.

**Esimerkki 1.553**

SARS-CoV-2 -viruksen aiheuttama COVID-19-epidemia leviää edelleen maailmanlaajuisesti, mutta viruksen epitooppeja tunnetaan tällä hetkellä hyvin vähän. Tässä 24 tutkimuksessa olemme määritelleet SARS-CoV-2:n piikki- (S) proteiinin reseptoria sitovan 25 domeenin (RBD) kiderakenteen kompleksissa CR3022:n kanssa, joka on aiemmin toipuvasta SARS-potilaasta eristetty neutraloiva 26 vasta-aine. CR3022 kohdistuu erittäin 27 konservoituneeseen epitooppiin, joka mahdollistaa ristiinreagoivan sitoutumisen SARS-CoV-2:n ja 28 SARS-CoV:n välillä. Rakennemallinnus osoittaa lisäksi, että sitoutumiskohtaan pääsee käsiksi vain, jos vähintään kaksi RBD:tä trimeerisessä S-proteiinissa on "ylöspäin" -konformaatiossa. Kaiken kaikkiaan tämä tutkimus tarjoaa rakenteellista ja molekyylitason näkemystä 31 SARS-CoV-2:n antigeenisyydestä. 33 YHDEN LAUSEKKEEN YHTEENVETO Ristireagoivan SARS-vasta-aineen rakennetutkimus paljastaa konservoidun epitoopin SARS-CoV-2:n reseptoria sitovalla 35 domeenilla.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n ja SARS-CoV 4 5 6 7:n reseptoria sitovissa 3-domeeneissa oleva erittäin konservoitunut kryptinen epitooppi.

**Esimerkki 1.554**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) ei-rakenteellinen proteiini 10 (nsp10) koodaa helikaasia, jolla on tärkeä rooli viruksen replikaatiossa. Tässä tutkimuksessa PRRSV-infektoituneissa soluissa havaittiin nsp10:n typistetty muoto, nsp10a, ja nsp10a:n tuotanto oli kantakohtaista. Massaspektrometrinen analyysi ja deleetio-mutageneesi osoittivat, että nsp10a:sta saattaa puuttua noin 70 aminohappoa nsp10:n N-terminaalista. Jatkotutkimukset pelastamalla rekombinanttiviruksia osoittivat, että nsp10:n Glu-69 oli keskeinen aminohappo nsp10a:n tuotannolle. Lopuksi osoitimme, että nsp10a:lla oli vain vähän vaikutusta PRRSV:n kasvukinetiikkaan in vitro.

**Tulos**

ScienceDirect Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen proteiini 10 tartunnan saaneissa soluissa.

**Esimerkki 1.555**

Peruste: Astmaa sairastavien ihmisten keuhkoputkien epiteelisolut ovat alttiimpia rinovirusinfektiolle, mikä johtuu viruksenvastaisen proteiinin, IFN-b:n, puutteellisesta induktiosta ex vivo. Eksogeeninen IFN-b palauttaa viruksenvastaisen aktiivisuuden. Tavoitteet: Vertailla inhaloitavan IFN-b:n ja lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta, kun sitä annetaan astmaa sairastaville flunssaoireiden alkamisen jälkeen hengitystievirusten aiheuttamien astmaoireiden ehkäisemiseksi tai lieventämiseksi. Menetelmät: Yhteensä 147 astmaatikkoa, jotka saivat inhaloitavia kortikosteroideja (British Thoracic Society Steps 2-5) ja joilla oli ollut viruksiin liittyviä pahenemisvaiheita, satunnaistettiin 14 päivän inhaloitavaan IFN-b-hoitoon (n = 72) tai lumelääkkeeseen (n = 75) 24 tunnin kuluessa flunssaoireiden ilmaantumisesta. Heidät arvioitiin kliinisesti ja heiltä kerättiin asianmukaiset näytteet virustartunnan ja viruslääkitysvasteiden arvioimiseksi. Mittaukset ja tärkeimmät tulokset: Satunnaistetuista potilaista 91 %:lle kehittyi määritelty flunssa. Tässä modifioidussa hoitoaikataulun mukaisessa populaatiossa astmaoireet eivät kliinisesti merkittävästi huonontuneet (keskimääräinen muutos kuuden kohdan Asthma Control Questionnaire -kyselylomakkeessa ,0,5), eikä IFN-b-hoidolla ollut merkittävää vaikutusta tähän ensisijaiseen päätetapahtumaan, vaikka se paransikin aamun uloshengityksen huippuvirtauksen palautumista (P = 0,033), vähensi lisähoidon tarvetta ja lisäsi synnynnäistä immuniteettia veren ja yskösten biomarkkereilla arvioituna. Vaikeammin hoidettavien, astmaa sairastavien, astman vaiheeseen 4-5 kuuluvien henkilöiden (n = 27 IFN-b; n = 31 lumelääkettä) alaryhmän eksploratiivisessa analyysissä Asthma Control Questionnaire-6 -lomakkeen tulokset nousivat merkittävästi lumelääkkeellä; IFN-b esti tämän (P = 0,004). Päätelmät: Vaikka tutkimuksessa ei saavutettu ensisijaista päätetapahtumaa, se viittaa siihen, että inhaloitava IFN-b on potentiaalinen hoitomuoto viruksen aiheuttamien astman pahenemisvaiheiden hoidossa vaikeasti hoidettavilla astmaa sairastavilla henkilöillä, ja se tukee tarvetta tehdä uusia, riittävän tehoisia tutkimuksia tässä väestössä. Kliininen tutkimus on rekisteröity osoitteessa www.clinicaltrials.gov (NCT 01126177).

**Tulos**

Inhaloitavan IFN-b:n vaikutus virusinfektioiden aiheuttamien astmaoireiden pahenemiseen Satunnaistettu tutkimus

**Esimerkki 1.556**

Säätelyelementtien tunnistaminen on olennaista, jotta geeniekspression säätelymekanismia voidaan ymmärtää. Nämä säätelyelementit, jotka sijaitsevat geenissä tai sen lähellä, sitoutuvat transkriptiotekijöiksi kutsuttuihin proteiineihin ja käynnistävät transkriptioprosessin. Niiden esiintymiseen vaikuttaa GC-pitoisuus tai nukleotidikoostumus. Synteettisten koodaavien sekvenssien, joilla on ennalta määritetty aminohapposekvenssi ja haluttu GC-sisältö, tuottamiseksi on olemassa kaksi stokastista menetelmää, multinomiaalinen ja maksimieentropia. Molemmat menetelmät perustuvat todennäköisyyteen, jolla tietyn aminohapon synonyyminen koodoni valitaan käytettäväksi. Vaikka jälkimmäiset menetelmät ovat puolueettomia, tuotetut sekvenssit eivät noudata tarkasti GC-sisältöä koskevaa rajoitusta. Tässä asiakirjassa esitellään algoritminen ratkaisu, jolla tuotetaan koodaavia sekvenssejä, jotka noudattavat tarkasti ensisijaista aminohapposekvenssiä ja haluttua GC-sisältöä. Ehdotettu työkalu, nimittäin CodSeqGen, perustuu satunnaisvalintaan pienempien osajoukkojen osalta, jotka käydään läpi käyttämällä backtracking-menetelmää.

**Tulos**

CodSeqGen: Työkalu synonyymien koodaavien sekvenssien tuottamiseen halutulla GC-pitoisuudella.

**Esimerkki 1.557**

Ebolan verenvuotokuume aiheuttaa tappavaa tautia ihmisillä ja kädellisillä, joka johtuu Ebola-viruksen (EBOV) aiheuttamasta infektiosta, joka kuuluu lehtivirussukuun, on edelleen huonosti tunnettu. Tässä katsauksessa kuvataan EBOV-proteiinien biologisia tehtäviä ja niiden roolia elinkaaressa, esitetään yhteenveto EBOV-proteiinien tai RNA:n ilmentymiseen liittyvistä tekijöistä eri vaiheissa ja tarkastellaan EBOV:n elinkaaren molekulaaristen tapahtumien ja mekanismien edistymistä. Lisäksi katsauksessa hahmotellaan epäselviksi jääneitä näkökohtia, jotka on kiireellisesti ratkaistava tulevassa tutkimuksessa. Marburg-viruksen ja Ebola-viruksen transkriptio- ja replikaatiostrategioiden vertailu keinotekoisten replikaatiojärjestelmien avulla.

**Tulos**

Ebolaviruksen elinkaari isäntäsoluissa

**Esimerkki 1.558**

c-Junin N-terminaaliset kinaasit (JNK) ovat olleet suuren kiinnostuksen kohteena siitä lähtien, kun ne löydettiin 1990-luvun alussa. Merkittäviä tutkimusohjelmia on suunnattu JNK-selektiivisten inhibiittorien seulontaan ja/tai suunnitteluun ja niiden potentiaalin testaamiseen lääkkeinä. Aloitamme tämän katsauksen tarkastelemalla ensimmäistä kaupallisesti saatavilla olevaa JNK:n ATP-kilpailukykyistä estäjää, SP600125:tä. Keskitymme viimeaikaisiin tutkimuksiin, joissa on arvioitu SP600125:n vaikutuksia keuhkoissa, aivoissa, munuaisissa ja maksassa, kun ne ovat altistuneet erilaisille stressitekijöille, kuten iskemia/reperfuusiolle. Monissa mutta ei kaikissa tapauksissa SP600125:n antaminen on osoittautunut hyödylliseksi. JNK-aktivaatio voi seurata myös infektiota, ja seuraavaksi tarkastelemme viimeaikaisia esimerkkejä, jotka osoittavat SP600125:n antamisen hyödyt virusinfektiossa. ATP-kilpailukykyisiä JNK:n estäjiä on nyt kuvattu lisää pienten molekyylien kirjastojen korkean läpimenon seulonnan jälkeen, mutta tiedot niiden käytöstä biologisissa järjestelmissä ovat edelleen rajalliset, joten näitä estäjiä on arvioitava edelleen. Nyt on myös kuvattu JNK:n peptidisubstraatin kanssa kilpailevia ATP:n ja ei-kilpailevia JNK:n estäjiä, ja käsittelemme viimeaikaisia edistysaskeleita JNK:ta estävien peptidien käytössä hermosolujen kuoleman, diabeteksen ja virusinfektioiden hoidossa. Lopuksi esitämme useita kysymyksiä, joita olisi tarkasteltava JNK-spesifisten estäjien etsimisessä.

**Tulos**

c-Junin N-terminaalisten kinaasien estäjät-JuNK ei enää?

**Esimerkki 1.559**

Agouti (DA) -rotilla, mutta ei Lewisin rotilla. Histologinen tutkimus paljasti niveltulehduksen, jossa oli ensin polymorfonukleaarisia soluja ja nivelkalvon hyperplasiaa ja myöhemmin monitumaisia jättiläissoluja. Molemmat FIA:n ainesosat, mineraaliöljy ja Arlacel@ A, sekä Pristane-öljy olivat niveltulehdusta aiheuttavia, kun taas kasviöljyt eivät. Adjuvanttiöljyn uudelleen antaminen toipumisen jälkeen ei aiheuttanut niveltulehdusta, joten spesifinen immuniteetti voi olla osallisena tässä rottien uudessa niveltulehdusmuodossa.

**Tulos**

Adjuvanttiöljyt aiheuttavat niveltulehduksen DA-rotalla. I. Taudin luonnehdinta ja todisteet immunologisesta osallisuudesta.

**Esimerkki 1.560**

Apoptoosina yleisesti tunnettu kuoleman morfologia on seurausta translaationjälkeisestä reitistä, jota ohjaa suurelta osin spesifinen rajoitettu proteolyysi. Viime vuosikymmenen aikana apoptoosin säätelyn rakenteellinen perusta on muuttunut tyhjästä "melko hyväksi", ja nyt tunnemme esimerkkien perusrakenteet initiaattorivaiheesta, pre-mitokondriaalisesta säätelyvaiheesta, toteuttajavaiheesta, inhibiittoreista ja niiden antagonisteista ja jopa joidenkin substraattien rakenteet. Ala on yhtä pitkällä kuin proteolyyttisistä reiteistä tunnetuin, hyytymiskaskadi. Proteaasien säätelyssä on paljastunut perustavanlaatuisesti uusia mekanismeja. Rakenteelliset todisteet viittaavat siihen, että kaspaaseilla on epätavallinen katalyyttinen mekanismi ja että ne aktivoituvat näennäisesti toisistaan riippumattomien tapahtumien vaikutuksesta riippuen siitä, missä vaiheessa apoptoosireittiä ne ovat. Joissakin luonnossa esiintyvissä kaspaasi-inhibiittoreissa on omaksuttu klassisia estostrategioita, mutta toisissa on paljastunut täysin uusia mekanismeja. Kaikkea rakenteellista ja mekaanista tietoa voidaan soveltaa ja sovelletaan parhaillaan terapeuttisten strategioiden kehittämiseksi, jotta voidaan torjua apoptoosin yliaktivoitumista degeneratiivisissa sairauksissa ja aliaktivoitumista kasvaimissa. Esitämme kattavan katsauksen kaspaaseihin, niiden säätelijöihin ja estäjiin rakenteellisesta ja mekanistisesta näkökulmasta ja pyrimme yhdistämään ne lukuisat tekijät, jotka määrittelevät tämän alan nopean kasvun.

**Tulos**

Kaspaasin aktiivisuutta, spesifisyyttä, aktivoitumista ja estämistä muokkaavat proteiinirakenteet.

**Esimerkki 1.561**

Nopea yksivaiheinen käänteistranskriptiosilmukan välityksellä tapahtuva isoterminen amplifikaatio (RT-LAMP), joka kohdistuu pol-integraasigeeniin, kehitettiin ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) ryhmän M havaitsemiseksi. Tämä HIV-1 RT-LAMP-määritys on yksinkertainen ja nopea, ja amplifikaatio voidaan saada päätökseen 35 minuutissa isotermisissä olosuhteissa 60 °C:n lämpötilassa. HI-viruksen 100 prosentin havaitsemisraja HIV-1 RT-LAMP:lla määritettiin käyttämällä standardikantaa (WHO HIV-1 [97/656]) kahdeksankertaisena ja sen todettiin olevan 120 kopiota millilitraa kohti. RT-LAMP-määritystä arvioitiin käytettäväksi kliinisessä diagnostiikassa plasmanäytteillä, jotka kerättiin 57 HIV-1-tartunnan saaneelta ja 40 ei-tartunnan saaneelta henkilöltä Kamerunissa, jossa esiintyy hyvin erilaisia HIV-1-kantoja. Tartunnan saaneiden 57 näytteestä 56:ssa oli M-ryhmän HIV-1-kantoja, kuten alatyyppejä A, B, G, F2 ja kiertäviä rekombinantti-muotoja (CRF) 01, 02, 09, 11 ja 13; kaikki näytteet olivat RT-LAMP-positiivisia. Yksi O-ryhmän HIV-1:tä sisältävä näyte ja 40 HIV-1:tä sisältämätöntä näytettä olivat RT-LAMP-negatiivisia. Nämä tulokset osoittavat, että HIV-1 RT-LAMP-menetelmällä voidaan havaita HIV-1:n M-ryhmän RNA plasmanäytteistä nopeasti ja erittäin herkästi ja spesifisesti. Nämä tiedot viittaavat myös siihen, että tämä RT-LAMP-määritys voi olla hyödyllinen HIV-diagnoosin varmistamisessa erityisesti resursseja rajoittavissa olosuhteissa.

**Tulos**

Ihmisen immuunikatoviruksen tyyppi 1:n M-ryhmän nopea osoittaminen käänteisen transkription silmukan välityksellä tehtävällä isotermisellä monistusmäärityksellä.

**Esimerkki 1.562**

Lepakot ovat erittäin monimuotoisia ja ekologisesti arvokkaita nisäkkäitä. Ne toimivat isäntänä bakteereille, viruksille ja sienille, jotka ovat joko hyödyllisiä tai haitallisia sen pesäkkeelle sekä muille luolamaisille eliöryhmille. Cabalyorisa-luolasta, Mabinista, Pangasinanista, Filippiineiltä, peräisin olevien kahden lepakkoguanonäytteen, C1 ja C2, bakteeridiversiteettiä tutkittiin 16S rRNA -geenin amplikonisekvensoinnilla. V3-V4-hypervariaabelit alueet monistettiin ja sekvensoitiin Illumina MiSeq 250 PE -järjestelmällä. Lukemat käsiteltiin Mothur- ja QIIME-putkilla ja niille määritettiin 12 345 OTU:ta C1:n osalta ja 5 408 OTU:ta C2:n osalta. C1:n hallitsevimmat OTU:t kuuluivat proteobakteereihin (61,7 %), aktinobakteereihin (19,4 %), bakteeroidiitteihin (4,2 %), firmicuteihin (2,7 %), kloroflexiitteihin (2,5 %), TM7-ehdokkaaseen (2,3 %) ja planktomykeetteihin (1,9 %), kun taas C2:n hallitsevia OTU:ita olivat proteobakteerit (61,7 %) ja aktinobakteerit (34,9 %). Suuri osa sekvenssilukemista, jotka liittyivät pääasiassa luokittelemattomiin bakteereihin, viittasi siihen, että molemmissa näytteissä esiintyi mahdollisesti uusia bakteereja. C1- ja C2-guanon röntgenfrangaspektrofotometriset analyysit paljastivat merkittäviä eroja sekä pää- että hivenaineiden koostumuksessa. C1-guanossa todettiin korkeita pitoisuuksia Si:tä, Fe:tä, Mg:tä, Al:ta, Mn:tä, Ti:tä ja Cu:ta, kun taas C2-näytteissä todettiin korkeita pitoisuuksia Ca:ta, P:tä, S:ää, Zn:ää ja Cr:ää. Näytteiden yhteisörakennetta verrattiin muihin julkaistuihin yhteisön profilointitutkimuksiin Suomesta (SRR868695), Meghalayasta, Koillis-Intiasta (SRR1793374) ja Maharashtran osavaltiosta, Intiasta (CGS). Vertailua varten määritettiin näytteiden ydinmikrobiomit. Aiemmin tutkittujen guanonäytteiden ja Cabalyorisa-luolan näytteiden välillä havaittiin vaihtelua, joka johtui joko lepakoiden lähteistä tai guanon iästä. Tämä on ensimmäinen tutkimus guanon bakteeridiversiteetistä Filippiineillä korkean läpimenon sekvensoinnin avulla.

**Tulos**

Bakteerien monimuotoisuus Cabalyorisa-luolan lepakkoguanossa, Mabini, Pangasinan, Filippiinit: Ensimmäinen raportti Filippiinien lepakkoguanon metagenomista.

**Esimerkki 1.563**

Tällä hetkellä on olemassa yli 70 lisensoitua rokotetta, jotka estävät noin 30 viruksen ja bakteerin patogeneesiä. Tällä alalla on kuitenkin vielä suuria haasteita, kuten aktiivisempien, ei-invasiivisten ja lämpöä kestävien rokotteiden kehittäminen. Merkittävät bioteknologiset edistysaskeleet ovat johtaneet turvallisempien alayksikköantigeenien, kuten proteiinien, peptidien ja nukleiinihappojen, kehittämiseen. Niiden rajallinen immunogeenisuus on kuitenkin vaatinut voimakkaita adjuvantteja, jotka voivat vahvistaa immuunivastetta. Hiukkasmaisilla nanokantajilla on suuri potentiaali adjuvantteina rokottamisessa. Koska ne muistuttavat kooltaan ja rakenteeltaan patogeenejä, ne voivat tehostaa immuunivasteiden syntymistä jäljittelemällä luonnollista infektioprosessia. Lisäksi ne voidaan räätälöidä niin, että ne voidaan antaa limakalvoille ei-invasiivisesti (neulaton rokottaminen), ja ne voivat ohjata niihin liittyvien antigeenien toimittamista tiettyyn paikkaan ja pitkäksi aikaa, mikä avaa tilaa kerta-annosrokotuksille. Lisäksi ne mahdollistavat immunostimuloivien molekyylien yhdistämisen, mikä parantaa adjuvanttien kokonaiskapasiteettia. Polysakkaridien luonnollinen ja kaikkialla esiintyvä luonne sekä niiden luontaiset immunomoduloivat ominaisuudet, biologinen yhteensopivuus ja biologinen hajoavuus oikeuttavat niiden kiinnostavuuden nanorokotteiden suunnittelussa. Tässä katsauksessa pyrimme antamaan katsauksen nanoteknologian soveltamisesta rokotteiden jakeluun ja keskittymään viimeisimpiin edistysaskeliin polysakkaridipohjaisten antigeenin nanokantajien kehittämisessä ja soveltamisessa.

**Tulos**

Rokotteiden nanotekniikka luonnollisia polysakkarideja käyttäen

**Esimerkki 1.564**

Solun pinnalla olevat vakiintuneet suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan I molekyylit koostuvat kolmesta erillisestä, ei-kovalenttisesti toisiinsa assosioituneesta komponentista: luokan I raskaasta ketjusta, b 2 -mikroglobuliinin kevyestä ketjusta ja esitellystä peptidistä. Nämä kolme komponenttia kootaan solun sisällä monimutkaisten reittien kautta, joihin liittyy monia muita proteiineja, joita on tutkittu laajasti. Disulfidisidosten oikea muodostuminen endoplasmisessa retikulumissa on keskeistä MHC-luokan I kokoonpanoprosessissa. Jotta yksittäinen spesifinen peptidi saataisiin esitettyä solun pinnalle mahdollista immuunijärjestelmän tunnistusta varten, tarvitaan satoja tai tuhansia peptidipitoisia esiasteen polypeptidejä, joten kokonaisprosessi on suhteellisen tehoton. MHC-luokan I molekyylien antigeenin esittelyn tehostamiseksi ja mahdollisia terapeuttisia tarkoituksia varten on kehitetty yksiketjuisia molekyylejä, joissa kolme tavallisesti erillistä komponenttia on yhdistetty toisiinsa joustavilla linkkerisekvensseillä yhdeksi polypeptidiketjuksi. On hämmästyttävää, että nämä yksiketjuiset MHC-luokan I molekyylit taittuvat oikein, kuten immuunijärjestelmän solujen toiminnallisesta tunnistamisesta ja viime aikoina myös röntgenkiteellisistä rakennetiedoista on päätelty. Tässä katsauksessa keskitytään tämän uudenlaisen muunnetun MHC-luokan I-molekyylin mielenkiintoisiin ominaisuuksiin ja mahdollisuuksiin. Antioksid. Redox Signal. 15, 645-655.

**Tulos**

Yksiketjuisten päähistokompatibiliteettikompleksin luokan I molekyylien ominaisuudet ja sovellukset

**Esimerkki 1.565**

Trooppinen sprue on ensisijainen imeytymishäiriö, joka vaikuttaa useiden trooppisten alueiden asukkaisiin ja vierailijoihin, ja sitä esiintyy Etelä-Intiassa endeemisenä ja epidemiana. Vaurio kohdistuu mahalaukkuun, ohutsuoleen ja paksusuoleen, ja imeytymishäiriö johtaa ravintoaineiden puutteeseen. Enterosyyttivaurio, joka on eteläisen Intian trooppisen spruen ensisijainen vaurio, on seurausta kantasoluosaston pysyvistä vaurioista. Tämä vaurio esiintyy trooppisen enteropatian taustalla, ja käytettävissä olevat todisteet viittaavat siihen, että immuniteettia lisäävä aine voi olla vastuussa vaurion alkamisesta.

**Tulos**

Etelä-Intian trooppinen sprue

**Esimerkki 1.566**

Primaariset hengitysteiden epiteelisoluviljelmät voivat antaa uskollisen kuvan in vivo -hengitysteistä ja mahdollistaa samalla kontrolloidun ravinnelähteen ja eristämisen muista kudoksista tai immuunisoluista. Käytetyissä menetelmissä on merkittäviä eroja, jotka perustuvat kudoslähteeseen, solujen eristämiseen, viljelyolosuhteisiin ja viljelyn puhtauden arviointiin. Muokkasimme ja optimoimme menetelmän, jolla tuotetaan henkitorven epiteeliviljelmiä syyrialaisista kultahamstereista, ja luonnehdimme viljelmät solukoostumuksen ja toiminnan kannalta. Epiteelisolut saavuttivat pian ensimmäisen istutuksen jälkeen korkean transsepiteliaalisen resistanssin ja muodostivat tiiviitä liitoksia. Solut erilaistuivat heterogeeniseksi, monisoluiseksi kulttuuriksi, joka sisälsi säikeisiä, erittäviä ja tyvisoluja, kun niitä oli viljelty ilma-neste-rajapinnassa (ALI). Erittävien solujen populaatiot koostuivat aluksi MUC5AC-positiivisista paisuvaissoluista ja MUC5AC/CCSP-kaksoispositiivisista soluista, mutta koostumus muuttui pääasiassa Clara-solujen erittävän proteiinin (CCSP) positiivisiksi Clara-soluiksi 14 d kuluttua. Hiilisolupopulaatiot erilaistuivat nopeasti ALI:n jälkeen, kuten β-tubuliini IV -positiivisten solujen ilmaantumisesta voidaan päätellä. Viljelmät tuottivat limaa, CCSP:tä ja trypsiinin kaltaisia proteaaseja, ja ne kykenivät korjaamaan haavoja, kuten matrilysiinin lisääntyneestä ilmentymisestä voidaan päätellä. Menetelmämme tarjoaa tehokkaan ja tuottavan protokollan erilaistuneiden hamsterin henkitorven epiteelisolujen tuottamiseksi, joita voidaan käyttää erilaisissa in vitro -tutkimuksissa, kuten henkitorven solujen erilaistumisessa, hengitysteiden tautimekanismeissa ja patogeenin ja isännän vuorovaikutuksessa.

**Tulos**

HAMSTERIN PRIMAARISTEN HENKITORVEN EPITEELISOLUJEN ERILAISTUNEET VILJELMÄT

**Esimerkki 1.567**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) infektio näyttää aiheuttavan heikon synnynnäisen immuunivasteen, joka tukahduttaa tyypin 1 interferonin (IFN) tuotantoa. Viimeaikaiset tutkimukset ovat paljastaneet, että useat PRRSV:n genomin koodaamat ei-rakenteelliset proteiinit vastustavat itsenäisesti tyypin 1 IFN-järjestelmää. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tunnistamaan rakenneproteiinit, joilla on immuunipuolustuksen välttämisominaisuudet kuolemattomiksi muuttuneissa sian alveolaarimakrofageissa (PAM). Kukin rakenneproteiinigeeni ekspressoitiin vakaasti sian monosyyttiperäisessä makrofagisolulinjassa, PAM-pCD163, ja testattiin sen potentiaalia estää IFN-b-induktiota. Tämän jälkeen keskityimme nukleokapsidiproteiiniin (N-proteiiniin), jolla on voimakas estävä vaikutus dsRNA:n indusoimaan IFN-b-tuotantoon. DsRNA-stimulaation jälkeen IFN-b-tuotanto väheni suhteessa N:n ilmentymistason lisääntymiseen. Lisäksi PRRSV:n N-proteiinin havaittiin alentavan IFN-riippuvaista geenituotantoa dsRNA:n vaikutuksesta. Yhdessä nämä tulokset osoittavat N:n kykyä moduloida dsRNA-välitteisiä IFN-induktioreittejä. Lisäksi N-proteiini häiritsi merkittävästi IRF3:n dsRNA:n aiheuttamaa fosforylaatiota ja ydintranslokaatiota. Tietomme viittaavat siihen, että PRRSV:n N-proteiini on muista ei-rakenteellisista elementeistä riippumaton vastuullinen komponentti, joka kiertää IFN-vasteen estämällä IRF3:n aktivaation.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen nukleokapsidiproteiini moduloi interferoni-b:n tuotantoa estämällä IRF3-aktivoitumista kuolemattomiksi muuttuneissa sian alveolaarimakrofageissa.

**Esimerkki 1.568**

SARS-koronavirus on toistaiseksi ainoa tunnettu erittäin patogeeninen ihmisen koronavirus. Vuonna 2003 se aiheutti suuren taudinpurkauksen, johon liittyi 10 prosentin kuolemantapauksia. Tämä positiivinen RNA-virus koodaa suurta replikaasipolyproteiinia, joka koostuu 16 geenituotteesta (nsp1-16), joista kaksi metyylitransferaasia, nsp14 ja nsp16, osallistuvat viruksen mRNA-korkin muodostamiseen. Nsp16:n kiderakennetta ei tunneta. Nsp16 on AdoMet-riippuvainen (nukleosidi-2 0 -O-)metyylitransferaasi, joka on aktiivinen vain nsp10:n läsnä ollessa. Tässä artikkelissa raportoidaan nsp10:n ekspressio, puhdistus ja kiteytys yhdessä nsp16:n kanssa. Kiteet diffraktioivat 1,9 Å:n resoluutioon, ja kiderakenteen määritys on käynnissä.

**Tulos**

Structural Biology and Crystallization Communications SARS-koronaviruksen nsp10-nsp16-kompleksin kiteytys ja diffraktioanalyysi.

**Esimerkki 1.569**

Viruksen tunkeutumisen aikana kuorelliset virukset vaativat lipidikuorensa sulautumista isäntäsolukalvojen kanssa. Koronavirusten kohdalla tätä kriittistä vaihetta ohjaa viruksen koodaama spike (S)-proteiini, joka on luokan I viruksen fuusioproteiini, jolla on useita ainutlaatuisia ominaisuuksia. Koronavirusten sisäänpääsy on epätavallista siinä mielessä, että se on usein luonteeltaan kaksivaiheista ja voi tapahtua solun pinnalla tai lähellä sitä tai myöhäisissä endosomeissa. Viimeaikaiset edistysaskeleet koronaviruksen S-proteiinin rakenteellisessa, biokemiallisessa ja molekyylibiologiassa ovat valaisseet koronaviruksen sisäänpääsyn yksityiskohtia, erityisesti koronaviruksen S-välitteisen kalvofuusion molekyylitekijöitä. Lisäksi koronaviruksen fuusiopeptidin (FP), joka on se fuusio-proteiinin osa, joka asettuu kohdelipidi-kaksoiskerrokseen kalvofuusion aikana, karakterisointi on paljastanut sen erityiset ominaisuudet, jotka antavat joitakin S-proteiinin epätavallisia ominaisuuksia, kuten Ca 2+ -riippuvuuden. Nämä epätavalliset ominaisuudet voivat ainakin osittain selittää koronaviruksen sisäänpääsyn kaksivaiheisen luonteen. Tässä katsauksessa, jossa käytetään vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää aiheuttavaa koronavirusta (SARS-CoV) malliviruksena, annetaan yleiskatsaus koronaviruksen fuusiopeptidin tutkimuksessa saavutettuun edistykseen ja painotetaan sen roolia ja ominaisuuksia isäntäsoluun pääsyn biologisessa kontekstissa.

**Tulos**

SARS-CoV:n kalvofuusion ja isäntäsoluihin tunkeutumisen fysiologiset ja molekulaariset laukaisevat tekijät.

**Esimerkki 1.570**

Tavoitteet Tutkia hengitystiepatogeenien esiintymistä näytteissä, jotka on otettu lapsilta, joilla on ja joilla ei ole hengitystieoireita, ja selvittää, muuttavatko ikä ja/tai samanaikaiset infektiot hengitystiepatogeenien vaikutusta oireisiin. Tutkimusasetelma Prospektiivisessa pitkittäistutkimuksessa 18 lapselta otettiin kahdesti viikossa näytteet hengitystiepatogeenien varalta hengitystieoireista riippumatta. Polymeraasiketjureaktio tehtiin 13 hengitystiepatogeenin osalta. Jaksot määriteltiin "oireettomiksi", jos yhden viikon aikana ennen näytteenottoa ja yhden viikon kuluttua näytteenotosta ei ollut minkään hengitystiesairauden oireita. Tulokset Näytteitä kerättiin yhteensä 230 kappaletta. Oireisista jaksoista 56 prosentissa todettiin taudinaiheuttaja, kun taas oireettomista jaksoista 40 prosentissa (P ؍ .03). Rhinovirus ja koronavirukset olivat yleisimpiä sekä oireisissa että oireettomissa jaksoissa. Nuorimmilla lapsilla 9 % taudinaiheuttajapositiivisista jaksoista oli oireettomia, kun taas vanhimmilla lapsilla vastaava osuus oli 36 % (P ؍ .01). Useita taudinaiheuttajia löytyi 17 prosentissa oireisista jaksoista ja 3 prosentissa oireettomista jaksoista (P ؍ .02). Hengitystiepatogeenejä havaitaan usein näytteistä, jotka on otettu lapsilta, joilla ei ole hengitystieoireita. Oireisia tapauksia esiintyi useammin nuoremmilla lapsilla ja niissä havaittiin useampi kuin yksi hengitystiepatogeeni. (J Pediatr 2009;154:396-400) PCR Polymeraasiketjureaktio RSV Respiratory syncytial virus Hengityselinsairauksien (M.vdZ., B.vE., C.vdE.) ja tartuntatautien (T.W.) osastoista,

**Tulos**

Hengitystiepatogeenit lapsilla, joilla on ja joilla ei ole hengitystieoireita.

**Esimerkki 1.571**

Interleukiini-11 (IL-11), joka on tunnettu tulehdusta ehkäisevä tekijä, suojaa suoliston epiteelin vaurioilta, joita fyysiset tai kemialliset tekijät aiheuttavat. IL-11:n roolista virusinfektioiden aikana tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa IL-11:n mRNA- ja proteiinitasojen ilmentymisen havaittiin olevan korkealla tasolla Vero-soluissa ja porsaiden suolistossa sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) infektion aikana, ja IL-11:n ilmentymisen havaittiin korreloivan positiivisesti virustartunnan tason kanssa. Esikäsittely rekombinantilla sian IL-11:llä (pIL-11) tukahdutti PEDV:n replikaatiota Vero E6 -soluissa, kun taas IL-11:n tyrmäys edisti virusinfektiota. Lisäksi pIL-11:n havaittiin estävän virusinfektiota estämällä solujen PEDV-välitteistä apoptoosia aktivoimalla IL-11/STAT3-signalointireittiä. Sitä vastoin STAT3-fosforylaation estäjän käyttö kumosi merkittävästi pIL-11:n antiapoptoositoimintaa ja kumosi sen PEDV:n eston. Tietomme viittaavat siihen, että IL-11 on uusi PEDV:n indusoima sytokiini, ja sen tuotanto lisää epiteelisolujen anti-apoptoosikykyä PEDV-infektiota vastaan. IL-11:n mahdollisuudet käyttää uutena terapeuttisena aineena porsaiden tuhoisaa virusripulia vastaan ansaitsevat enemmän huomiota ja tutkimusta.

**Tulos**

Interleukiini-11:n antiviraalinen aktiivisuus vasteena sikojen epidemiallisen ripuliviruksen infektioon.

**Esimerkki 1.572**

Uusia tietoja lepakoiden ektoparasiiteista Mindoron saarelta Filippiineiltä. Kahdeksankymmentäkolme yksilöä ektoparasiittisia hyönteisiä, jotka edustavat seitsemää Nycteribiidae-lajia ja viittä Streblidae-lajia (molemmat Diptera) sekä yhtä Ischnopsyllidae-lajia (Siphonaptera), havaittiin 11 lepakkolajista, jotka oli pyydystetty Naujan-järven kansallispuistosta, Mindoro Orientalin maakunnasta Filippiineiltä. Raymondia pagodarum on uusi ennätys maassa. Kahdeksan lajia on myös uutena löydetty Mindoron saarelta, mukaan lukien Cyclopodia garrula, Leptocyclopodia ferrarii mabuhai, Megastrebla parvior, Brachytarsina amboinensis, B. werneri, R. pagodarum, R. pseudopagodarum ja Thaumapsylla longiforceps. Viisi lajia on äskettäin dokumentoitu eri isännistä: C. horsfieldi Pteropus pumiluksella, M. parvior Macroglossus minimuksella, B. amboinensis Hipposideros diademalla, B. werneri Rhinolophus arcuatuksella ja R. pagodarum Hipposideros bicolorilla.

**Tulos**

A contribution to the ectoparasite fauna of bats (Mammalia: Chiroptera) in Mindoro Island, Philippines: I. Verta imevät kaksoiskärpäset (Nycteribiidae, Streblidae) ja siphonapterat (Ischnopsyllidae).

**Esimerkki 1.573**

Käsihygienia ja eristäminen ovat perustavanlaatuisia mutta erittäin tehokkaita keinoja estää taudinaiheuttajien leviäminen terveydenhuollossa. Vaikka periaate saattaa olla yksinkertainen, tässä katsauksessa tuodaan esiin joitakin näiden toimenpiteiden toteuttamiseen ja tehokkuuteen liittyviä ristiriitoja. Käsihygienian noudattaminen on monissa maissa hyväksytty laadun ja turvallisuuden mittari. Näyttö käsihygienian tehokkuudesta sairaalainfektioiden suorassa vähentämisessä on viime vuosina vahvistunut, erityisesti stafylokokkisepsiksen vähenemisen osalta. Tehokkaiden täytäntöönpanostrategioiden keskeisten osatekijöiden ja käsihygienian noudattamisen ihanteellisen arviointimenetelmän (tai -menetelmien) määrittely riippuu monista terveydenhuoltojärjestelmään liittyvistä tekijöistä. Vaikka potilaiden eristäminen on edelleen tärkeä strategia erityisesti tautipesäkkeiden yhteydessä, sillä on myös joitakin rajoituksia, ja siihen voi liittyä kielteisiä vaikutuksia. Viimeaikaiset yksityiskohtaiset molekyyliepidemiologiset tutkimukset tärkeimmistä terveydenhuollossa esiintyvistä taudinaiheuttajista ovat asettaneet kyseenalaiseksi eristämisen todellisen tehokkuuden yksinään tehokkaana menetelmänä tautien leviämisen rutiininomaisessa ehkäisemisessä. Käsihygienia ja eristäminen ovat perusinfektioiden torjunnan keskeisiä osatekijöitä. Uusimmat tiedot näiden toimenpiteiden hyödyistä, rajoituksista ja jopa haittavaikutuksista ovat tärkeitä niiden optimaalisen toteuttamisen kannalta.

**Tulos**

C URRENT OPINION Back to basics: käsihygienia ja eristäminen

**Esimerkki 1.574**

Akuutti hengitysvajaus on yleinen syy lasten tehohoitoyksikköön ottamiseen onkologisilla potilailla [1] . Akuutit hengityskomplikaatiot ovat yleisiä myös lasten hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen, ja niiden osuus HSCT:hen liittyvästä sairastuvuudesta ja kuolleisuudesta on suuri [2] [3] [4] . Kun HSCT-potilaiden keuhkosairaus etenee akuutiksi hengitysvajaukseksi, he tarvitsevat usein kiireellistä intubaatiota ja invasiivista mekaanista ventilaatiota (IMV) [3, 5]; monille lapsille kehittyy refraktorinen hypoksemia ja monielinvajaus. Tamburro ym. raportoivat tulokset kohortissa mekaanisesti ventiloituja lasten onkologisia ja HSCT-potilaita. Muiden kuin HSCT-potilaiden tulokset olivat paremmat kuin HSCT-potilaiden, ja kuuden kuukauden eloonjäämisaste oli 60 prosenttia [6]. Vaikka tulokset ovat paremmat onkologisilla potilailla, ne ovat kuitenkin huonommat kuin immunokompetenteilla potilailla. Heidän immuunipuutostilansa ja kemoterapiaan liittyvä monielinvaurio ovat todennäköisesti komplisoivia tekijöitä, jotka vaikuttavat tämän kohortin tuloksiin. Kun keskitytään monimutkaisempiin HSCT-potilaisiin, intubaatio HSCT:hen liittyvän akuutin keuhkovaurion (ALI) vuoksi johti kaksi vuosikymmentä sitten usein hoidon varhaiseen uudelleensuuntaamiseen korkean kuolleisuuden vuoksi.

**Tulos**

Akuutti hengitysvajaus ja hoito Akuutti hengitysvajaus

**Esimerkki 1.575**

Ennenaikaiset lapset kärsivät imeväisiässä merkittävästä hengitystiesairaudesta, jolla on pitkäaikaisia kielteisiä vaikutuksia terveyteen, elämänlaatuun ja terveydenhuoltokustannuksiin. Lisääntyneellä alttiudella erilaisille infektioille ja tulehduksille on suuri merkitys ennenaikaisen syntymän jälkeisessä varhaisessa ja pitkittyneessä keuhkosairaudessa, vaikka alttiuden mekanismit ja immuunijärjestelmän häiriöt ovatkin aktiivisia tutkimusalueita. Tässä luvussa tarkastellaan isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen ja immuunivasteiden näkökohtia, joita ennenaikainen syntymä muuttaa ja jotka vaikuttavat näiden lasten krooniseen hengityselinten sairastavuuteen. ennenaikaisuus; vastasyntyneiden immunologia; vastasyntyneiden infektio; virus; lymfosyytit; keuhkopulmonaalinen dysplasia; ennenaikaisuuden krooninen keuhkosairaus; ennenaikainen Vuosittain Yhdysvalloissa noin joka yhdeksäs lapsi, yli 440 000 vauvaa vuosittain, syntyy ennenaikaisesti (<37 raskausviikon ikäisenä) [1]. Nämä imeväiset kärsivät komplikaatioista, jotka johtuvat altistumisesta monimuotoiselle ympäristölle kehitysvaiheessa, jolloin hengitysteitä ja immuunijärjestelmää on tarkoitus suojella ja ylläpitää suhteellisen naiivissa kohdunsisäisessä tilassa. Imeväis- ja varhaislapsuuden aikana ennenaikaiset lapset kärsivät merkittävistä tulehdus- ja infektiosairauksista hengityselimissä, joilla on pitkäaikaisia kielteisiä seurauksia terveydelle, elämänlaadulle ja terveydenhuoltokustannuksille. Verrattuna noin 8 prosenttiin täysiaikaisista vastasyntyneistä 17 prosenttia myöhäisennusteisista (LPT, syntynyt 34 0/7 -36 6/7 viikolla) ja 30-40 prosenttia varhaisennusteisista (EPT, syntynyt < 32 viikolla) joutuu uudelleen sairaalaan ensimmäisen elinvuoden aikana, useimmiten virusperäisten hengitystieinfektioiden vuoksi [2] [3] [4] . Hengitystieinfektiot, jotka ovat lievempiä ja jotka eivät vaadi sairaalahoitoa, ovat vieläkin useampia.

**Tulos**

Postnataaliset infektiot ja immunologia, jotka vaikuttavat ennenaikaisen kroonisen keuhkosairauden syntyyn HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.576**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronavirusinfektion (CoV) serologinen vasteprofiili määritettiin neutralisaatiotesteillä ja alaluokkaspesifisillä immunofluoresenssitesteillä (IF-testeillä) käyttäen 20 potilaan sarjaseerumia. SARS CoV:n kokonaisimmunoglobuliini (Ig) (IgG, IgA ja IgM [IgGAM]) oli ensimmäinen havaittava vasta-aine. Eloonjääneiden (n ؍ 14) ja kuolleiden (n ؍ 6) potilaiden välillä ei ollut eroa serokonversioon kuluneessa ajassa. Vaikka SARS CoV IgM oli edelleen havaittavissa IF-testeillä kahdeksalla potilaalla 11:stä 7 kuukautta tartunnan jälkeen, geometrinen keskiarvo laski 282:sta 1 kuukautta tartunnan jälkeen 19:ään 7 kuukauden kuluttua (P ؍ 0,001). Sitä vastoin neutraloivien vasta-aineiden ja SARS CoV IgGAM- ja IgG-vasta-aineiden titterit pysyivät vakaina tänä aikana. SARS CoV -vasta-ainevasteeseen liittyi toisinaan ihmisen koronavirusten OC43, 229E ja NL63 osalta jo olemassa olevien IF IgG -vasta-ainetitterien nousu. Epstein-Barr-viruksen, jota käytettiin riippumattomana kontrollina, IF IgG -vasta-ainetitterissä ei tapahtunut muutosta viruksen kapsidiantigeenin osalta. Sitä vastoin potilailla, joilla oli OC43-infektio ja todennäköisesti myös 229E-infektio ilman aiempaa altistumista SARS CoV:lle, infektoivalle virukselle mutta ei SARS CoV:lle spesifisten vasta-aineiden määrä lisääntyi. IF-serologiaa tulkittaessa on syytä tiedostaa koronavirusten väliset ristiinreagoivat vasta-ainevasteet.

**Tulos**

Serologiset vasteet potilailla, joilla on vakava akuutti hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektio, ja ristireaktiivisuus ihmisen koronavirusten 229E, OC43 ja NL63 kanssa.

**Esimerkki 1.577**

Hibiscus latentti Singaporevirus (HLSV) kuuluu Tobamoviruksiin, ja sen täyspitkät cDNA-kloonit on rakennettu. Kahden HLSV:n täyspitkän cDNA-kloonin, jotka sisältävät heptaadenosiinijatkoksen (HLSV-7A) ja oktoadenosiinijatkoksen (HLSV-8A), in vitro -transkriptit ovat molemmat infektiivisiä. HLSV-7A:n replikaatiotaso Nicotiana benthamianan protoplasteissa oli 5-kertainen verrattuna HLSV-8A:han. HLSV-7A:n replikaasiproteiinit tuotettiin ohjelmoidun À 1 -ribosomaalisen frameshiftin ( À 1 PRF) avulla, ja 7A:n venymä oli liukas sekvenssi À 1 PRF:lle. Mutaatiot 7A:n venytyksen alajuoksulla olevaan pseudoknoottiin osoittivat, että pseudoknootti ei ollut välttämätön frameshiftin kannalta in vitro. Venymän havaittiin jatkuvan 8A:ksi seuraavien replikaatiosyklien jälkeen in vivo. On oletettavaa, että HLSV käyttää A:n ja À 1 PRF:n monotonisia juoksuja 7A:n muuttamiseksi 8A:ksi saavuttaakseen korkeamman replikaation selviytyäkseen kasveissa.

**Tulos**

Tarttuva RNA, jossa on hepta-adenosiini-venymä, joka on vastuussa ohjelmoidusta À 1 -ribosomaalisesta frameshiftistä, joka on peräisin Hibiscus latentti Singapore-viruksen täyspitkästä cDNA-kloonista.

**Esimerkki 1.578**

Koronavirukset ovat suuri ryhmä kuorellisia, yksisäikeisiä positiivisen sensorisen RNA:n viruksia, jotka infektoivat monenlaisia lintu- ja nisäkäslajeja, myös ihmisiä. Ihmisen tappavien koronavirusten, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) ilmaantuminen on lisännyt näiden virusperäisten ja usein zoonoottisten patogeenien tutkimusta. Vaikka koronaviruksen solu- ja kudostrooppisuutta, isännän levinneisyysaluetta ja patogeneesiä ohjataan alun perin piikkikuoren glykoproteiinin ja isäntäsolureseptorin välisillä vuorovaikutuksilla, on yhä ilmeisempää, että myös isäntäsolun proteaasien proteolyyttinen aktivointi on ratkaisevassa asemassa. Koronaviruksen piikkiproteiinit ovat tärkein pääsyyn vaikuttava tekijä, koska niillä on sekä reseptoria sitovia että fuusiofunktioita. Sitoutuminen isäntäsolureseptoriin on olennainen ensimmäinen vaihe infektion syntymisessä, mutta proteolyyttinen aktivointivaihe on usein kriittinen spiken fuusiofunktiolle, koska se mahdollistaa fuusiopeptidin hallitun vapautumisen kohdesolukalvoille. Koronavirukset ovat kehittäneet useita strategioita spiken proteolyyttiseen aktivointiin, ja useiden isäntäproteaasien on osoitettu käsittelevän spike-proteiinia proteolyyttisesti. Näitä ovat muun muassa endosomaaliset kateksiinit, solupinnan transmembraaniproteaasi/seriiniproteaasit (TMPRSS), furiini ja trypsiini. Tässä katsauksessa keskitytään strategioiden moninaisuuteen, joita koronavirukset ovat kehittäneet proteolyyttisesti aktivoidakseen fuusioproteiininsa spike-proteiinin biosynteesin ja elinkaarensa kriittisen tulovaiheen aikana, ja tuodaan esiin tärkeitä havaintoja siitä, miten koronaviruksen spike-proteiinin proteolyyttinen aktivointi vaikuttaa kudos- ja solutrooppisuuteen, isäntäkanavaan ja patogeenisyyteen.

**Tulos**

Isäntäsolun proteaasit: Coronavirus-tropismin ja patogeneesin kriittiset tekijät.

**Esimerkki 1.579**

Taustaa. Keuhkoputkentulehdukseen liittyy suurempi riski sairastua toistuvaan hengityksen vinkumiseen, mutta nykyisin käytettävissä olevilla välineillä on mahdotonta tietää, mitkä keuhkoputkentulehdusta sairastavat lapset sairastuvat tähän tilaan. Tässä alustavassa prospektiivisessa tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan, voidaanko virtsan metabolomianalyysin avulla tunnistaa bronkioliittia sairastavat lapset, joilla on riski sairastua toistuvaan hengityksen vinkumiseen. Menetelmät. Tutkimukseen otettiin mukaan 52 alle 1-vuotiasta lasta, jotka hoidettiin Padovan yliopistollisen sairaalan päivystysosastolla akuutin bronkioliitin vuoksi (77 %:lla testeistä oli positiivinen hengitystie-synktiovirus [RSV]). Seurantakäyntejä tehtiin 2 vuoden ajan bronkioliitti-episodin jälkeen. Akuuttia bronkioliittia sairastavilta lapsilta kerätyistä virtsanäytteistä tehtiin massaspektrometriaan perustuvia kohdentamattomia metabolomianalyysejä. Tietojen mallintaminen perustui univariaatioon ja monimuuttuja-analyyseihin. Tulokset. Erotimme lapset, joilla oli ja joilla ei ollut bronkioliitin jälkeistä toistuvaa vinkumista, joka oli määritelty ≥3 lääkärin diagnosoimana vinkumisen jaksona. Polkujen yliedustusanalyysi osoitti sitruunahappokierron (P < .001) ja joidenkin aminohappojen (lysiini, kysteiini ja metioniini; P ≤ .015) merkittävän osallisuuden näiden kahden lapsiryhmän erottamisessa toisistaan. Päätelmät. Tämä on ensimmäinen tutkimus, joka osoittaa, että bronkioliittia sairastavien imeväisten virtsanäytteiden metabolomista profilointia voidaan käyttää sellaisten lasten tunnistamiseen, joilla on kohonnut riski sairastua toistuvaan hengityksen vinkumiseen.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Metabolomic Profiling of Infants with Recurrent Wheezing After Bronchiolitis (Metabolominen profilointi imeväisillä, joilla on toistuva hengityksen vinkuminen keuhkoputkentulehduksen jälkeen)

**Esimerkki 1.580**

Maailmanlaajuisen terveysturvan edistäminen kansainvälisenä painopisteenä on haaste; Yhdysvaltain tautienvalvonta- ja ehkäisykeskus (CDC) on ilmaissut globaalin terveysturvaohjelmassaan, että on tärkeää nopeuttaa edistymistä kohti tartuntatautiuhkilta turvattua maailmaa. Tavoitteena on 1) ehkäistä ja vähentää luonnollisten, tahattomien tai tahallisten tautitapausten puhkeamisen todennäköisyyttä, 2) havaita uhat varhaisessa vaiheessa ihmishenkien pelastamiseksi ja 3) reagoida nopeasti ja tehokkaasti käyttämällä monialaista, kansainvälistä koordinointia ja viestintää. Tämän toimintasuunnitelman perustana on Maailman terveysjärjestön (WHO) vuonna 2005 tarkistetut kansainväliset terveyssäännöt, jotka muodostavat oikeudellisen kehyksen, jonka avulla maat voivat vahvistaa terveydenhuoltojärjestelmiään voidakseen reagoida kaikkiin kansainvälisesti merkittäviin kansanterveydellisiin hätätilanteisiin. Tässä artikkelissa ehdotetaan, että Yhdysvaltojen hallinnoiman biologisiin uhkiin varautumisen laboratorioverkoston (Laboratory Response Network for Biological Threats Preparedness, LRN-B) hajautettua rakennetta hyödynnetään laboratoriotestauksen ydinkapasiteetin kehittämiseksi ja maailmanlaajuisen terveysturvaohjelman laboratorioiden vahvistamista koskevan osion toteuttamiseksi. LRN-malli tarjoaa tehokkaan mekanismin, jolla voidaan havaita kansainvälisesti merkittävät kansanterveydelliset hätätilanteet ja reagoida niihin. Chris N. Mangal, MPH, on

**Tulos**

Laboratoriovastuuverkostomallin hyödyntäminen maailmanlaajuisen terveysturvan toimintaohjelmassa.

**Esimerkki 1.581**

Seuraavassa artikkelissa tarkastelemme kahden viime vuosikymmenen aikana tehdyistä aiemmista katastrofi- ja taudinpurkaustutkimuksista saatujen kokemusten pohjalta tutkimusta, joka liittyy sosiaalipsykologiseen arviointiin yhteisön asenteista, tiedoista ja uskomuksista, jotka liittyvät viimeaikaiseen Ebola-epidemiaan ja muihin kansanterveysuhkiin, ja keskustelemme näiden tietojen käytöstä tulevien katastrofien suunnittelun ja kriisiviestinnän tukena. Psykologien, lääkäreiden ja muiden terveydenhuoltoalalla toimivien on oltava tietoisia tästä kehityksestä ja osallistuttava valmisteluihin, jotka liittyvät Ebola-taudin puhkeamisen psykologisten vaikutusten lieventämiseen eri väestöryhmien keskuudessa sekä muihin mahdollisiin kansanterveysuhkiin tulevaisuudessa.

**Tulos**

Yhteisön reaktioiden arviointi Ebola-virustautiin ja muihin katastrofeihin: Sosiaalipsykologisen tutkimuksen käyttö kansanterveys- ja katastrofiviestinnän tehostamiseksi.

**Esimerkki 1.582**

Aiemmat raportit naudan virusripuliviruksen (BVDV) leviämisestä eläimistä, jotka ovat ensisijaisesti saaneet tartunnan, ovat ristiriitaisia. Tässä tutkimuksessa selvitettiin BVDV:n mahdollista leviämistä vasikoista, joilla on samanaikaisesti akuutti BVDV- ja naudan koronavirustartunta (BCV). Kymmenelle vasikalle annettiin intranasaalisesti BVDV-tyypin 1 tartunta. Kukin kymmenestä vasikasta jaettiin sen jälkeen satunnaisesti johonkin kahdesta ryhmästä. Kumpaankin ryhmään kuului neljä lisävasikkaa, joten jokaiseen ryhmään kuului viisi tartunnan saanutta ja neljä taudille altista vasikkaa. Virulentti BCV:tä levitettiin aktiivisesti toiseen ryhmään lähettimenä olleen vasikan avulla. Kaksi vasikkaa, jotka olivat alttiita sekä BVDV:lle että BCV:lle, pidettiin erillisessä ryhmässä kontrollina. Kaikki kymmenen vasikkaa, joille oli aktiivisesti istutettu BVDV:tä, saivat tartunnan, mikä ilmeni serokonversioina, ja kuusi niistä myös eritti virusta nenäneritteessä. Yksikään kahdeksasta muusta vasikasta kahdessa ryhmässä (neljä kummassakin) ei kuitenkaan saanut serokonversiota tälle taudinaiheuttajalle. Sitä vastoin BCV-tartunnan leviämistä koeryhmien välillä ei voitu estää, ja näin ollen kaikki 20 tutkimusvasikkaa saivat virustartunnan. Tartunnan jälkeen vasikoiden nenäneritteestä ja ulosteesta havaittiin BCV:tä, ja kolmen viikon tutkimuksen jälkeen kaikki vasikat olivat serokonvertoituneet kyseiselle virukselle. Kaikilla vasikoilla, myös kontrollivasikoilla, ilmeni vähintään yksi seuraavista kliinisistä oireista 3±15 päivänä tutkimuksen alkamisesta: kuume (!40 C), huono yleiskunto, ripuli ja yskä. Tutkimus osoitti, että BVDV:n ensisijaisesti tartunnan saaneet naudat ovat tehottomia BVDV:n välittäjiä, vaikka ne olisivat saaneet samanaikaisen tartunnan suolisto- ja hengitystiepatogeenin kanssa. Tämä havainto tukee Skandinavian BVDV:n torjuntaohjelmien periaatetta, jonka mukaan BVDV-tartunnan poistaminen nautakarjasta voidaan saavuttaa tunnistamalla ja poistamalla jatkuvasti tartunnan saaneet eläimet, eli viruksen pitkäaikainen kiertäminen ilman PI-eläimiä on erittäin epätodennäköistä.

**Tulos**

Naudan virusripulivirusinfektion leviämättä jättäminen ensisijaisesti tartunnan saaneista vasikoista huolimatta samanaikaisesta naudan koronavirustartunnasta.

**Esimerkki 1.583**

Tavoite: Ebola-virustauti (EVD) puhkesi hiljattain vuonna 2014, ja sen puhkeaminen sai aikaan sen, että koko maailman on pyrittävä auttamaan resursseiltaan rajallisia maita vahvistamaan kansanterveyden seurantajärjestelmää varhaisen reagoinnin mahdollistamiseksi. Malawi on ottanut käyttöön yhdennetyn tautien seurannan ja reagoinnin (IDSR) strategian kehittääkseen kansallista seurantajärjestelmäänsä vuodesta 2002 lähtien, ja se tarkisti ohjeistustaan kansainvälisen terveysasetuksen vaatimusten täyttämiseksi vuonna 2014. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli ymmärtää IDSR:n täytäntöönpanon tilaa ja suuntaviivojen ja käytännön välisiä eroja tautien seurantajärjestelmän vahvistamiseksi tulevaisuudessa. Menetelmät: Tämä oli sekamenetelmällinen havainnointitutkimus. Kvantitatiivisilla tiedoilla analysoitiin valvontajärjestelmän suorituskyvyn täydellisyyttä ja ajantasaisuutta kansallisesta District Health Information System 2 -järjestelmästä (DHIS2). Kvalitatiiviset tiedot kerättiin haastattelemalla 29:ää valitun piirin etulinjan terveyspalvelujen tarjoajaa ja IDSR-järjestelmän toteuttamisen ja hallinnoinnin avainhenkilöitä piirin ja kansallisella tasolla. Tulokset: Nykyinen IDSR-järjestelmä oli suhteellisen hyvin kattava (76,4 %) mutta huonosti ajantasainen (41,5 %) odotettujen kuukausiraporttien osalta koko maassa ja nolla viikkoraporttia. Kvalitatiivisen aineiston perusteella IDSR:n täytäntöönpanon haasteisiin kuuluivat valvonnan puute, riittämättömät koulutusresurssit ja vaikeudet toteuttaa viikkoraportteja, jotka johtuivat liiallisesta paperityöstä etulinjan terveyspalveluissa. Päätelmät: IDSR:n teknisten ohjeiden ja todellisen käytännön väliset erot olivat valtavat. Malawin kehittyvä tietotekniikkainfrastruktuuri ja kehittyvä mobiili terveydenhuoltoteknologia (mHealth) voivat tarjota Malawille mahdollisuuksia voittaa nämä haasteet ja parantaa valvontajärjestelmää, jotta tautipesäkkeet ja epätavalliset tapahtumat havaittaisiin ajoissa.

**Tulos**

Otsikko: Malawissa: Integroitu tautien seuranta ja reagointi (IDSR) Malawissa: Lähetä lehti: Toteutuksen puutteet ja haasteet oikea-aikaisessa hälytyksessä: PLoS ONE

**Esimerkki 1.584**

Autofagia on soluprosessi, joka katabolisoi sytoplasman osia ja ylläpitää energian homeostaasia. Stressivasteena autofagian koneisto kytkee toisiinsa monenlaisia solupolkuja, tehostaa tiettyjen patogeenien leviämistä ja rajoittaa toisten leviämistä, ja siitä on tullut erittäin aktiivinen tutkimusalue viime vuosina. Riippumattomat laboratoriot ovat hiljattain raportoineet, että autofagian vesikkelit kerääntyvät hepatiitti C -viruksen (HCV) infektoimiin soluihin ja että autofagian proteiinit voivat toimia HCV:n replikaatiossa tarvittavina provirustekijöinä. Tässä katsauksessa tehdään yhteenveto siitä, mitä tällä hetkellä tiedetään autofagian ja HCV:n välisestä vuorovaikutuksesta ja mahdollisista mekanismeista, joilla autofagian proteiinit saattavat edistää HCV:n leviämistä.

**Tulos**

Autofagian vaikutus hepatiitti C -virusinfektioon

**Esimerkki 1.585**

Johdanto Akuutit virusperäiset hengitystieinfektiot aiheuttavat huomattavaa lasten sairastuvuutta. Herkät molekyylipohjaiset testit auttavat virusten havaitsemisessa, mutta positiivisten testien kliininen merkitys on edelleen epävarma, koska joitakin viruksia voi esiintyä sekä akuutisti sairastuneissa että terveissä lapsissa. Kuvaamme hengitystievirusten tautipatogeeniyhdistelmiä ja määrittelemme viruskohtaisen ARI-riskin terveillä lapsilla kahden ensimmäisen elinvuoden aikana. Menetelmät Sata viisikymmentäkahdeksan määräaikaista vastasyntynyttä lasta Brisbanessa, Australiassa, rekrytoitiin asteittain pitkittäiseen, yhteisölliseen syntymäkohorttitutkimukseen, joka toteutettiin syyskuun 2010 ja lokakuun 2014 välisenä aikana. Päivittäiseen päiväkirjaan kirjattiin ennalta määriteltyjä hengitystieoireita syntymästä lähtien aina lapsen toiseen syntymäpäivään asti. Viikoittain vanhemmilta kerätyt nenänielunäytteet testattiin PCR-määrityksillä 17 hengitystieviruksen varalta, minkä ansiosta voitiin laskea viruskohtaiset altistuneiden osuudet (AFE), jotta voitiin määrittää niiden viruspositiivisten lasten osuus, joiden ARI-oireet voitiin katsoa johtuvan kyseisestä viruksesta. Tulokset Analysoiduista 8100 nenänielunäytteestä 2646 (32,7 %) oli viruspositiivisia (275 viruskoodihavaintoa, 3,4 %), joista 2058/2646 (77,8 %) oli positiivisia ihmisen rinoviruksia. Viruksia havaittiin 1154/1530 (75,4 %) ARI-episodissa ja 984/4308 (22,8 %) oireettomien jaksojen pyyhkäisynäytteissä. Hengitysteiden syncytialivirus (AFE: 68 % (95 % CI 45 % - 82 %)) ja ihmisen metapneumovirus (AFE: 69 % (95 % CI 43 % - 83 %)) olivat vahvasti yhteydessä alempien hengitysteiden oireiden suurempaan riskiin. Keskustelu Hengitystieinfektioviruksen ja ihmisen metapneumoviruksen voimakas yhteys ARI- ja alempien hengitysteiden oireisiin pienillä lapsilla, joita hoidetaan yhteisössä, osoittaa, että rokotteiden kehittäminen näitä kahta virusta vastaan tuottaa merkittäviä terveyshyötyjä.

**Tulos**

Pienten lasten alempien hengitysteiden oireita aiheuttavat virukset: ORChID-syntymäkohortin havainnot Hengitystieinfektio

**Esimerkki 1.586**

Nukleiinihappodiagnostiikan viimeaikaiset edistysaskeleet ovat mullistaneet mikrobiologian helpottamalla nopeaa ja herkkää taudinaiheuttajien seurantaa ja tartuntatautien erotusdiagnostiikkaa. Genomisekvensointiteknologian yleistymisen ja leviämisen myötä tutkijat löytävät uusia mikrobeja kiihtyvällä vauhdilla. Tässä artikkelissa tarkastelemme taudinaiheuttajien seurannan ja löytämisen viimeaikaista edistystä ja keskitymme erityisesti koe-eläintutkimuksen sovelluksiin. Keskustelemme haasteista, jotka liittyvät mahdollisen organismin esiintymisen ja sairauden välisen syy-yhteyden osoittamiseen. Käsittelemme myös erilaisten määritysalustojen vahvuuksia ja rajoituksia ja kuvaamme virusdiagnostiikan vaiheittaisen strategian. Havainnollistamme patogeenien löytämiseen tähtäävän tutkimuksen monimutkaisuutta lisäämällä esimerkkejä omasta työstämme, joiden tarkoituksena on antaa tietoa prosessista, joka johti tiettyjen strategioiden valintaan.

**Tulos**

Mikrobien metsästys koe-eläintutkimuksessa

**Esimerkki 1.587**

Taustaa: (COVID-19) voi tartuttaa terveydenhuollon työntekijöitä. Kehitimme institutionaalisen algoritmin leikkaussaliryhmän jäsenten suojaamiseksi COVID-19-pandemian aikana ja henkilökohtaisten suojavarusteiden (PPE) järkeväksi säästämiseksi. Tutkimuksen suunnittelu: Sairaalan ja lääketieteellisen tiedekunnan johto kutsui koolle PPE-työryhmän (leikkaussali, toimenpidesalit ja endoskopia), jonka tehtävänä oli kehittää yhteinen algoritmi PPE:n käyttöä varten, jota käytettäisiin koko toimenpidesalissa. Yhdessä infektiotautiasiantuntijoidemme kanssa kehitimme ohjeemme mahdollisten leviämismallien, altistumisriskin ja PPE:n säilyttämisen perusteella. Luotiin päätöspuualgoritmi, jossa kuvataan leikkaussaliryhmän jäsenten varotoimia koskevat institutionaaliset ohjeemme. Algoritmi perustuu leikkauksen kiireellisyyteen, odotettavissa olevaan virustaakkaan leikkausalueella, toimenpiteen mahdollisuuteen aerosolisoida virusta ja todennäköisyyteen, että potilas voisi saada tartunnan oireiden ja testien perusteella. Päätelmät: Huolimatta siitä, että COVID-19 on uusi uhka, olemme osoittaneet, että kehittämällä helposti seurattavan päätöspuualgoritmin toimenpidetiimejä varten voimme varmistaa optimaalisen terveydenhuollon työntekijöiden turvallisuuden.

**Tulos**

Journal Pre-proof Pre-proof Precautions for Operating Room Team Members during the COVID-19 Pandemic Precautions for Operating Room Team Members during the COVID-19 Pandemic -lehti Varotoimenpiteet leikkaussaliryhmän jäsenille COVID-19-pandemian aikana

**Esimerkki 1.588**

suoritettiin RdRpSeq-Fwd- (kuten ensimmäisellä kierroksella) ja RdRpSeq-Rnest-alkuaineilla käyttäen MyFi ™ Mix Kit (Bioline, Yhdysvallat) seuraavien parametrien mukaisesti: 95 °C:ssa 1 minuutin ajan, jonka jälkeen 35 sykliä 95 °C:ssa 15 sekunnin ajan, 56 °C:ssa 15 sekunnin ajan, 72 °C:ssa 20 sekunnin ajan ja 2 minuutin ajan 72 °C:ssa terminaalista elonaatiota varten[5]. Tuloksena saadut amplikonit erotettiin geelielektroforeesilla, ja DNA-fragmentit leikattiin, puhdistettiin ja sekvensoitiin molempiin suuntiin. Saadut sekvenssit tarkistettiin paikallisen kohdistuksen hakutyökalulla. Täydellisen N-geenin alueen monistamiseksi cDNA syntetisoitiin käyttämällä SuperScript III First Strand Synthesis System for RT-PCR -järjestelmää (Invitrogen, USA) NR2-alukkeella (taulukko 1). Kaksi mikrolitraa tuotettua cDNA:ta käytettiin yhdessä PCR-syklin kierrossa käyttäen MyFi ™ Mix Kit -pakettia (Bioline, USA) NF1- ja NR2-alkuaineiden (taulukko 1) kanssa seuraavien parametrien mukaisesti: 95 °C:ssa 1 minuutin ajan, jota seurasi 25 sykliä 95 °C:ssa 15 sekunnin ajan, 52 °C:ssa 15 sekunnin ajan ja 72 °C:ssa 30 sekunnin ajan sekä loppuelongaatio 72 °C:ssa 5 minuutin ajan. Tämän jälkeen 0,5 μl tuloksena saatua PCR-amplikonia käytettiin vielä toisella PCR-kierroksella edellä mainittujen parametrien mukaisesti. Tuloksena saatu PCR-tuote erotettiin geelielektroforeesilla, ja DNA-fragmentti leikattiin, puhdistettiin ja sekvensoitiin käyttämällä NF1-, NR1-, NF2-, NR2- ja N350R-alkukkeita. Saadut sekvenssit analysoitiin käyttämällä ChromasPro-ohjelman versiota 1.7.4 (Technelysium Pty Ltd, Australia). Moninkertainen sekvenssikohdistus suoritettiin Clustal X -ohjelmalla (versio 2.0.11) 44 ihmisestä peräisin olevan (mukaan lukien Malesian tapaus; MyH010414; GenBank-tietokannan liittymisnumero: KP769415) ja 3 kamelista peräisin olevan MERS-CoV-sekvenssin kanssa[6]. Maximum likelihood -analyysi tehtiin käyttäen Molecular Evolutionary Genetics Analysis 6.06 -ohjelmaa[7]. Evoluutiohistoria laskettiin käyttämällä Tamura-Nei-mallia ja 1 000 bootstrap-analyysin toistoa. Tapauksen kurkun ja nenän pyyhkäisynäytteiden yhdistelmästä uutettu RNA havaittiin positiiviseksi sekä rRT-PCR:ssä että perinteisessä RT-PCR:ssä osittaisen RdRp:n ja N-geenin osalta. UpE:n, ORF1a:n ja ORF1b:n syklin kynnysarvot olivat vastaavasti 28,19, 29,16 ja 33,36. Osittaisen RdRp:n ja N-geenin alueiden monistaminen johti vastaavasti ~240 bp:n ja ~310 bp:n DNA-fragmentteihin (tietoja ei ole esitetty). Näiden fragmenttien alustava sekvensointitulos osoitti erittäin identtisen nukleotidisekvenssin (99 %) MERS-CoV-kannan Jeddah\_1\_2013 (KJ556336.1) kanssa, mikä vahvisti edelleen MERS-CoV-infektion. JX869059/Human/Jeddah/HCoV EMC/2012 KC776174/Human/Jordan/Jordan N3/2012 Kladi A 0,0005 67 63 63 63 63 66 50 62 Kladi B Kuva 1. Molekyylit, jotka ovat peräisin ihmisestä ja jotka ovat peräisin ihmisestä. Malesian MERS-CoV-tapauksen N-geenialueen fylogeneettinen analyysi yhdessä 3 kamelista ja 43 ihmisestä peräisin olevan MERS-CoV-sekvenssin kanssa vuosilta 2012-2014. Punainen timantti: Malesian tapaus; tyhjä timantti: sekvenssit kamelista peräisin olevasta MERS-CoV:stä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen tuontitapauksen nukleokapsidigeenianalyysi Malesiasta Asian Pacific Journal of Tropical Disease -lehti.

**Esimerkki 1.589**

Taustaa: Caveolae on mukana erilaisissa solutoiminnoissa, kuten signaalinsiirrossa, kolesterolin homeostaasissa, endo- ja transsytoosissa, ja ne voivat myös toimia mikro-organismien sisäänpääsypaikkoina. Näin ollen niiden esiintymistä hengitysteiden epiteelissä voisi odottaa, mutta niitä ei ole vielä tutkittu. Menetelmät: Western blotting -menetelmällä, reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR-analyysillä hiotusta henkitorven epiteelistä ja laseravusteisella mikrodissektiolla yhdistettynä mRNA-analyysiin tutkittiin cav-1:n ja cav-2:n, kahden tärkeimmän kaveolaarisen vaippaproteiinin, ilmentymistä rotan henkitorven epiteelissä. Fluoresenssi-immunohistokemia suoritettiin kaveolien ja cav-1:n ja -2:n paikantamiseksi rottien, hiirten ja ihmisten hengitysteiden epiteelissä. Elektronimikroskooppista analyysia käytettiin kaveolien tunnistamiseen. CLSM-FRET-analyysillä määritettiin cav-1α:n ja cav-2:n vuorovaikutus in situ. Western blotting ja laseravusteinen mikrodissektio tunnistivat cav-1:n proteiinin ja cav-2:n transkriptiot hengitysteiden epiteelissä. Reaaliaikainen kvantitatiivinen RT-PCR-analyysi hiertyneestä henkitorven epiteelistä paljasti cav-2:n ilmentyvän enemmän kuin cav-1:n. Immunoreaktiivisuus cav-1:lle ja cav-2:lle oli yhdessä lokalisoitunut rotan ja ihmisen suurten hengitysteiden suurten hengitysteiden säikeepiteelisolujen basaalisolujen solukalvoille ja basolateraalisesti. Pienten keuhkoputkien epiteelisoluissa ei kuitenkaan havaittu cav-1:n tai cav-2:n merkintää. Käyttämällä tavanomaista kaksoismerkintäistä epäsuoraa immunofluoresenssia yhdistettynä CLSM-FRET-analyysiin havaitsimme cav-1α:n ja -2:n yhdistymisen epiteelisoluissa. Kaveolien läsnäolo vahvistettiin elektronimikroskopialla. Toisin kuin ihmisellä ja rotalla, hiirillä cav-1-immunoreaktiivisuus ja kaveolit rajoittuivat tyvisoluihin. Epiteelin kaveoleita ei ollut cav-1-puutteisilla hiirillä, mikä viittaa tämän kaveoliproteiinin vaatimukseen epiteelin kaveolien muodostumisessa. Nämä tulokset osoittavat, että kaveolit ja kaveoliinit ovat tyvi- ja säikeepiteelisolujen olennaisia kalvokomponentteja, mikä viittaa niiden ratkaisevaan rooliin näissä solutyypeissä. Fysiologisen roolinsa lisäksi ne voivat olla mukana hengitystieinfektiossa.

**Tulos**

Hengitystietutkimus Caveolin-1 ja -2 hengitysteiden epiteelissä: FRET-CLSM:llä havaittu ilmentyminen ja in situ -assosiaatio.

**Esimerkki 1.590**

Endoribonukleaasit osallistuvat lähes kaikkiin eukaryoottisen RNA-aineenvaihdunnan vaiheisiin joko hajottavina tai biosynteettisinä entsyymeinä. Tunnistimme aiemmin eukaryoottisen EndoU-ribonukleaasiperheen perustajajäsenen, jonka komponenteilla on ainutlaatuisia biokemiallisia ominaisuuksia ja joka osallistuu joustavasti tärkeisiin biologisiin prosesseihin, kuten ribosomien biogeneesiin, kasvainten syntyyn ja virusten replikaatioon. Tässä raportoimme CG3303-geenituotteen, jonka nimesimme DendoU:ksi, löytymisestä uutena perheen jäsenenä Drosophilassa. Toiminnallinen karakterisointi osoitti, että DendoU on välttämätön Drosophilan elinkelpoisuuden ja hermoston toiminnan kannalta. DendoU:n panneuronaalinen vaimentaminen johti kärpäsen epäkypsään fenotyyppiin, erittäin lyhentyneeseen elinikään ja dramaattisiin motorisen suorituskyvyn puutteisiin. Neuronien alatyyppien valikoiva vaimentaminen osoitti, että DendoU on erityisen tärkeä kolinergisissä piireissä. Molekyylitasolla paljastimme, että DendoU on neurodegeneraatioon liittyvän proteiinin dTDP-43:n positiivinen säätelijä, jonka alaspäin säätely toistaa dendoU:sta riippuvaisten fenotyyppien kokonaisuuden. Tämä monitieteinen työ, joka käsittää in silico-, in vitro- ja in vivo -tutkimukset, paljastaa DendoU:n merkityksellisen roolin Drosophilan hermoston fysiopatologiassa ja korostaa, että DendoU:n välittämä neurotoksisuus johtuu ainakin osittain dTDP-43:n toimintahäiriöstä. Olemme aiemmin tunnistaneet ja luonnehtineet sammakkoeläinten XendoU-proteiinia 1-3 . XendoU on endoribonukleaasi, joka osallistuu pienten nukleaaristen RNA:iden biogeneesiin, jotka osallistuvat ribosomien toimintaan 4,5 . Kolmiulotteisen rakenteen määritys paljasti, että XendoU:lla oli uudenlainen taitos 3 , minkä vuoksi se määriteltiin Eukaryoottisen EndoU-ribonukleaasiperheen perustajajäseneksi Structure Classification of Proteins Database (SCOP) -tietokannassa 6 . Myöhemmin karakterisoimme saman perheen toisen jäsenen, joka on läheistä sukua XendoU:lle, nimittäin ihmisen istukkaproteiini 11:n (PP11) 7 , joka on erittäin kudosspesifinen ja joka on useiden syöpien kasvainmerkkiaine. XendoU-perheen jäseniin kaukaisesti sukua olevat proteiinit ovat virusten koodaamia. Ne ovat ihmisen hengitystiesairauksia aiheuttavien nidovirusten 8 geneettisiä merkkiaineita, ja Nsp15-prototyyppi on välttämätön viruksen replikaatiokierrossa 9,10 . Eukaryoottisilla ja virusperäisillä endoribonukleaaseilla on ainutlaatuinen yhdistelmä biokemiallisia ominaisuuksia: Mn 2+ -riippuvainen entsymaattinen aktiivisuus, uridylaattispesifisyys ja sellaisten tuotteiden vapautuminen, joilla on 2′ , 3′ -sykliset fosfaattiterminaalit 1,7 . Tässä tutkimuksessa selvitimme XendoU-homologien roolia Drosophila melanogasterissa. Sekvenssivertailussa havaittiin kaksi CG2145- ja CG3303-geenien koodaamaa proteiinituotetta XendoU-homologeiksi. Syvälliset biokemialliset analyysit osoittivat, että ainoastaan CG3303-tuotteella on edellä mainitut biokemialliset ominaisuudet. Nimesimme tämän proteiinin, joka on merkitty tärkeimmissä tietokannoissa seriiniproteaasiksi, DendoU:ksi (Drosophila endoribonukleaasi U-spesifinen). Hyödyntämällä hedelmäkärpäsen mallijärjestelmän tehokkaita käänteisgeneettisiä työkaluja tutkimme DendoU:n in vivo -aktiivisuutta. Proteiinin todettiin olevan välttämätön Drosophilan elinkelpoisuuden kannalta ja ratkaisevan tärkeä hermosolujen toiminnan kannalta. Sen puute hermostossa johti vakaviin poikkeavuuksiin, kuten epäkypsään fenotyyppiin, erittäin lyhentyneeseen elinikään ja heikentyneeseen liikkumiskäyttäytymiseen. Nämä fenotyypit ovat päällekkäisiä niiden fenotyyppien kanssa, jotka johtuvat neurodegeneraatioon liittyvän proteiinin dTDP-43:n, jota DendoU:n on todettu säätelevän, menettämisestä ja toiminnan vahvistumisesta.

**Tulos**

Drosophila CG3303 on välttämätön endoribonukleaasi, joka liittyy TDP-43-välitteiseen neurodegeneraatioon OPEN

**Esimerkki 1.591**

Foxp3+-säätelytason T-solut (Treg-solut) rajoittavat tulehdusreaktioita ja ylläpitävät immuunijärjestelmän homeostaasia. Vaikka ne koostuvat useista fenotyyppisesti ja toiminnallisesti erilaisista alaryhmistä, erikoistuneiden Treg-solupopulaatioiden erilaistuminen periferiassa on huonosti tunnettu. Osoitamme, että T-bet + Treg-solujen, jotka estävät tehokkaasti T-auttaja 1 (Th1) -soluvasteet, kehittyminen oli riippuvainen transkriptiotekijästä STAT1 ja tapahtui suoraan vasteena efektor-T-solujen tuottamalle interferoni-g:lle. Lisäksi IL-12Rb2-reseptorikomponentin viivästynyt induktio STAT1-aktivaation jälkeen auttoi varmistamaan, että Treg-solut eivät heti saa päätökseen STAT4-riippuvaista Th1-solujen kehitystä ja menetä kykyään estää efektori-T-solujen proliferaatiota. Näin ollen määrittelemme keskeytyvän Th1-solujen kehityksen reitin, joka johtaa perifeeristen Treg-solujen erikoistumiseen, ja osoitamme, että yksittäisen sytokiinireseptorin heikentynyt ilmentyminen auttaa ylläpitämään Treg-soluja tukahduttavaa toimintaa tulehduksellisten Th1-soluvasteiden yhteydessä. Immuniteetti

**Tulos**

Artikkeli T-bet + Treg-solut käyvät läpi keskeytyvän Th1-solujen erilaistumisen IL-12-reseptorin b2 heikentyneen ilmentymisen vuoksi.

**Esimerkki 1.592**

Globaalista terveydestä on tullut yhä tärkeämpi koulutuksen, tutkimuksen ja kliinisen palvelun painopiste Pohjois-Amerikan yliopistoissa ja akateemisissa terveyskeskuksissa. Nykyään Yhdysvalloissa ja Kanadassa on ainakin 49 akateemista globaaliterveydenhuolto-ohjelmaa, kun vuonna 1999 niitä oli vain yksi. Vuonna 2008 perustettiin uusi akateeminen yhdistys, Consortium of Universities for Global Health, joka on kasvanut merkittävästi. Jyrkkä laajentuminen kuvastaa kolmen tekijän yhteisvaikutusta: (1) opiskelijoiden ja tiedekunnan nopeasti kasvava kiinnostus globaalia terveyttä kohtaan, (2) kasvava ymmärrys siitä, että terveysongelmat ovat toisiinsa kytkeytyneitä, ylittävät kansalliset rajat ja ovat luonteeltaan globaaleja, ja (3) globaalin terveyden resurssien nopea lisääntyminen, jota ovat vauhdittaneet hankitun immuunipuutosoireyhtymän epidemia, muiden uusien infektioiden ilmaantuminen, ilmastonmuutos ja globalisaatio. Tässä artikkelissa tarkastellaan globaalin terveyden käsitteen kehittymistä ja kuvataan niitä liikkeellepanevia voimia, jotka ovat kiihdyttäneet kiinnostusta alaa kohtaan. Siinä seurataan globaaliterveysohjelmien kehittymistä akateemisissa terveyskeskuksissa Yhdysvalloissa. Siinä esitellään suunnitelma Mount Sinai School of Medicinessä toteutettavasta uudesta koko koulun kattavasta maailmanlaajuisesta terveysohjelmasta. Ohjelman, Mount Sinai Global Health, tehtävänä on edistää globaaliterveyttä akateemisena tutkimusalana Mount Sinain yhteisössä ja parantaa ihmisten terveyttä kaikkialla maailmassa. Mount Sinai Global Health yhdistää ja rakentaa synergiaa Mount Sinain vahvojen, olemassa olevien globaaliterveydenhuolto-ohjelmien välillä; se kouluttaa seuraavan sukupolven lääkäreitä ja terveystutkijoita globaalin terveydenhuollon johtajiksi; se tekee uusia löytöjä, jotka muuntuvat suunnitelmiksi terveyden parantamiseksi maailmanlaajuisesti; ja se perustuu Mount Sinain pitkiin ja ylpeisiin perinteisiin tarjota lääketieteellistä ja kirurgista hoitoa paikoissa, joissa tarve on suuri ja resurssit vähäiset. akateeminen terveyskeskus; Consortium of Universities for Global Health; globaali terveys; Global Health Training Center; Mount Sinai "Akateemisen lääketieteen on otettava enemmän vastuuta globaalista terveydestä." Lancet, 9. lokakuuta 2010, kansi

**Tulos**

Uusia akateemisia kumppanuuksia globaalissa terveydenhuollossa: Innovaatiot Mount Sinai School of Medicinessä NIH Public Access Author Manuscript

**Esimerkki 1.593**

Kurkkukipu on yleistä perusterveydenhuollossa. Etiologisissa tutkimuksissa on keskitytty rajalliseen määrään taudinaiheuttajia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia monenlaisten bakteerien ja virusten, mukaan lukien Fusobacterium necrophorum, esiintymistä nielurisatulehdusta sairastavilla potilailla ja oireettomilla kontrolleilla. Prospektiivinen tapauskontrollitutkimus tehtiin Kronobergin läänin perusterveydenhuollossa Ruotsissa. Mukaan otettiin 15-45-vuotiaita potilaita (n = 220), joilla epäiltiin akuuttia nielurisatulehdusta, ja kontrolleja (n = 128). Nenänielu- ja kurkunäytteistä analysoitiin β-hemolyyttiset streptokokit, F. necrophorum, Mycoplasma pneumoniae ja Chlamydophila pneumoniae sekä 13 hengitystievirusta. Seeruminäytteistä analysoitiin Epstein-Barr-viruksen vasta-aineet. Potilaiden anamneesi ja oireet, mukaan lukien Centor-pisteet, analysoitiin suhteessa taudinaiheuttajiin. Potilaista 155/220:sta (70,5 %) ja kontrolleista 26/128:sta (20,3 %) (p <0,001) löytyi vähintään yksi mikro-organismi. Ryhmän A streptokokit, F. necrophorum ja influenssa B -virus olivat kolme yleisintä löydöstä, ja ne kaikki olivat merkittävästi yleisempiä potilailla kuin kontrolleilla (p <0,001, p 0,001 ja p 0,002). Potilailla, joilla oli vain F. necrophorum (n = 14), Centor-pisteet olivat alhaisemmat kuin potilailla, joilla oli vain A-ryhmän streptokokki (n = 46), mutta korkeammat kuin potilailla, joilla oli influenssa B, muita viruksia tai ei mitään potentiaalista patogeeniä (Kruskal-Wallis p <0,001). Jokin patogeeni havaittiin 70 prosentilla potilaista, mikä osoittaa, että faryngotonsilliitin etiologiaan vaikuttavat monet eri patogeenit. Tämä tutkimus tukee F. necrophorum -bakteeria yhtenä patogeeninä, joka on otettava huomioon faryngotonsilliitin etiologiassa. Kliininen mikrobiologia ja infektio

**Tulos**

Nuorten ja aikuisten nielurisatulehduksen etiologia - Fusobacterium necrophorum esiintyy yleisesti.

**Esimerkki 1.594**

Epidemioiden spatio-ajallisen kehityksen tutkiminen voi paljastaa tärkeitä näkökohtia ihmisten, tartuntatautien ja ympäristön välisestä vuorovaikutuksesta, mikä tarjoaa hyödyllistä tietoa ja mallintamisen tukea kansanterveydellisten toimien ja mahdollisten ehkäisytoimien helpottamiseksi. Tässä asiakirjassa esitetään empiirinen spatio- ja aika-analyysi epidemiologisista tiedoista, jotka koskevat 2321:tä SARS-tartunnan saanutta potilasta Pekingissä vuonna 2003. Kartoitimme SARS-sairaustiedot katutason ja kaupunkitason paikkatietoresoluutiolla. Kaksi tasoitusmenetelmää, Bayesin mukautus ja alueellinen tasoitus, käytettiin alueellisten riskien ja alueellisten tartuntasuuntausten tunnistamiseksi. Lisäksi tutkimme erilaisia alueellisia malleja ja Pekingin vuoden 2003 SARS-epidemian spatiaalista ja ajallista kehitystä käyttämällä paikkatilastoja, kuten Moranin I:tä ja LISA:ta. Osa tästä tutkimuksesta on suunnattu SARS-epidemian aikana toteutettujen kansanterveydellisten valvontatoimenpiteiden tehokkuuden arviointiin. Tärkeimmät tulokset ovat seuraavat. (1) SARSin leviämisnopeus luoteis-kaakkoissuunnassa on heikompi kuin koillis-lounaissuunnassa. (2) SARSin leviämisriski on alueellisesti positiivisesti sidoksissa toisiinsa, ja tämän alueellisen yhteyden voimakkuus on muuttunut heikosta vahvaksi ja sitten taas heikoksi Pekingin SARS-epidemian aikana. (3) Tautitapauksista on tunnistettu kaksi alueellista klusteria: toinen kaupungin keskustassa ja toinen itäisellä esikaupunkialueella. Nämä kaksi klusteria seurasivat erilaisia kehityspolkuja, mutta olivat myös vuorovaikutuksessa keskenään. (4) Vaikka hallitus hukkasi tilaisuuden hillitä SARS-taudin varhaista puhkeamista maaliskuussa 2003, huhtikuun puolivälin jälkeen toteutetut reagointistrategiat olivat tehokkaita. Nämä vastatoimet eivät ainoastaan hillinneet tautitapausten kasvua, vaan myös lievensivät alueellista leviämistä. vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS), Peking, sairastavuus, alueellinen analyysi, spatio-temporaalinen evoluutio, torjuntatoimenpiteet Citation:

**Tulos**

Pekingin alueellinen ja ajallinen kehitys

**Esimerkki 1.595**

Monosyytit/makrofagit ovat keskeisiä tulehduksen ja immuniteetin välittäjiä, ja siksi ne ovat erityisen kiinnostavia immunosenessenssin tutkimuksessa. Terveillä aikuisilla kissoilla monosyyttien on osoitettu transkriboivan konstitutiivisesti pro- ja anti-inflammatorisia sytokiineja. Iän vaikutuksen kuvaamiseksi kissojen monosyyttien toiminnassa tutkittiin kuitenkin sytokiinien transkriptiotasojen muutoksia immunosenessenssin varhaisvaiheissa. Tätä tarkoitusta varten tutkittiin eri-ikäisten (15 kuukaudesta 10 vuoteen) aikuisten kissojen eristetyistä, lyhytaikaisesti viljellyistä monosyyteistä IL-1b:n, IL-6:n, IL-10:n, IL-12 p40:n ja TNF-a:n transkriptiota reaaliaikaisella PCR:llä. Sytokiinien transkriptiotasot vaihtelivat ja olivat yleensä korkeimmat IL-1b:n osalta. IL-1b:n, IL-6:n ja IL-12 p40:n transkriptiotaso oli korkein sekä nuorilla että vanhoilla kissoilla. Iän yhteys oli merkittävä. TNF-a:n transkriptiotaso näytti olevan samankaltainen koko tutkimusjakson ajan, kun taas IL-10:n transkriptiotaso laski iän myötä, mutta ilman tilastollisesti merkitseviä eroja. Joidenkin sytokiinien konstitutiivisen transkription havaittu ikäyhteys viittaa monosyyttien toiminnan vähenemiseen nuoruudesta keski-ikään, jota seuraa (asteittainen) lisääntyminen iän kasvaessa. Tämä antaa näyttöä siitä, että monosyytit ovat osittain vastuussa ikääntymisen myötä havaitusta pro-inflammatorisesta tilasta. q 2005 Elsevier Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

**Tulos**

Kissan monosyyttien konstitutiivisten sytokiinien transkriptiotasojen ikään liittyvä dynamiikka

**Esimerkki 1.596**

SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) replikaatiota ja transkriptiota välittää replikaatio/transkriptiokompleksi (RTC), jonka ensisijaisia osia ovat viruksen koodaamat ei-rakenteelliset proteiinit (nsps). SARS-CoV:n 16 nsp:tä syntyvät kahden suuren esiasteena olevan polyproteiinin automaattisen prosessoinnin tuloksena. RTC:n uskotaan liittyvän tyypillisiin viruksen aiheuttamiin kaksoiskalvorakenteisiin SARS-CoV-infektoituneiden solujen sytoplasmassa. Tutkiaksemme näiden rakenteiden ja viruksen RNA-synteesin välistä yhteyttä sekä selvittääksemme RTC:n organisaatiota ja toimintaa eristimme aktiivisia RTC:itä infektoiduista soluista ja kehitimme niiden avulla ensimmäisen vankan testin niiden in vitro -aktiivisuudelle. Genomisen RNA:n ja kaikkien kahdeksan subgenomisen mRNA:n synteesi toistui uskollisesti RTC:n avulla tässä in vitro -järjestelmässä. Pääasiassa syntetisoitiin positiivisjuosteista RNA:ta, eikä proteiinisynteesiä tarvittu RTC:n in vitro -aktiivisuuteen. Kaikki RTC:n aktiivisuus, entsymaattiset ja oletetut kalvoja läpäisevät nsp:t sekä viruksen RNA:t koteloituivat raskaisiin kalvorakenteisiin. Lisäksi pelletöity RTC vaati sytoplasmisen isäntätekijän lisäämistä, jotta sen in vitro -aktiivisuus saatiin palautettua. Uutta syntetisoitua subgenomista RNA:ta näytti vapautuvan, kun taas genominen RNA pysyi pääasiassa RTC:tä sisältävään fraktioon liitettynä. RTC:n aktiivisuus tuhoutui detergenttikäsittelyssä, mikä viittaa kalvojen tärkeään rooliin. Kalvot näyttivät suojaavan RTC:tä, sillä vastasyntetisoitu viruksen RNA ja useat replikaasi/transkriptaasi-alayksiköt olivat proteaasi- ja nukleaasiresistenttejä ja alttiita hajoamiselle vasta ionittoman detergentin lisäämisen jälkeen. Tietomme osoittavat SARS-CoV:n RNA-synteesin elintärkeän toiminnallisen riippuvuuden viruksen aiheuttamista kalvorakenteista.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen replikaatio-/transkriptiokompleksit ovat kalvosuojattuja ja tarvitsevat isäntätekijän toimiakseen in vitro.

**Esimerkki 1.597**

Tutkiaksemme Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) -tapausten ryhmää vain naisille tarkoitetussa asuntolassa Riadissa, Saudi-Arabiassa, lokakuussa 2015, keräsimme epidemiologisia tietoja, nenänielun/nenänielun pyyhkäisynäytteitä ja verinäytteitä 828 asukkaalta marraskuun 2015 ja joulukuun 2015 ja tammikuun 2016 välisenä aikana. Löysimme vahvistetun tartunnan 19:ltä (8 käänteisen transkriptio-PCR:n ja 11:n serologisen testauksen avulla). Tartuntatartuntojen määrä vaihteli (2,7-32,3 %) asuntolarakennuksittain. Kuolemantapauksia ei esiintynyt. Riippumattomia riskitekijöitä tartunnalle olivat suora kontakti vahvistetun tapauksen saaneen potilaan kanssa ja huoneen jakaminen vahvistetun tapauksen saaneen potilaan kanssa; suojaava tekijä oli ilmastointilaitteen käyttö makuuhuoneessa. Yhdeksän naisen, joilta kerättiin toinen seeruminäyte, vasta-aineet olivat edelleen havaittavissa tiittereissä > 1:20 pseudopartikkelineutralisaatiotesteissä (n = 8) ja 90-prosenttisessa plakkien pelkistämisessä neutralisaatiotesteissä (n = 2). Suljetuissa, runsaasti kontakteja sisältävissä ympäristöissä MERS-koronavirus oli erittäin tarttuva ja patogeenisuus oli suhteellisen vähäistä.

**Tulos**

EID podcast Tuberkuloosin valvonta ja torjunta Puerto Ricossa

**Esimerkki 1.598**

Ennen vuotta 1945 Streptococcus pneumoniae aiheutti yli 90 prosenttia aikuisten keuhkokuumetapauksista. Vuoden 1950 jälkeen pneumokokin aiheuttamien keuhkokuumeiden osuus alkoi laskea. Pneumokokin väheneminen on jatkunut; nykyisin tämä organismi tunnistetaan alle 10-15 prosentissa tapauksista. Tämä osuus on suurempi Euroopassa, mikä liittyy todennäköisesti rokotuskäytäntöjen ja tupakoinnin eroihin. Gramnegatiiviset bakteerit, Staphylococcus aureus, Chlamydia, Mycoplasma ja Legionella tunnistetaan 2-5 prosentissa sairaalahoitoa vaativista keuhkokuumepotilaista. Viruksia todetaan 25 prosentilla potilaista, ja jopa kolmanneksella näistä potilaista on bakteerien aiheuttama samanaikainen infektio. Viimeaikaisissa tutkimuksissa aiheuttavaa organismia ei pystytä tunnistamaan yli 50 prosentissa tapauksista, mikä on edelleen tärkein haaste alempien hengitysteiden infektioiden ymmärtämisessä. Tuloksillamme on merkittäviä vaikutuksia antibioottien hallintaan, ja ne olisi otettava huomioon, kun kehitetään uusia toimintatapoja keuhkokuumeen empiiristä hoitoa varten.

**Tulos**

Kliiniset tartuntataudit Aikuisten keuhkokuumeen syiden kehittyvä ymmärtäminen, kiinnittäen erityistä huomiota pneumokokin rooliin.

**Esimerkki 1.599**

Hajj on ainutlaatuinen kokoontuminen, jossa Mekka ja Kaaba ovat henkisesti tärkeitä monille uskontokunnille ympäri maailmaa, erityisesti muslimeille. Tämä johtuu profeetan isän, Ibrahamin, julistuksesta, kun hän kehotti koko ihmiskuntaa suorittamaan Hajjin. Siksi kaikki muslimit maapallolla tuntevat, että heidän on käytävä Mekassa ja Kaabassa tiettynä päivänä ja tiettyyn aikaan, ja siksi tässä pienessä paikassa järjestetään yksi maailman suurimmista ihmisten kokoontumisista. Hajj on yksi islamin viidestä pilarista, joka jokaisen taloudellisesti ja fyysisesti kykenevän muslimin on suoritettava kerran elämässään. 14 vuosisadan ajan lukemattomat miljoonat muslimimiehet ja -naiset maapallon neljästä kolkasta ovat tehneet pyhiinvaelluksen Mekkaan. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämä katsausartikkeli vahvistaa, että Hajj on ihmiskunnan vanhin ja suurin joukkokokoontuminen, ja on joitakin asioita, jotka vaikuttavat terveydenhuoltoon, kuten kokoontumisen koko, väestön monimuotoisuus, ilmasto ja terveydenhuoltopalvelut Hajj-paikan ympärillä, ja keskustelemme myös tartuntataudeista ja ei-tartuntataudeista Hajjissa ja niiden ennaltaehkäisymenetelmistä.

**Tulos**

Terveydenhuollon reagointi Hajj-joukkokokoontumiseen hätätilanteen näkökulmasta, kerronnallinen katsaus

**Esimerkki 1.600**

Yli 65-vuotiaat aikuiset ovat alttiimpia tartuntataudeille, ja heidän rokotusvasteensa on heikompi kuin alle 50-vuotiailla. Monimutkaisten ikään liittyvien immuunijärjestelmän muutosten uskotaan olevan suurelta osin vastuussa näistä puutteista. Nämä muutokset, joita kutsutaan yhteisesti immuunijärjestelmän vanhenemiseksi, käsittävät muutoksia sekä synnynnäisessä että adaptiivisessa immuunijärjestelmässä, mikroympäristöissä, joissa immuunisolut kehittyvät tai asuvat, sekä liukoisissa tekijöissä, jotka ohjaavat immuunijärjestelmän homeostaasia ja toimintaa. Vaikka primaaristen imusolmuke-elinten (luuydin ja erityisesti kateenkorvan, joka kehittyy elämän ensimmäisen kolmanneksen aikana) ikään liittyviä muutoksia on arvostettu jo pitkään, ikääntyviin sekundaarisiin imusolmuke-elimiin ja erityisesti ikääntyviin imusolmukkeisiin (LN) vaikuttavia muutoksia on luonnehdittu huonommin. Viimeisten 20 vuoden aikana LN:n stroomaaliset solut ovat nousseet keskeisiksi toimijoiksi, jotka ylläpitävät LN:n morfologiaa ja immuunipuolustuksen homeostaasia sekä koordinoivat immuunivastetta patogeeneihin. Seuraavassa tarkastellaan viimeaikaista edistystä LN:n stroomasolujen osuuden ymmärtämisessä immuunijärjestelmän vanhenemisessa. Keskustelemme lähestymistavoista, joilla pyritään ymmärtämään LN:n stroomasolujen vähenemisen taustalla olevia mekanismeja, ja lopuksi pohdimme mahdollisia strategioita ikääntyvän LN:n stroomasolujen nuorentamiseksi, jotta voidaan parantaa immuunijärjestelmän homeostaasia, immuunivasteita ja rokotteiden tehoa ikääntyneillä ihmisillä.

**Tulos**

Frontiers in Immunology -lehden jakso Imusolmukkeiden stroomassa tapahtuvien ikään liittyvien muutosten toiminnallinen ja homeostaattinen vaikutus.

**Esimerkki 1.601**

Oligodendrogliasolujen kuolema on yleinen ilmiö monissa neurologisissa sairauksissa, esimerkiksi demyelinoivissa sairauksissa, kuten multippeliskleroosissa (MS). Taustamekanismit ovat suurelta osin tuntemattomia. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että toksisen demyelinaation kuprizonimallissa oligodendrogliasolujen kuolema ja myeliinigeenien alaregulaatio alkavat päiviä kuprizoniruokavalion aloittamisen jälkeen ja viikkoja ennen kuin demyelinaatio on ilmeinen. Kuolevat oligodendrosyytit ilmentävät aktivoitunutta kaspaasi 3:a alkuvaiheessa, mutta eivät myöhemmissä vaiheissa, mikä viittaa siihen, että klassisista apoptoottisista reiteistä siirrytään kaspaasi 3:sta riippumattomiin mekanismeihin kupprizonidieetin aikana. FAS:n, joka on solukuolemareseptori, joka on ratkaisevan tärkeä oligodendrogliasolujen kuoleman kannalta kokeellisessa autoimmuuni enkefalomyeliitissä (EAE), ilmentymistaso aivokurkiaisessa (corpus callosum) korreloi aktivoidun kaspaasi 3:n ilmentymisen kanssa oligodendrosyyteissä. Hiiret, joilta puuttuu FAS oligodendrosyyteistä, eivät kuitenkaan ole suojassa kuprizonin aiheuttamalta oligodendrogliasolukuolemalta, mikä osoittaa, että FAS on välttämätön oligodendrogliasolukuoleman kannalta kuprizonimallissa.

**Tulos**

Toksisessa demyelinaatiossa oligodendrogliasolujen kuolema tapahtuu varhain ja on FAS:stä riippumaton.

**Esimerkki 1.602**

Taustaa: Kasvosuojien käytöstä infektioiden ehkäisyssä perusterveydenhuollon ammattilaisilla on vain vähän näyttöä. Lääkärin käyttämän kasvosuojuksen on todettu vaikuttavan kielteisesti kommunikaatioon. Koska kommunikointitaidot ja lääkäri-potilassuhde ovat olennaisia perusterveydenhuollon konsultaatioissa, tutkittiin lääkärin kasvosuojuksen käytön vaikutuksia. Menetelmä: Perusterveydenhuollossa toteutettiin satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa selvitettiin kasvosuojia käyttävien lääkäreiden vaikutuksia potilaiden käsityksiin lääkäreiden empatiakyvystä, potilaan mahdollistamisesta ja potilastyytyväisyydestä. Perusterveydenhuollon lääkärit satunnaistettiin naamaria käyttäviin ja naamaria käyttämättömiin kliinisiin konsultaatioihin Hongkongin julkisissa perusterveydenhuollon klinikoissa. Potilaiden näkemyksiä kerättiin käyttämällä CARE-mittaria (Consultation and Relational Empathy), PEI-mittaria (Patient Enablement Instrument) ja yleistä tyytyväisyysasteikkoa. Kasvonaamarin käytön vaikutuksia tutkittiin monitasoisen (hierarkkisen) mallinnuksen avulla. Tulokset: 1030 potilasta satunnaistettiin lääkäriin, joka käytti naamaria (n = 514), ja potilaisiin, jotka eivät käyttäneet naamaria (n = 516). Potilaiden käsityksessä lääkärien empatiakyvystä havaittiin merkittävä ja negatiivinen vaikutus (CARE-pisteiden väheneminen -0,98, p-arvo = 0,04). Vakiintuneemmassa lääkärin ja potilaan välisessä suhteessa lääkäreiden maskin käytön vaikutus oli selvempi (CARE-pisteiden lasku -5,67, p-arvo = 0,03). Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että kun lääkärit käyttävät kasvonaamaria konsultaatioiden aikana, sillä on merkittävä kielteinen vaikutus potilaan havaitsemaan empatiaan ja se vähentää suhteiden jatkuvuuden myönteisiä vaikutuksia. Kasvonaamioiden asianmukaista käyttöä suunniteltaessa olisi otettava huomioon infektiopolitiikassa perusterveydenhuollon ja muiden terveydenhuollon ammattilaisten kannalta kansallisella, paikallisella tai käytännön tasolla.

**Tulos**

Kasvomaskien vaikutus empatiaan ja ihmissuhteiden jatkuvuuteen: satunnaistettu kontrolloitu tutkimus perusterveydenhuollossa.

**Esimerkki 1.603**

xMAP-teknologia soveltuu korkean läpimenotehon, multipleksin ja eri analyyttien samanaikaiseen havaitsemiseen yhdestä monimutkaisesta näytteestä. xMAP-multipleksimäärityksiä on tällä hetkellä saatavilla eri nukleiinihappo- ja immunomääritysmuotoja, jotka mahdollistavat patogeenisten virusten, bakteerien, loisten ja sienten samanaikaisen havaitsemisen ja tyypittämisen sekä antigeenien tai vasta-aineiden havaitsemisen. Avoimen arkkitehtuurin alustana xMAP-teknologia hyödyttää loppukäyttäjiä, ja siksi sitä käytetään useissa farmaseuttisissa, kliinisissä ja tutkimuslaboratorioissa. Tämän katsauksen päätavoitteena on tehdä yhteenveto uusimmista havainnoista ja sovelluksista patogeenien havaitsemisessa mikropallopohjaisten multipleksimääritysten avulla.

**Tulos**

xMAP-tekniikka: xMAP Technology: Sovellukset taudinaiheuttajien havaitsemisessa

**Esimerkki 1.604**

Johdanto: Cryptococcus neoformans var. grubii -bakteerin aiheuttama kaikkialla esiintyvä opportunistinen sienitauti. Sen maailmanlaajuinen sairastuvuus ja kuolleisuus HIV-potilaiden ja muiden kuin HIV-kantajien keskuudessa on korkea, 99 prosenttia ja 95 prosenttia. Lisäksi sienilääkkeiden ei-toivottujen toksisuusprofiilien, monilääkeresistenttien organismien ja FDA:n hyväksymien rokotteiden niukkuuden lisääntyvä esiintyvyys on ollut tunnusomaista nykypäivänä. Tässä tutkimuksessa suunniteltiin luotettava moniepitooppinen peptidirokote Cryptococcus neoformans var. grubii -bakteerin erittäin konservoitunutta immunodominantti lämpöshokkiproteiinia 70KDa vastaan, joka kattaa huomattavan osan maailman väestöstä laskennallisen rokotustutkimuksen avulla. Materiaalit ja menetelmät: NCBI:n proteiinitietokannasta haettiin yhteensä 38 sekvenssiä Cryptococcus neoformans var. grubii:n lämpösokkiproteiinista 70KDa. Eri ennustustyökaluja käytettiin edellä mainitun proteiinin analysointiin Immune Epitope Database (IEDB) -tietokannassa lupaavimpien T- ja B-soluepitooppien erottamiseksi. Tämän jälkeen ehdotetut epitoopit tutkittiin populaation kattavuusanalyysityökalulla maailmanlaajuisen populaation kattavuuden laskemiseksi. Lopuksi ehdotetut epitoopit asetettiin paremmuusjärjestykseen niiden pistemäärien ja sitoutumistapojen perusteella Moe 2007 -ohjelman avulla. Avainsanat: Cryptococcus neoformans var. grubii, kryptokokkoosi, in silico -rokote, in silico -rokote, lämpösokkiproteiini 70KDa (Hsp70).

**Tulos**

Laskennallinen rokotustutkimus: grubii:n lämpösokkiproteiinia 70KDa vastaan.

**Esimerkki 1.605**

Solunsisäisten patogeenien, kuten virusten, sytotoksista CD8+ T-solujen immunovalvontaa ohjaavat klassiset suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan Ia-molekyylit, ja ihanteellisessa tapauksessa nämä viruksia vastustavat T-solupopulaatiot määritellään spesifisen peptidin ja rajoittavan MHC-alleelin perusteella. Yllättävää kyllä, vaikka kissa on hyödyllinen ihmisen virusimmuniteetin mallintamisessa, kissan leukosyyttiantigeenin luokan I kompleksista (FLAI) tiedetään vain vähän. Vain muutama koodaava sekvenssi, joiden alkuperä ja ilmentymismallit ovat epävarmoja, on raportoitu. Luokan I 19 geenistä kolmen lokuksen -FLAI-E, -H ja -K - ennustetaan koodaavan klassisia molekyylejä, ja tavoitteenamme oli arvioida niiden asema analysoimalla polymorfismia ja kudosten ilmentymistä. Käyttämällä lokusspesifistä, PCR-pohjaista genotyypitystä monistimme 33 FLAI-E-, -H- ja -K-alleelia 12:sta eri rotuista kissasta ja tunnistimme ensimmäistä kertaa alleeleja kolmesta eri lokuksesta kissaeläinlajissa. Alleleilla oli odotetut polymorfiset ja invariantit kohdat 1/ 2-domeeneissa, ja täyspitkät cDNA-kloonit sisälsivät kaikki tyypilliset luokan Ia eksonit. Alleelit voitiin määrittää tiettyyn lokukseen kohtuullisella varmuudella, vaikka FLAI-E:n ja -K:n välillä oli viitteitä mahdollisesti sekoittavasta interlokusten välisestä rekombinaatiosta. Ainoastaan FLAI-E-, -H- ja -K-alkuiset alleelit monistettiin useiden kudostyyppien cDNA:ista. Määritimme myös hypervariaabelit alueet näissä geeneissä, mikä mahdollisti nimien antamisen sekä uusille että vakiintuneille alleeleille. Kuten ennustettiin, FLAI-E, -H ja -K täyttävät Ia-luokan geenien tärkeimmät kriteerit. Nämä tiedot ovat välttämätön edellytys epitooppispesifisten CD8+ T-soluvasteiden tutkimiselle kissoilla.

**Tulos**

Kissan leukosyyttiantigeenin luokan I yhdistelmien FLAI-E, -H ja -K polymorfismit ja kudosekspressio.

**Esimerkki 1.606**

Keuhkokuumeet muodostavat tärkeän kansanterveysongelman, sillä ne ovat aikuisten merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. Vaikka kliiniset ja radiologiset tiedot mahdollistavat useimmiten infektiopneumonian diagnoosin, diagnoosi on vaikeampi kuin etiologinen diagnoosi. En effet, de nombreux agents pathogènes peuvent être responsables de pneumonie et la réaction du parenchyme pulmonaire est peu variée, d'où la faible spécificité des lésions radiologiques observées en dehors de quelques cas particuliers. C'est pourquoi la compréhension des mécanismes physiopathologiques permet d'expliquer certains aspects radiologiques. Lisäksi anatomokliinisten ja radiologisten perusteiden tuntemus mahdollistaa kolmen tärkeimmän radiologisen näkökohdan selvittämisen. Rakennusteknisten ja immunologisten yhteyksien arvioinnissa ils peuvent permettre également d'approcher le germe en cause. Tiivistelmä Akuutit tarttuvat keuhkokuumeet ovat kansanterveydellinen ongelma, koska ne ovat yksi aikuisten suuren sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. Jos kliiniset ja radiologiset tiedot mahdollistavat usein tarttuvan keuhkokuumeen diagnoosin, etiologinen diagnoosi on vaikeampi. Keuhkokuumeen aiheuttajina on lukuisia taudinaiheuttajia, eikä keuhkojen reaktio ole kovin erilainen, mikä selittää radiologisen kuvantamisen alhaisen spesifisyyden muutamaa tyypillistä tapausta lukuun ottamatta. Siksi fysiopatologisten mekanismien ymmärtäminen mahdollistaa joidenkin erityistapausten selittämisen. Samoin anatomian ja radiologian tuntemus mahdollistaa kolmen tärkeimmän röntgenkuvan tunnistamisen. Epidemiologisen ja immunologisen kontekstin arvioinnin avulla voidaan tunnistaa huolenaiheita aiheuttava bakteeri.

**Tulos**

Imagerie moderne des pneumonies infectieuses aiguës Akuutin tarttuvan keuhkokuumeen moderni kuvantaminen

**Esimerkki 1.607**

Hengitystieinfektiot ovat toiseksi suurin aikuisten ja lasten sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja maailmanlaajuisesti. Hengitystieinfektioita aiheuttavat monet erilaiset bakteerit (mukaan lukien mykobakteerit) ja virukset, ja patogeenien nopea havaitseminen yksittäisissä tapauksissa on ratkaisevan tärkeää parhaan kliinisen hoidon, kansanterveysseurannan ja valvontatulosten saavuttamiseksi. Hengitystieinfektioiden hoitotulosten parantamiseen liittyy myös muita haasteita: lääkkeille vastustuskykyisten taudinaiheuttajien nopea tunnistaminen, infektioiden laajempi seuranta paikallisesti ja kansainvälisesti sekä maailmanlaajuinen reagointi infektioihin, joilla on pandemiapotentiaali. Genomin monistamisen kehittyminen on johtanut useiden uusien hengitystiepatogeenien löytämiseen, ja näiden taudinaiheuttajien diagnosoimiseksi on käytettävissä herkkiä PCR-menetelmiä. Teknologian kehittyminen on mahdollistanut sellaisten yksittäisten ja moninkertaisten PCR-tekniikoiden kehittämisen, joilla hengitystievirukset voidaan havaita nopeasti kliinisistä näytteistä. Mikrosirupohjainen multipleksointi ja nukleiinihappopohjaiset syväsekvensointimenetelmät mahdollistavat taudinaiheuttajan nukleiinihapon ja moninkertaisen antibioottiresistenssin samanaikaisen havaitsemisen, mikä antaa lisää toivoa hengitystieinfektioiden nopean diagnostiikan mullistamisesta hoitopaikassa.

**Tulos**

Hengitystieinfektiot 4 Virus- ja bakteeri-infektioiden nopeat diagnostiset testit virus- ja bakteeri-infektioita varten - tarpeet, edistysaskeleet ja tulevaisuudennäkymät

**Esimerkki 1.608**

tapahtuu RNA-rekombinaatiota hyvin suurella taajuudella. Ymmärtääksemme rekombinaatiomekanismia hiirten koronaviruksessa olemme suorittaneet viruksen genomisen RNA:n RNA-sekvensointia määrittääksemme tarkat rekombinaatiokohdat sarjassa rekombinantteja, joissa on risteymiä peplomeeriproteiinia koodaavassa geenissä. Havaitsimme, että kaikki rekombinaatiokohdat ovat keskittyneet 278 nukleotidin alueelle geenin 5'-puoliskolla. Tämä alue, jolla kaikki risteytymiset tapahtuivat, edustaa vain pientä osaa näiden rekombinantti-virusten eristämisessä käytettyjen kahden valintamerkin välisestä etäisyydestä. Tämä tulos viittaa siihen, että tämä alue voi olla RNA-rekombinaation suosima paikka. Risteytymiskohdat sijaitsevat geenin hypervariaabelilla alueella ja sen välittömässä läheisyydessä. Tällä alueella on tapahtunut erikokoisia poistoja useissa viruskannoissa, joita on siirretty joko in viva tai in vitro. Nämä tulokset viittaavat siihen, että samankaltainen RNA-rakenne voi olla osallisena sekä rekombinaatio- että deletoitumistapahtumien esiintymisessä. o 199OAcademic PWSS, I~C.

**Tulos**

RNA:n rekombinaatiokohtien klusteroituminen hiiren koronaviruksen Peplomeerigeenin hypervariaabelin alueen vieressä olevaan klusteriin.

**Esimerkki 1.609**

Vaikka autofagian on osoitettu toimivan virusten vastaiseen puolustukseen, Picornaviridae-lajit välttelevät tätä reittiä ja monissa tapauksissa kumoavat sen edistääkseen omaa lisääntymistään. Todisteet viittaavat siihen, että jotkut picornavirukset kaappaavat autofagian indusoidakseen autofagosomin kaltaisia kalvorakenteita genomisen RNA:n replikaatiota varten. Pikornaviruksen proteiinien ilmentäminen voi spesifisesti indusoida autofagian koneiston, vaikka mekanismit, joilla virukset käyttävät autofagiaa, näyttävät eroavan toisistaan. Monet pikornavirukset säätelevät autofagiaa edistääkseen viruksen replikaatiota, kun taas jotkin perheen jäsenet estävät myös hajoamista autolysosomeissa. Tässä tutkimme tämän lääketieteellisesti tärkeän virusten perheen epätavallista suhdetta synnynnäisen immuniteetin hajotusmekanismiin.

**Tulos**

Pikornaviruksen kumoaminen autofagian reitillä

**Esimerkki 1.610**

Taustaa: Pitkät ei-koodaavat RNA:t (lncRNA:t) osallistuvat muuttujien pilkkomiseen, transkriptiohäiriöihin, DNA-metylaation säätelyyn ja proteiinien modifiointiin. LncRNA:iden säätely kasvien somaattisissa alkioissa on kuitenkin edelleen epäselvää. Longanin (Dimocarpus longan) somaattinen alkionkehitys (SE) on hyvä järjestelmä longanin alkion kehityksen tutkimiseen. Tulokset: Tässä tutkimuksessa D. longanin varhaisen SE:n aikana saadut 7643 lncRNA:ta tunnistettiin korkean läpimenon sekvensoinnilla, joista 6005 lncRNA:ta ilmentyi. Ekspressoituneista lncRNA:ista 4790 löytyi kaikista näytteistä, ja 160 ekspressoitui erityisesti embryogeenisessa kalluksessa (EC), 154 epätäydellisissä embryogeenisissä kompakteissa rakenteissa (ICpEC) ja 376 pallomaisissa alkioissa (GE). Annotoimme 6005 ilmentynyttä lncRNA:ta, ja 1404 lncRNA:ta kuului 506 ei-koodaavaan RNA-perheeseen (ncRNA) ja 4682 lncRNA:n ennustettiin kohdistuvan proteiinikoodaaviin geeneihin. Kohdegeeneihin kuului 5051 cis-säädeltyä kohdegeeniä (5712 paria) ja 1605 trans-säädeltyä kohdegeeniä (3618 paria). KEGG-analyysi osoitti, että suurin osa lncRNA:iden eri tavoin ilmentyneistä kohdegeeneistä (mRNA:ista) oli rikastunut "kasvin ja patogeenin vuorovaikutuksen" ja "kasvihormonien signaloinnin" poluilla longan SE:n alkuvaiheessa. Reaaliaikainen kvantitatiivinen PCR vahvisti, että 20 valitulla lncRNA:lla oli merkittäviä eroja ilmentymisessä ja että viisi lncRNA:ta liittyi auxiinivasteen tekijöihin. Verrattuna FPKM-ekspressiosuuntauksiin 16 lncRNA:n ekspressiosuuntaukset olivat samat qPCR:ssä. LncRNA-miRNA-mRNA-suhteiden ennustamisessa 40 lncRNA:n ennustettiin toimivan 15 miRNA:n eTM:nä ja 7 lncRNA:ta tunnistettiin mahdollisiksi miRNA-esiasteiksi. Lisäksi varmistimme lncRNA-miRNA-mRNA-säätelysuhteet miRNA:iden (miR172a, miR159a.1 ja miR398a) ohimenevällä ilmentymisellä. Johtopäätökset: LncRNA:iden analyysit varhaisen longan SE:n aikana osoittivat, että eri tavoin ilmentyvät lncRNA:t osallistuivat ilmentymisen säätelyyn kussakin SE-vaiheessa, ja ne voivat muodostaa säätelyverkoston miRNA:iden ja mRNA:iden kanssa. Nämä havainnot tarjoavat uutta tietoa lncRNA:ista ja luovat perustan lncRNA:iden tulevalle toiminnalliselle analyysille varhaisen longan SE:n aikana.

**Tulos**

Dimocarpus longan Lour -lajin varhaiseen somaattiseen embryogeneesiin osallistuvien pitkien ei-koodaavien RNA:iden genominlaajuinen tunnistaminen ja karakterisointi.

**Esimerkki 1.611**

Rev DDX3 DDX5 RNA-heliksaasi RNA:n vienti a b s t r a k t RNA-heliksaasilla on tärkeä rooli isännän mRNA:n ja viruksen mRNA:n transkription, kuljetuksen ja translaation kannalta. Monet virukset käyttävät RNA-eliksaaseja elinkaarensa aikana, mutta ihmisen immuunikatovirus tyyppi 1 (HIV-1) ei koodaa RNA-eliksaasia. Näin ollen isännän RNA-eliksaasi on osallistunut HIV-1:n replikaatioon. DDX1- ja DDX3 DEAD-box RNA-helikaseja tiedetäänkin tarvittavan tehokkaaseen HIV-1 Rev-riippuvaiseen RNA:n vientiin. On kuitenkin edelleen epäselvää, ovatko erilaiset DDX-RNA-heliksaasit ristikkäisiä ja tekevätkö ne yhteistyötä HIV-1 Rev:n toiminnan muokkaamiseksi. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että erilaiset DDX-RNA-helikaaasit, mukaan lukien DDX1, DDX3, DDX5, DDX17, DDX21, DDX56, paitsi DDX6, sitoutuivat Rev-proteiiniin ja ne kolokaloituivat Revin kanssa nukleoliin tai ytimeen. Tässä yhteydessä nämä DEAD-box RNA-eliksaasit DDX6:ta lukuun ottamatta tehostivat selvästi HIV-1 Rev:stä riippuvaista RNA:n vientiä. Lisäksi DDX3 oli vuorovaikutuksessa DDX5:n kanssa ja tehosti synergisesti Revin toimintaa. Myös muiden erillisten DDX-RNA-eliksaasien yhdistelmä teki yhteistyötä Rev-toiminnan stimuloimiseksi. Kaiken kaikkiaan nämä tulokset viittaavat siihen, että erilaiset DDX DEAD-box RNA-heliksaasit toimivat yhteistyössä HIV-1 Rev -toiminnan muokkaamiseksi. Kruunu

**Tulos**

Erilaiset DDX DEAD-box RNA-heliksaasit muokkaavat yhteistyössä HIV-1 Rev -toimintaa.

**Esimerkki 1.612**

Tavoitteet: Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida kaupallisen aurintrikarboksyylihapon (ATA) vaikutusta Cryptosporidium parvumiin. Menetelmät: ATA:n antikryptosporidista vaikutusta arvioitiin in vitro soluviljelmillä ja kaksinkertaisella fluorogeenivärjäyksellä sekä in vivo kokeellisesti infektoituneilla vastasyntyneillä C57BL/6-hiirillä. Hiiriä hoidettiin suun kautta 9 peräkkäisenä päivänä tartuntapäivästä alkaen päivittäisillä ATA-annoksilla 50 ja 100 mmol/kg. Positiivisena kontrollina käytettiin paromysiiniä (100 mg/kg). Tulokset: Molemmissa in vitro -malleissa ATA:n pitoisuudet 100 mmol/l ja 10 mmol/l estivät sporotsoiitit kokonaan 10 ja 60 minuutissa. 100 mmol/l:lle altistettujen ja virtaussytometrialla ja soluviljelyssä arvioitujen ookystien elinkelpoisuus väheni vastaavasti 65 % ja 61 %. Vastasyntyneiden hiirten hoito päivittäisellä 100 mmol/kg ATA-annoksella johti 97-99 %:n tartunnan estoon ilman havaittavia kielteisiä vaikutuksia eläimiin. Vertailun vuoksi todettakoon, että paromysiinin keskimääräinen infektion väheneminen oli 79-84 %. Päätelmät: ATA:lla oli suuri antikryptosporidiaalinen aktiivisuus, ja sitä olisi harkittava jatkotutkimuksia varten.

**Tulos**

Aurintrikarboksyylihappovalmisteiden in vitro- ja in vivo -aktiivisuus Cryptosporidium parvumia vastaan

**Esimerkki 1.613**

Panax ginseng Meyer, joka kuuluu Araliaceae-heimon Panax-sukuun, tunnetaan ihmisen immuunijärjestelmään liittyvistä vaikutuksista, kuten immuunijärjestelmää vahvistavista vaikutuksista. Ginsengin polysakkaridit (GP) ovat ginsengin immunomodulaatiosta vastaava ainesosa, ja ne luokitellaan happamiin ja neutraaleihin GP:iin. Vaikka GP:t osallistuvat erilaisiin immuunireaktioihin, kuten immuunisolujen stimulointiin ja sytokiinien tuotantoon, GP:iden täsmällinen toiminta yhdessä sen mahdollisen reseptorin (reseptorien) ja niiden signaalinsiirtoreittien kanssa on pysynyt suurelta osin tuntemattomana. Eläinlektiinit ovat hiilihydraatteja sitovia proteiineja, jotka ovat erittäin spesifisiä sokeriryhmille. Monista erilaisista biologisista tehtävistä in vivo eläinlektiinit ovat tärkeitä erityisesti immuunijärjestelmässä, sillä ne tunnistavat hiilihydraatteja, joita on yksinomaan patogeeneissä tai jotka eivät ole saatavilla isäntäsoluissa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto GP:iden immunologisista toiminnoista ja eläinlektiinien moninaisista rooleista immuunijärjestelmässä, ja siinä ehdotetaan, että eläinlektiinit voisivat olla GP:iden mahdollisia reseptorikandidaatteja, ja annetaan tietoa GP:iden kehittämisestä terapeuttisiksi biomateriaaleiksi moniin immunologisiin sairauksiin.

**Tulos**

Eläinlektiinit: potentiaaliset reseptorit ginseng-polysakkarideille-NC-ND lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.614**

Tavoitteet: Hengitystieinfektioiden tarttumis- ja leviämisriski on suuri joukkokokoontumisten osallistujien keskuudessa. Nykyisin käytetyillä toimenpiteillä on rajoituksia, mutta kasvosuojuksen merkitystä näiden infektioiden ehkäisemisessä MG-tapahtumissa ei ole tarkasteltu järjestelmällisesti. Teimme järjestelmällisen katsauksen, jonka tarkoituksena oli koota yhteen näyttöä kasvosuojainten käytöstä ja tehokkuudesta hengitystieinfektioiden torjunnassa MG-tapahtumissa. Menetelmät: Kattava kirjallisuushaku suoritettiin PRISMA-ohjeiden (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) mukaisesti käyttäen tärkeimpiä sähköisiä tietokantoja, kuten Medline, EMBASE, SCOPUS ja CINAHL. Tulokset: Mukana olleista 25 tutkimuksesta yhdistetty otoskoko oli 12710 osallistujaa 55 maasta, jotka olivat iältään 11-89-vuotiaita, joista 37 prosenttia oli naisia. Kasvonaamarin yleinen käyttöaste vaihteli 0,02 prosentista 92,8 prosenttiin, ja keskiarvo oli noin 50 prosenttia. Vain 13 tutkimuksessa tutkittiin kasvonsuojaimen tehokkuutta, ja niiden yhteenlaskettu arvio osoitti merkittävää suojaavuutta hengitystieinfektioita vastaan (suhteellinen riski [RR] = 0,89, 95 % CI: 0,84-0,94, p < 0,01), mutta tutkimusten päätetapahtumat vaihtelivat suuresti. Päätelmät: Pieni osa MG-tapahtumien osallistujista käyttää kasvosuojainta, käytäntö on yleisempi terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa. Kasvonaamarin käyttö näyttää olevan hyödyllistä tiettyjen hengitystieinfektioiden torjumiseksi MG-kokouksissa, mutta sen tehoa tiettyihin infektioihin ei ole vielä osoitettu.

**Tulos**

Hengitystieinfektioiden torjunnan kasvosuojainten käyttöönotto ja tehokkuus joukkotapahtumissa: systemaattinen katsaus.

**Esimerkki 1.615**

Keuhkoihin tapahtuvan geeninsiirron haasteet ovat suuret, mutta onnistunut kystisen fibroosin hoito tai immuniteetin saavuttaminen maailmanlaajuisia tartuntatauteja vastaan ovat houkuttelevia, eikä niitä voi jättää huomiotta. Tässä luvussa esitetään yhteenveto ja katsaus ei-virusperäiseen DNA:n toimittamiseen keuhkoihin sekä geeniterapiaa että DNA-rokotuksia varten. Arvioidaan DNA:n aerosolisoitumista ja keskustellaan sen vakaudesta tämän prosessin aikana. Tämän jälkeen käsitellään DNA:n kantajia, kuten lipopleksit ja polypleksit, ja keskitytään erityisesti järjestelmiin, joilla saavutetaan hyvä transfektio ja minimoidaan mahdollinen toksisuus. Sitten esitellään DNA-rokotuksen periaatteet ja keskustellaan keuhkorokotuksen eduista. Lopuksi tarkastellaan plasmidi-DNA-rokotteiden kulkeutumista keuhkoihin.

**Tulos**

Plasmidi-DNA:n toimittaminen keuhkoihin tautien ehkäisyä ja hoitoa varten

**Esimerkki 1.616**

Suu- ja sorkkatautivirus aiheuttaa akuutin vesikulaarisen taudin kotieläiminä pidetyille ja luonnonvaraisille märehtijöille ja sioille. Suu- ja sorkkatautiepidemioiden lähteiden tunnistamista vaikeuttavat usein epätäydellinen epidemiologinen näyttö ja viruksen lukuisat leviämisreitit (tartunnan saaneiden eläinten tai niistä saatavien tuotteiden siirrot, saastuneet henkilöt, esineet ja aerosolit). Tässä tutkimuksessa osoitamme, että Yhdistyneessä kuningaskunnassa elokuussa 2007 esiintyneet suu- ja sorkkatautiepidemiat johtuivat FMDV O 1 BFS 1860 -viruskannasta, jota käsiteltiin kahdessa suu- ja sorkkatautilaboratoriossa, jotka sijaitsivat samassa paikassa Pirbrightissa Surreyssä. Reaaliaikaisesti tuotettujen täydellisten virusgenomien geneettinen analyysi paljastaa todennäköisen siirtoketjun, joka ennakoi paljastamattomia tartunnan saaneita tiloja ja joka yhdistää syyskuussa ilmenneiden taudinpurkausten toisen ryhmän elokuun taudinpurkauksiin. Suu- ja sorkkatautivirusten täydellisen genomin sekvenssianalyysin reaaliaikainen suorittaminen on tunnistanut näiden taudinpurkausten alku- ja välilähteet ja osoittanut tällaisten tekniikoiden arvon nykyisten taudintorjuntaohjelmien kannalta hyödyllisen tiedon tuottamisessa.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautiviruksen leviämisreitit Yhdistyneessä kuningaskunnassa

**Esimerkki 1.617**

Influenssahemagglutiniinin transmembraanidomeenia vastaavan synteettisen peptidin vuorovaikutusta lipidien kanssa tutkittiin elektronispinaresonanssilla. Spin-leimattujen fosfolipidien elektronispinaresonanssispektrien yksityiskohtainen analyysi osoitti, että peptidin tärkein vaikutus dynaamiseen kalvorakenteeseen on erittäin järjestäytyneiden kalvodomeenien syntyminen, joka liittyy peptidin ja negatiivisesti varautuneiden lipidien välisiin sähköstaattisiin vuorovaikutuksiin. Kahden peptidin hyvin konservoituneen residuaalin todettiin olevan tärkeitä kalvojen järjestäytymisvaikutuksen kannalta. Peptidin aiheuttaman suurten unilamellulaaristen vesikkelien aggregaation havaittiin myös korreloivan peptidin kalvoja järjestelevän vaikutuksen kanssa, mikä osoittaa, että kalvojen järjestelyn lisääntyminen eli kalvon kuivuminen on tärkeää vesikkelien aggregaation kannalta. Keskustellaan mahdollisuudesta, että erittäin järjestäytyneiden kalvodomeenien välisellä hydrofobisella vuorovaikutuksella on merkitystä vesikkelien aggregaatiossa ja virusten fuusioitumisessa.

**Tulos**

Kaksi konservoitunutta residuaalia on tärkeää, kun influenssahemagglutiniinin transmembraanidomeeni saa aikaan erittäin järjestäytyneitä membraanidomeeneja.

**Esimerkki 1.618**

Useimmissa tutkimuksissa, joissa tutkitaan ylähengitysteiden virusten ja bakteerien merkitystä lasten akuuteissa hengitystieinfektioissa, keskitytään tiettyihin kliinisiin diagnooseihin ja/tai ei oteta huomioon virusten ja bakteerien vuorovaikutusta. Tarkoituksenamme oli kuvata virusten ja bakteerien koodauksen esiintymistiheyttä ja ennustetekijöitä lapsilla, joilla on ARI ja yskä, kliinisestä diagnoosista riippumatta. Kaksipuoliset nenänäytteet, demografiset, kliiniset ja riskitekijöitä koskevat tiedot kerättiin ilmoittautumisen yhteydessä alle 15-vuotiailta lapsilta, jotka tulivat päivystyspoliklinikalle ARI:n vuoksi ja joiden oireena oli yskä. Näytteet testattiin polymeraasiketjureaktiolla 17 hengitystieviruksen ja seitsemän hengitystiebakteerin varalta. Logistista regressiota käytettiin tutkimaan lapsen ominaisuuksien ja kiinnostavien organismien koodauksen välisiä yhteyksiä. Joulukuun 2011 ja elokuun 2014 välisenä aikana pyyhkäisynäytteet kerättiin 817:ltä (93,3 %) 876:sta tutkimukseen osallistuneesta lapsesta, joiden keski-ikä oli 27,7 kuukautta (interkvartilialue 13,9-60,3 kuukautta). Kaiken kaikkiaan 740 (90,6 %) 817 näytteestä oli positiivisia minkä tahansa organismin suhteen. Sekä viruksia että bakteereja havaittiin 423 näytteessä (51,8 %). Koodin havaitsemiseen liittyviä tekijöitä olivat ikä (korjattu kertoimen suhde (aOR) iälle < 12 kk = 4,9, 95 %:n luottamusväli (CI) 3,0, 7,9; ikä 12 - < 24 kk = 6,0, 95 %:n CI 3,7, 9.8; ikä 24 - <60 kk = 2,4, 95 % CI 1,5, 3,9), miehen sukupuoli (aOR 1,46; 95 % CI 1,1, 2,0), lastenhoitoon osallistuminen (aOR 2,0; 95 % CI 1,4, 2,8) ja talvi-ilmoittautuminen (aOR 2,0; 95 % CI 1,3, 3,0). Haemophilus influenzae hallitsi virus-bakteeri -pareja. Viruksen ja H. influenzaen vuorovaikutusta ARI:ssa olisi tutkittava lisää, varsinkin kun ei-tyypillisen H. influenzaen osuus akuuteissa ja kroonisissa hengityselinsairauksissa tunnustetaan yhä enemmän.

**Tulos**

Ylempien hengitysteiden virusten ja bakteerien esiintyvyys, koodin havaitseminen ja kausittainen jakautuminen lapsilla, joilla on akuutti hengitystiesairaus, jonka oireena on yskä.

**Esimerkki 1.619**

Taustaa: Kliinisen pätevyyden todistukset ovat tärkeä osa sisätautien erikoistumiskoulutusta. Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan yhdistettyä objektiivista, strukturoitua kliinistä koetta (OSCE), jolla arvioidaan jatko-opintovuoden 1 (PGY 1 ) jälkeisen vuoden 1 (PGY 1 ) asukkaiden hankkimaa kuutta lääketieteellisen jatkokoulutuksen akkreditointineuvoston (Accreditation Council for Graduate Medical Education, ACGME) määrittelemää ydinosaamista. Menetelmät: Kuuteen ydinosaamiseen perustuvaa Etyjiä käytettiin 192 PGY 1 -lääkärin kliinisen suorituskyvyn tutkimiseen heidän 3 kuukauden sisätautien harjoittelunsa aikana tammikuun 2007 ja joulukuun 2009 välisenä aikana. Kunkin vuoden osalta koko kokeen luotettavuus laskettiin Cronbachin alfalla. Tulokset: Kuusi ydinosaamiseen perustuvan Etyjin luotettavuus oli hyväksyttävä ja vaihteli 0,69:stä 0,87:ään vuosien 2007 ja 2009 välillä. Lähtötilanteen tuloksiin verrattuna yhteenvetopisteet ja ydinosaamisen osa-alueiden pistemäärät kasvoivat merkittävästi sen jälkeen, kun PGY 1 -lääkärit olivat päättäneet kolmen kuukauden sisätautien koulutusohjelmansa. Päätelmät: Käyttämällä strukturoitua kehittämisprosessia kirjoittajat pystyivät luomaan luotettavia arviointikohteita, joiden avulla voidaan määrittää PGY 1 -lääkäreiden ACGME:n ydinosaamisen hankkiminen.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.620**

Influenssa A -viruksen (IAV) kalvoproteiinit hemagglutiniini (HA) ja neuraminidaasi (NA) ovat viruksen infektiivisyyden, tarttuvuuden, patogeenisuuden, isäntäspesifisyyden ja tärkeimmän antigeenisyyden määrittäjiä. HA sitoutuu isäntäsolun virusreseptoriin, sialoglykoproteiiniin tai sialoglykolipidiin, ja välittää viruksen kiinnittymisen solun pinnalle. Hydrolyyttinen entsyymi NA pilkkoo sialiinihappoa virusreseptoreista ja nopeuttaa jälkeläisviruksen vapautumista isäntäsoluista. Tässä tutkimuksessa tunnistimme HA:n ja NA:n uudenlaisen toiminnon viruksen liikkuvuuden koneistona. HA:t vaihtoivat sitovia kumppanireseptoreita iteratiivisesti, mikä synnytti viruksen liikkumisen reseptorilla päällystetyllä lasipinnalla solupinnan sijasta. Viruksen liike oli myös riippuvainen NA:sta. HA:n ja NA:n välittämä viruksen liike johti viruksen sisäistymisen kolmesta nelinkertaistumiseen viljellyissä soluissa. Päättelimme, että HA:n ja NA:n yhteistyö siirtää IAV-hiukkasia solun pinnalla ja tehostaa viruksen infektiota isäntäsoluissa.

**Tulos**

Influenssa A -viruksen hemagglutiniini ja neuraminidaasi toimivat uusina liikkumiskoneistoina.

**Esimerkki 1.621**

Tässä tutkimuksessa eristimme ja luonnehdimme hyönteisten nidoviruksen hyttysen Culex tritaeniorhynchus Gilesin (Diptera: Culicidae) hyttysestä Vietnamissa, joka on uusi Mesoniviridae-heimon jäsen Nidovirales-järjestyksessä. Viruksella, jota kutsutaan nimellä ''Dak Nong -virus (DKNV)'', on monia yhteisiä piirteitä Cavally-viruksen ja Nam Dinh -viruksen kanssa, jotka on myös hiljattain löydetty hyttysistä, ja näitä viruksia olisi pidettävä yhden viruslajin, Alphamesonivirus 1:n, jäseninä. DKNV kasvoi viljellyissä hyttyssoluissa, mutta ei pystynyt lisääntymään testatuissa viljellyissä selkärankaisten soluissa. DKNV:n rakenneproteiinien N-terminaalinen sekvensointi paljasti kaksi posttranslationaalista pilkkoutumiskohtaa piikkiglykoproteiinin esiasteessa. DKNV:n oletetaan olevan uusi Alphamesonivirus 1 -lajin jäsen, ja tämän tutkimuksen avulla saadaan lisää tietoa uuteen Mesoniviridae-heimoon kuuluvista viruksista. R. Kuwata ja T. Satho osallistuivat tutkimukseen yhtä paljon.

**Tulos**

Dak Nong -viruksen, Vietnamin Culex-hyttysistä eristetyn hyönteisten nidoviruksen karakterisointi.

**Esimerkki 1.622**

Ulosteen mikrobien siirtoa (FMT), joka on tiettyjen ihmisten dysbioosiin liittyvien ruoansulatuskanavan sairauksien hoito, käytetään myös empiirisesti hevosilla, joilla on koliitti. Tässä tutkimuksessa käytettiin mikrobiston korkean läpimenon sekvensointia terveiden hevosten ulosteen mikrobiprofiilin vertaamiseksi ripulista kärsivien geriatristen mikrobisiirron saaneiden hevosten ulosteen mikrobiprofiiliin ja testattiin, palautetaanko FMT:n avulla mikrobiston monimuotoisuus. Ympäristön ja luovuttajan ominaisuuksien vaikutuksen arvioimiseksi suolistomikrobistoon ulostenäytteet kerättiin peräsuoleen 15 terveeltä nuorelta aikuiselta (2-12 vuotta) ja 15 geriatriselta (�20 vuotta) hevoselta. Lisäksi FMT suoritettiin kolmena peräkkäisenä päivänä viidelle geriatriselle hevoselle, joilla oli ripuli, käyttäen saman terveen luovuttajan ulostetta. Ulostenäytteet kerättiin sekä luovuttajalta että vastaanottajalta ennen kutakin FMT:tä ja vastaanottajilta 24 tuntia viimeisen FMT:n jälkeen. Ulosteen bakteerimikrobiston profiilia verrattiin 16S-amplikonisekvensoinnilla.

**Tulos**

Terveiden luovuttajahevosten ja geriatristen vastaanottajien ulostemikrobien mikrobisto, joille on tehty ulostemikrobisiirto ripulin hoitoon.

**Esimerkki 1.623**

Äskettäin kehitetyn reaaliaikaisen PCR-järjestelmän, ExiStation HBV -diagnostiikkajärjestelmän, suorituskykyä hepatiitti B -viruksen (HBV) määrityksessä ihmisveressä arvioitiin. Analyyttisen suorituskyvyn mittareina arvioitiin havaitsemisraja, toistettavuus, ristireaktiivisuus ja interferenssi. Vertailututkimuksessa käytettiin 100 HBV-positiivista verinäytettä ja 100 HBV-negatiivista näytettä Korean veripankin seerumista, ja ExiStation HBV -järjestelmän tulokset osoittivat hyvää korrelaatiota Cobas TaqMan (r 2 = 0,9931) ja Abbottin reaaliaikaisella PCR-järjestelmällä (r 2 = 0,9894) saatujen tulosten kanssa. Alemmaksi toteamisrajaksi mitattiin 9,55 IU/ml WHO-standardeja käyttäen, ja dynaaminen alue oli lineaarinen 6,68-6,68 × 10 9 IU/ml kloonattuja plasmideja käyttäen. Ajon sisäinen variaatiokerroin (CV) oli 9,4 %, 2,1 % ja 1,1 %, ja kokonais-VV oli 11,8 %, 3,6 % ja 1,7 % pitoisuuksilla 1,92 log 10 IU/ml, 3,88 log 10 IU/ml ja 6,84 log 10 IU/ml. Ristireaktiivisuutta tai interferenssiä ei havaittu. ExiStation HBV -diagnostiikkajärjestelmä osoitti tyydyttävää analyyttistä herkkyyttä, erinomaista toistettavuutta, ei ristireaktiivisuutta, ei häiriöitä eikä suurta yhdenmukaisuutta Cobas TaqMan- ja Abbott-reaaliaikaisen PCR-järjestelmän kanssa, joten se on käyttökelpoinen väline HBV-infektion havaitsemiseen ja seurantaan.

**Tulos**

ExiStation HBV -diagnostiikkajärjestelmän suorituskyvyn arviointi hepatiitti B -viruksen DNA:n kvantifioinnissa

**Esimerkki 1.624**

Hengitystievirusinfektioiden nopea diagnosointi edistää potilaiden hoitoa. Tässä järjestelmällisessä katsauksessa arvioidaan hengitystievirusten toteamiseen käytettävien pikatestien diagnostista tarkkuutta. Medline- ja EMBASE-tietokannoista etsittiin tutkimuksia, joissa näitä testejä arvioitiin polymeraasiketjureaktiota vertailustandardina käyttäen. Mukana olleista 179 tutkimuksesta 134:ssä arvioitiin influenssavirusten pikatestejä, 32:ssa hengitystiesynktioviruksen (RSV) pikatestejä ja 13:ssa muiden hengitystievirusten pikatestejä. Tulosten kvantitatiiviseen meta-analyysiin käytettiin bivariaattista satunnaisvaikutusten mallia. Useimmissa testeissä havaittiin vain influenssaviruksia tai RSV:tä. Influenssaa koskevien testien yhteenlasketut herkkyys- ja spesifisyysarviot olivat 61,1 % ja 98,9 %. RSV:n osalta yhteenlaskettu herkkyys oli 75,3 % ja spesifisyys 98,7 %. Tutkimusten laatua arvioitiin käyttämällä QUADAS-2-tarkkuusluetteloa (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies). Puutteellisen raportoinnin vuoksi harhan riski oli usein epäselvä. Vaikka testejä oli tarkoitus käyttää hoitopaikassa, 26,3 prosenttia testeistä arvioitiin laboratorioympäristössä. Vaikka äskettäin kehitetyt testit vaikuttavat herkemmiltä, laadukkaita arviointeja näistä testeistä ei ole.

**Tulos**

Kliiniset tartuntatautien pikatestit influenssan, hengitystieoireyhtymäviruksen ja muiden hengitystievirusten varalta: Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi

**Esimerkki 1.625**

Virukset muokkaavat soluprosesseja ja aineenvaihduntaa monin eri tavoin, mutta niitä tutkitaan lähes aina tartunnan saaneessa solussa itsessään. Tässä tutkimme DNA-synteesin spatiaalista organisoitumista herpes simplex -viruksen (HSV) monikierrossiirron aikana käyttämällä pulssimerkintää etinyyli-nukleotideilla ja atsidifluorofoorien sykliliitosta. Raportoimme toistaiseksi tuntemattoman ja odottamattoman tuloksen viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta. Yksivaiheista kasvusykliä koskevan nykyisen käsityksen mukaisesti HSV tukahduttaa isännän DNA-synteesin ja edistää viruksen DNA-synteesiä solun sisällä spatiaalisesti erillisissä lokeroissa. Silmiinpistävää vastakohtaa on se, että yksittäisestä solusta alkaneen asteittaisen infektiokierroksen aikana havaitsemme, että infektio saa aikaan selvän ja voimakkaan solun DNA:n replikaation stimuloinnin kaukaisissa infektoimattomissa soluissa. Tämä indusoitu DNA-synteesi havaittiin sadoissa infektoitumattomissa soluissa laajennetulla rajalla, etenevän infektion kehän ulkopuolella. Lisäksi osoitamme pulssi-ajon analyysin avulla, että tämä aktivointi säilyy, mikä johtaa infektion jatkuessa jatkuvasti isännän DNA-synteesin etenevään aaltoon. Kun virus saavuttaa nämä aktivoituneet solut ja infektoi ne, isännän DNA-synteesi pysäytetään ja korvataan viruksen DNA-synteesillä. Käyttämällä ei-levittyviä viruksia tai ehdollistettua väliaineita osoitamme parakriinisen efektin, joka vaikuttaa infektoitumattomien solujen DNA-synteesiin etäisissä soluissa jatkuvasti ennen infektiota. Näillä havainnoilla on merkittäviä vaikutuksia, jotka todennäköisesti ovat laajasti sovellettavissa, ja ne vaikuttavat ymmärrykseemme tavoista, joilla virusinfektio manipuloi soluprosesseja paitsi tartunnan saaneessa solussa itsessään myös nyt kaukana olevissa infektoitumattomissa soluissa, sekä mekanismeista, jotka ohjaavat isännän DNA-synteesiä. TÄRKEÄÄ Lainaus Schmidt N, Hennig T, Serwa RA, Marchetti M, O'Hare P. 2015. Isäntäsolun DNA-synteesin etäaktivointi infektoitumattomissa soluissa, josta infektoituneet solut viestivät ennen viruksen siirtymistä.

**Tulos**

Isäntäsolujen DNA-synteesin etäaktivointi tartunnan saaneissa soluissa tartunnan saaneiden solujen viestittämänä ennen viruksen leviämistä.

**Esimerkki 1.626**

Taustaa: Suuri enemmistö potilaista, jotka ottivat yhteyttä terveyspalveluihin sairauden vuoksi, ei sairastanut sikainfluenssaa vuoden 2009 sikainfluenssan (H1N1-influenssa) puhkeamisen alkuvaiheessa. Yhdistyneessä kuningaskunnassa monet näistä potilaista käyttivät NHS Direct -puhelinpalvelua. Käytimme kvalitatiivisia haastatteluja selvittääksemme tärkeimmät syyt, miksi ihmiset ottivat yhteyttä NHS Directiin sikainfluenssaa koskevissa asioissa, ja selvittääksemme, mitkä seikat yhteydenotossa olivat rauhoittavia, käyttäen kehyslähestymistapaa. Menetelmät: 33 potilasta osallistui puolistrukturoituihin haastatteluihin. Kaikki potilaat olivat soittaneet NHS Directiin 11.-14. toukokuuta välisenä aikana sikainfluenssaa koskevissa asioissa, ja heidän oli arvioitu olevan epätodennäköisesti sairastuneita. Tulokset: Syitä sikainfluenssaa koskevan neuvonnan hakemiselle olivat muun muassa seuraavat: odottamattoman vaikeat flunssan kaltaiset oireet, epävarmuus siitä, miten sikainfluenssan voi saada, huoli siitä, että tartuttaa sen muille, ystävien tai työnantajien painostus ja "mielenrauhan" hakeminen. Useimmat osallistujat pitivät NHS Directin kanssa keskustelua rauhoittavana tai hyödyllisenä. Avullisia näkökohtia olivat muun muassa sikainfluenssan poissulkeminen, vaihtoehtoisen selityksen saaminen oireille, selvennys sikainfluenssan tartuntatavasta ja NHS Directin uskottavuus. Kukaan ei ilmoittanut minkään lisänneen hänen ahdistustaan, ja vain yksi osallistuja haki sittemmin sikainfluenssaa koskevaa lisäneuvontaa muualta. Päätelmät: Tulevat suuret vaaratilanteet, joihin liittyy muunlaisia kemiallisia, biologisia tai säteilyvaaroja, voivat myös aiheuttaa sen, että suuri määrä ihmisiä, jotka eivät ole altistuneet influenssalle, hakee terveysneuvontaa. Tietojemme mukaan puhelinneuvonta ja -tiedotus on tällaisissa tapauksissa hyödyllistä, erityisesti silloin, kun neuvoja voidaan antaa luotettavan, jo olemassa olevan palvelun kautta.

**Tulos**

Sikainfluenssasta huolestuneiden potilaiden rauhoittaminen ja hoito: NHS Direct -palveluun soittaneiden laadulliset haastattelut.

**Esimerkki 1.627**

Taustaa: Monet uskovat, että SARSin tai vastaavan koronaviruksen aiheuttaman taudin uusiutuminen ei ole epätodennäköistä. Muiden virusperheiden, kuten pikornavirusten, osalta tiedetään, että patologia liittyy isännän proteiinien proteolyyttiseen pilkkomiseen virusproteinaasien avulla. Lisäksi useat tutkimukset osoittavat, että viruksen lisääntyminen voidaan pysäyttää käyttämällä spesifisiä proteinaasi-inhibiittoreita, mikä tukee käsitystä siitä, että proteinaasit ovat todellakin tärkeitä infektion aikana. Tämän perusteella ryhdyimme analysoimaan ja ennustamaan koronaviruksen pääproteinaasin pilkkomista laskennallisin menetelmin. Haimme sekvenssitietoja seitsemästä täysin sekvensoidusta koronaviruksesta ja tunnistimme 3CL-proteinaasin tärkeimmät pilkkoutumiskohdat polyproteiineissa käyttämällä kohdistuksia. Neuroverkko koulutettiin tunnistamaan pilkkoutumiskohdat genomissa, jolloin herkkyys oli 87,0 % ja spesifisyys 99,0 %. Ennustettavaksi toimitettiin useita proteiineja, joiden tiedetään olevan muiden virusten pilkkomia, sekä proteiineja, joilla epäillään olevan merkitystä koronaviruksen patologiassa. Ennustettiin pilkkoutumiskohtia proteiineille, kuten kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssin säätelijälle (CFTR), transkriptiotekijöille CREB-RP ja OCT-1 sekä ubikitiinireitin komponenteille. Ennustusmenetelmämme NetCorona ennustaa koronaviruksen pilkkoutumiskohtia erittäin spesifisesti, ja useita potentiaalisia pilkkoutumiskandidaatteja tunnistettiin, jotka voivat olla tärkeitä koronaviruksen patologian selvittämisessä. Lisäksi menetelmä saattaa auttaa suunnittelemaan proteinaasi-inhibiittoreita SARSin ja mahdollisten tulevien koronavirusten aiheuttamien sairauksien hoitoon. Menetelmä on julkisesti saatavilla verkkosivuillamme osoitteessa

**Tulos**

Coronavirus 3CL pro-proteinaasin pilkkoutumiskohdat: Mahdollinen merkitys SARS-viruksen patologian kannalta

**Esimerkki 1.628**

Hengitysteiden virusinfektioita pidetään usein kroonisen rinosinuiitin (CRS) puhkeamisen laukaisijoina. CRS-potilailla tehtyjä hengitystievirusten seurantatutkimuksia on kuitenkin vähän, ja tällaiset tutkimukset voisivat selventää virusten mahdollista roolia oireiden edistämisessä ja limakalvotulehduksen pahentamisessa. Tämän vuoksi tehtiin prospektiivinen tapaus-verrokkitutkimus hengitystievirusten esiintyvyyden määrittämiseksi CRS-potilailla ja muilla kuin CRS-potilailla. Nenän huuhtelunesteet ja turbinaatin epiteelisolut kerättiin prospektiivisesti 111 CRS-potilaalta ja 50 kontrollihenkilöltä. Multiplex-PCR:n avulla tunnistettiin yleiset hengitystievirukset molemmista näytetyypeistä, ja infektioprosenttia verrattiin ryhmien välillä. Hengitystieviruksia havaittiin 50,5 prosentissa huuhtelunäytteistä ja 64,0 prosentissa CRS-potilaiden kaavintanäytteistä. Kokonaisinfektioiden määrä oli merkittävästi erilainen CRS-potilailla ja kontrolleilla (kertoimen suhde 2,9 huuhtelunäytteissä ja 4,1 kaavintanäytteissä). Useita virusinfektioita havaittiin useammin CRS-potilaiden lavage-näytteissä kuin kontrollien näytteissä (P < 0,01; kertoimen suhde 7,7). Rhinovirus oli yleisin virus ja ainoa virus, jonka infektiotiheys erosi merkitsevästi CRS-potilailla ja kontrolleilla molemmissa näytteissä (odds ratio, 3,2 huuhtelunäytteissä ja 3,4 kaavintanäytteissä). Tässä tutkimuksessa havaittiin suurempi hengitystievirusten esiintyvyys CRS-potilailla kuin kontrolleilla, mikä viittaa siihen, että CRS:n tulehduksen ja hengitystievirusten, erityisesti rinoviruksen, välillä voi olla merkittäviä yhteyksiä. Lisätutkimuksissa olisi tutkittava CRS-potilailla erittäin yleisten hengitystievirusten tarkkaa roolia oireiden pahenemisen ja jatkuvan limakalvotulehduksen aikana.

**Tulos**

Hengitystievirusten korkea havaitsemisaste kroonista nenäontelotulehdusta sairastavien potilaiden nenähuuhteluissa ja limakalvoissa.

**Esimerkki 1.629**

Virusten on loisittava isäntäsolun translaatiokoneistoon, jotta ne voivat valmistaa proteiineja viruksen jälkeläisiä varten. Tässä tutkimuksessa pyrimme käyttämään tätä signaalinsiirtokanavaa niitä vastaan estämällä useita kinaaseja, jotka vaikuttavat translaatioon. Aiemmat työt osoittivat, että useat translaatioon osallistuvat kinaasit, mukaan lukien p70 S6K, p90RSK, ERK ja p38 MAPK, fosforyloidaan Rift Valley -kuumeviruksen (RVFV) infektion jälkeen. Lisäksi p70 S6K:n estäminen FDA:n hyväksymällä rapamysiinilääkkeellä estää RVFV:n patogeneesiä hiiren infektiomallissa. Oletimme, että joko p70 S6K:n, p90RSK:n tai p90RSK:n edeltävien kinaasien, ERK:n ja p38 MAPK:n, estäminen vähentäisi translaatiota ja sitä seuraavaa viruksen replikaatiota. Hoito p70 S6K:n estäjällä PF-4708671 johti translaatioproteiinien fosforylaation vähenemiseen ja RVFV-titterien pienenemiseen. Sen sijaan pelkkä hoito p90RSK:n estäjällä BI-D1870, p38MAPK:n estäjällä SB203580 tai ERK:n estäjällä PD0325901 vaikutti vain vähän RVFV-tittereihin. PF-4708671- ja BI-D1870-hoidon yhdistelmä johti RVFV:n replikaation voimakkaaseen estoon. Samoin RVFV:n replikaation synergististä estoa havaittiin p38MAPK:n estäjän SB203580 tai ERK:n estäjän PD0325901:n ja rapamysiinihoidon yhdistelmällä. Nämä havainnot toimivat konseptitodisteena RVFV-infektion yhdistelmäkinaasi-inhibiittorihoidosta.

**Tulos**

Yhdistelmäkinaasin estäjähoito tukahduttaa Rift Valley -kuumeviruksen replikaation.

**Esimerkki 1.630**

Potilaista terveydenhuollon työntekijöihin siirtyvien infektioiden odotettu riski AIIR:ssä todettiin. - Tutkimme, miten ilmassa kulkeutuva kontaminaatio voidaan poistaa tehokkaasti AIIR:issä. - Tutkimuksessa tehtiin sekä täysimittaisia kenttäkokeita että CFD-simulaatioita. - Kaasumaisten epäpuhtauksien kulkeutuminen osoitetaan merkkiainekaasulla. - Poistoilmavirtausta muuttamalla altistuvien epäpuhtauksien määrä väheni merkittävästi. Tässä tutkimuksessa, joka on käytännönläheistä oppimista todellisessa sairaalan rakennushankkeessa, on arvioitu kolmen strategian ilmanvaihdon suorituskykyä terveydenhuoltohenkilöstön suojelussa ja ilmanvaihdon valvonnassa ilmassa leviävien tartuntatautien varalta, joita potilaiden saastunut uloshengitysilma aiheuttaa alipaineisessa eristyshuoneessa. Tässä asiakirjassa tarkastellaan ilman virtausreittiä ja ilman epäpuhtauksien jakautumista laskennallisen fluididynamiikan mallintamisen ja kenttämittausten avulla. Sairaaloissa virusten leviämisriski riippuu pääasiassa tulo- ja poistoilman sijainnin aiheuttamasta ilmavirran käyttäytymisestä ja suunnanmuutoksista. Parannettua eristyshuoneen ilmanvaihtostrategiaa on ehdotettu, ja se on todettu tehokkaimmaksi epäpuhtauksien poistamisessa kolmen ilmanvaihtojärjestelmän havaintojen ja simulointitulosten perusteella. Tulokset osoittavat, että ilmanvaihtojärjestelmät, joissa käytetään "matalan tason poistotekniikkaa", ovat erittäin tehokkaita epäpuhtauksien poistamisessa ihmisen hengitysvyöhykkeeltä. On kehitetty uusi puhtaan eristyshuoneen ilmanvaihtostrategia, jossa käytetään kahta poistoilmasäleikköä sängyn takana olevalla seinällä matalalla lattiatasolla yhdessä puhaltimen suodatinyksikön kanssa, ja sen on todettu poistavan epäpuhtauksia tehokkaimmin.

**Tulos**

Tutkimus epäpuhtauksien jakautumisesta sairaaloiden eristyshuoneissa parannetun ilmanvaihtojärjestelmän avulla: Tulo- ja poistoilman diffuusorikokoonpanojen vaikutus.

**Esimerkki 1.631**

Voimakkaasti tarttuvat taudit voivat levitä nopeasti rajojen yli matkustamisen tai kaupan kautta, ja kansainvälinen koordinointi on olennaisen tärkeää, jotta kansanterveyslaboratoriot voivat reagoida nopeasti ja tehokkaasti. Tämän vuoksi viime vuosina on keskitytty paljon tutkimukseen, jossa on kehitetty strategioita painopisteiden määrittämiseksi tutkimus- ja valvontaresurssien järkevää jakamista varten. Tässä asiakirjassa kuvataan Euroopan komission rahoittaman Euroopan laajuisen EMERGE-konsortion (Efficient response to highly dangerous and emerging pathogens at EU level) toimintaa ja strategiaa, jota se käyttää valittaessa korkean uhan patogeenejä, joilla on rajatylittävää potentiaalia ja jotka ovat sen valmiustoimien painopisteenä. Käytetty lähestymistapa perustuu objektiiviseen pisteytysjärjestelmään, tiiviiseen yhteistyöhön muiden erittäin tarttuvien tautien kanssa toimivien verkostojen kanssa ja diagnostisten puutteiden analysointiin. Tuloksena on yksinkertainen, objektiivinen ja mukautettava väline, jota käytetään säännöllisesti toimien ja painopisteiden uudelleenarviointiin, mikä on askel eteenpäin kohti parempaa reagointia tartuntatautien aiheuttamiin hätätilanteisiin.

**Tulos**

Seurauksiltaan suurten virusten priorisointi eurooppalaisten laboratorioiden valmiuden parantamiseksi rajat ylittävien terveysuhkien varalta.

**Esimerkki 1.632**

Koirien kobuvirusinfektion (CaKoV) tutkimiseksi kerättiin ulostenäytteitä (n = 59) koirilta, joilla oli ripuli (n = 21) tai joilla ei ollut ripulia (n = 38) Korean tasavallassa vuonna 2012. CaKoV-infektio havaittiin neljässä ripulitaudista kärsivässä näytteessä (19,0 %) ja viidessä ei-ripulitaudista kärsivässä näytteessä (13,2 %). Kaikilla CaKoV-positiivisilla koirilla, joilla oli ripuli, todettiin olevan sekainfektio koiran distemper-viruksen ja koiran parvoviruksen tai koiran adenoviruksen kanssa. CaKoV:n esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa koirilla, joilla oli ripuli ja joilla ei ollut ripulia. Osittaisiin 3D-geeneihin ja täydellisiin genomisekvensseihin perustuvassa fylogeneettisessä analyysissä todettiin, että korealaiset isolaatit olivat läheistä sukua toisilleen riippumatta siitä, liittyivätkö ne ripuliin, sekä Yhdysvalloissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa tunnistetuille koirien kobuviruksille. Tämä tutkimus tukee päätelmää, jonka mukaan eri maista peräisin olevat CaKoV-virukset eivät ole maantieteellisesti rajoittuneita ja kuuluvat yhteen sukulinjaan.

**Tulos**

Koiran kobuvirusinfektiot korealaisilla koirilla

**Esimerkki 1.633**

Krimin ja Kongon verenvuotokuumeen virus (CCHFV) aiheuttaa akuutin taudin, joka voi johtaa kuolemaan. Virusta esiintyy noin 30 maassa. Tartunnan kliinisiin oireisiin kuuluvat yleensä kuume, lihassärky ja verenvuodot. Maksaentsyymiarvot ovat koholla, ja verenvuotomarkkerit ovat usein koholla. Tulehdussytokiinien merkitystä patogeneesissä on ehdotettu, ja CCHFV käyttää erilaisia passiivisia ja aktiivisia mekanismeja välttääkseen virusta ehkäisevien tyypin I interferonien induktiota. Tässä tarkastelemme viimeisimpiä havaintoja molekyylipatogeneesistä ja CCHFV:n vuorovaikutuksesta tyypin I interferoni- ja sytokiinivasteiden kanssa sekä keskustelemme vaikutuksista patogeneesiin. #

**Tulos**

Interferoni- ja sytokiinivasteet Krimin ja Kongon verenvuotokuumeen virukselle; kehittyvä ja laiminlyöty viruksen aiheuttama zonoositauti.

**Esimerkki 1.634**

Influenssa A -virus (IAV) on merkittävä hengitystiesairauksien aiheuttaja. Kun otetaan huomioon taudin vakavuus, siihen liittyvät taloudelliset kustannukset ja uusien IAV-kantojen viimeaikainen ilmaantuminen, kiinnostus uusien ja tehokkaiden "universaalien" IAV-rokotusstrategioiden kehittämiseen on herännyt. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että immunisoinnit, jotka pystyvät synnyttämään paikallisia (eli nenän limakalvolla ja keuhkoissa) kudosresidenssissä olevia T- ja B-muistisoluja systeemisen immuniteetin lisäksi, tarjoavat parhaan suojan tulevia IAV-kohtaamisia vastaan. Nykyiset IAV-rokotteet on suunniteltu suurelta osin stimuloimaan IAV-spesifisiä vasta-aineita, mutta ne eivät tuota IAV-infektioiden aikana syntyviä keuhkoissa asuvia T- ja B-muistisoluja. Tässä raportoimme intranasaalisesti annettavasta bioyhteensopivasta polyanhydridin nanohiukkaspohjaisesta IAV-rokotteesta (IAV-nanovax), joka pystyy antamaan suojan myöhempiä homologisia ja heterologisia IAV-infektioita vastaan sekä sisä- että ulkokasvatetuissa populaatioissa. Tuloksemme osoittavat myös, että rokottaminen IAV-nanovaksilla edistää keuhkojen itukeskusten B-solujen, sekä systeemisten että keuhkoissa olevien paikallisten IAV-spesifisten vasta-aineiden ja keuhkoissa olevien IAV-spesifisten CD4- ja CD8-muisti-T-solujen induktiota. Kaiken kaikkiaan havaintomme osoittavat, että intranasaalisesti annosteltu nanorokote voi indusoida keuhkoissa immuniteetin, joka on samanlainen kuin IAV-infektioiden aikana, ja se voisi siten osoittautua hyödylliseksi strategiaksi, jonka avulla voidaan tarjota "yleinen" suoja IAV:tä vastaan.

**Tulos**

Frontiers in Immunology -lehden jakso Polyanhydridin nanorokote saa aikaan vankan keuhkojen B- ja T-soluimmuniteetin ja antaa suojan homologisia ja heterologisia influenssa A -virusinfektioita vastaan.

**Esimerkki 1.635**

Virusenkefalomyeliitti johtuu aivojen ja selkäytimen neuronien virusinfektioista. Toipuminen on riippuvainen immuunivälitteisestä valvonnasta ja viruksen poistumisesta näistä lopullisesti erilaistuneista elintärkeistä soluista. Hermosolujen toiminnan säilyminen on välttämätöntä neurologisten seurausten, kuten halvausten, kouristusten ja kognitiivisten häiriöiden, ehkäisemiseksi. Olemme osoittaneet hiirissä esiintyvän Sindbis-viruksen aiheuttaman enkefalomyeliitin mallijärjestelmän avulla, että infektioviruksen immuunivälitteinen poistuminen hermosoluista on ei-sytolyyttinen prosessi. Tärkeimmät vaikuttajat ovat B-solujen tuottamat vasta-aineet E2-pintaglykoproteiinia vastaan ja T-solujen tuottama interferoni-γ. Nämä efektorit toimivat synergiassa, mutta neuronipopulaatiot reagoivat niihin eri tavoin. Virus poistuu epätodennäköisimmin aivojen neuroneista ja todennäköisimmin selkäytimen kaulan ja rintakehän alueiden motoneuroneista. Koska tartunnan saaneita neuroneja ei poisteta, viruksen RNA säilyy, ja viruksen uudelleenaktivoitumisen estämiseksi tarvitaan pitkäaikaista valvontaa. Virusspesifiset vasta-aineita erittävät solut, jotka elpyvät hermostossa infektiosta toipumisen jälkeen, ovat todennäköisesti tärkeitä pitkäaikaisen valvonnan kannalta.

**Tulos**

Toipuminen virusperäisestä enkefalomyeliitistä: immuunivälitteinen ei-sytolyyttinen viruksen poistuminen neuroneista.

**Esimerkki 1.636**

Diagnostisen mikrobiologian kehittyneet tekniikat ovat edistyneet hämmästyttävästi kahden viime vuosikymmenen aikana, mikä johtuu suurelta osin mikrobiologian molekyylien teknologisesta vallankumouksesta [ 1, 2 ] . Erityisesti nopeat molekulaariset menetelmät nukleiinihappojen monistamiseksi ja karakterisoimiseksi yhdistettynä automatisointiin ja käyttäjäystävällisiin ohjelmistoihin ovat merkittävästi laajentaneet nykyaikaisten kliinisen mikrobiologian laboratorioiden diagnostisia mahdollisuuksia. Molekyylimenetelmiä, kuten nukleiinihappojen monistustestejä (NAAT), kehitetään ja otetaan käyttöön kliinisissä laboratorioissa nopeasti. Kliinisen mikrobiologian laboratorion kaikki osa-alueet, kuten bakteriologia, mykologia, mykobakteriologia, parasitologia ja virologia, ovat hyötyneet näistä kehittyneistä tekniikoista. Näiden molekyylitekniikoiden nopean kehityksen ja mukauttamisen vuoksi näiden molekyylimenetelmien tuottamien tulosten tulkinta ja merkitys on jäänyt jonkin verran jälkeen. Tämän luvun tarkoituksena on tarkastella ja keskustella näiden kehittyneiden molekyylitekniikoiden tuottamien tulosten tulkinnasta ja merkityksestä. Lisäksi tässä luvussa käsitellään NAAT-menetelmiin liittyviä "myyttejä", sillä nämä myytit voivat vaikuttaa merkittävästi näiden tulosten tulkintaan ja merkityksellisyyteen.

**Tulos**

Kehittyneen tekniikan tulosten tulkinta ja merkitys

**Esimerkki 1.637**

Afrikkalaisten orjakauppa Amerikkaan 1500- ja 1800-luvuilla aiheutti kahden niveljalkaisten välityksellä leviävän viruksen (arboviruksen), keltakuumeviruksen ja dengueviruksen, ensimmäisen kirjatun esiintymisen Uudessa maailmassa. Monet muutkin arbovirukset ovat sittemmin syntyneet sylvattipohjaisista reservoireistaan ja levinneet maailmanlaajuisesti sellaisten tekijöiden vuoksi, joihin kuuluvat muun muassa ihmisen käyttäytyminen, kaupalliset kuljetukset ja maanpuhdistus. Tässä esitellään joitakin näiden hyvin erilaisten arbovirusten ominaispiirteitä, mukaan lukien niiden kehittämät erilaiset elinkaaret ja mekanismit, joilla ne ovat sopeutuneet elinympäristön ja isäntien saatavuuden muutoksiin. Mainitsemme viimeaikaisia esimerkkejä virusten syntymisestä, jotka osoittavat, miten arbovirukset ovat hyödyntäneet nykyaikaisen ihmisen elämäntavan seurauksia. Käyttämällä näitä viruksia koskevaa nykyistä tietämystämme pyrimme myös osoittamaan joitakin rajoituksia, joita on kohdattu kehitettäessä torjuntastrategioita, joilla vähennetään tulevaisuudessa ilmenevien arbovirustautien vaikutuksia. Lopuksi esitämme suosituksia, joita suoraan Maailman terveysjärjestölle raportoiva kansainvälinen asiantuntijapaneeli laatii ja joiden tarkoituksena on antaa kansainvälisesti hyväksyttävät suuntaviivat uusien arbovirustautien torjuntastrategioiden parantamiseksi. Näissä tavoitteissa onnistumisen pitäisi lievittää kärsimystä ja kustannuksia, joita on aiheutunut viime vuosikymmeninä, kun arbovirukset ovat ilmaantuneet sylväsympäristöstään.

**Tulos**

Arbovirusten syntyyn vaikuttavat tekijät; niiden torjuntastrategiat, -haasteet ja -rajoitukset.

**Esimerkki 1.638**

Ramsay Huntin oireyhtymälle (RHS) on ominaista varicella zoster -viruksen (VZV) aiheuttama infektio kasvohermon ganglion geniculaarisessa gangliossa. Siinä esiintyy tyypillisesti ipsilateraalinen kasvohalvaus ja rakkuloita ulkoisessa kuulokanavassa [1] . RHS:n epätyypillisten kliinisten ilmenemismuotojen tunnistaminen on kliinisesti tärkeää lääkäreille, vaikka niitä ei raportoida usein. Esimerkiksi RHS:ää, jossa ei esiinny rakkuloita, kutsutaan nimellä zoster sine herpete [2] , ja sitä on vaikea erottaa Bellin halvauksesta. Vaikka vestibulokokleaarihermo on usein osallisena RHS:n aikana, kirjallisuudessa on harvoin kuvattu useiden alempien aivohermojen osallisuutta [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] . Lisäksi RHS:ään liittyvä VZV:n aiheuttama kurkunpäätulehdus ei ole hyvin tunnistettu kliininen kokonaisuus. Tässä raportoimme Ramsay Huntin oireyhtymän tapauksen, jossa zosterin aiheuttama nielurisatulehdus koski useita alempia kallohermoja. 66-vuotias nainen, jolla oli aiemmin ollut verenpainetauti, joutui sairaalahoitoon etenevän huimauksen, oikeanpuoleisen kasvojen heikkouden ja nielemisvaikeuksien vuoksi. Potilas oli tavanomaisessa terveydentilassaan, kunnes 6 päivää ennen sairaalaan tuloa kehittyi kurkkukipu ja odynofagia, joihin liittyi subjektiivista kuumetta ja anoreksiaa. Kaksi päivää ennen sisäänpääsyä potilas ilmoitti huimauksesta, oikeanpuoleisesta kasvojen heikkoudesta, johon liittyi oikeaan korvaan säteilevää kipua, ja nielemisvaikeuksista. Potilas kiisti päänsäryn, valonarkuuden, niskan jäykkyyden, pahoinvoinnin tai oksentelun. Sisäänottoaamuna potilaalle ilmaantui oikeanpuoleinen tinnitus, epävakaa kävely ja kyvyttömyys sulkea oikea silmä. Fyysisessä tutkimuksessa potilas näytti olevan lievässä ahdistuneessa tilassa. Lämpötila oli 101,8 8F, verenpaine 176/93 mmHg, pulssi 102 lyöntiä minuutissa, hengitys 20 hengitystä minuutissa ja happisaturaatio 97 % huoneilmassa. Sydänäänet olivat säännölliset ilman sivuääniä, ja keuhkot olivat puhtaat auskultaatiossa. Otologisessa tutkimuksessa oikean korvan ulommassa korvakäytävässä havaittiin muutama rakkula ja normaali tärykalvo. Neurologisessa tutkimuksessa todettiin perifeerisen kasvohermon halvaus (VII), johon osallistuivat myös vasen vestibulokokleaarihermo (VIII), glossofaryngeaalihermo (IX) ja vagushermo (X) ( taulukko 1) . Selkäydinhermon lisähermo (XI) ja kitalaki (XII) olivat ehjät. Joustava laryngoskooppitutkimus paljasti eryteemaa ja eroosiovaurioita epiglottiksen ja arytenoidin oikealla puolella. Pehmeä kitalaki oli epäsymmetrinen. Eroosiomuutoksista ei otettu koepalaa. Pään ja ohimoluun kontrastiton tietokonetomografia ei paljastanut poikkeavuuksia. Epäiltiin Ramsay Huntin oireyhtymää, johon liittyy varicella zoster -viruksen aiheuttama kurkunpäätulehdus, ja potilaalle aloitettiin asikloviiri- ja steroidihoito. Yhdistelmähoidon päätyttyä 7 päivän aikana potilaan neurologiset oireet paranivat kasvohermon halvausta lukuun ottamatta. Parantuneet eroosiot IDCases 2 (2015) 47-48 A B S T R A C T Ramsay Huntin oireyhtymälle on ominaista varicella zoster -virusinfektio, joka vaikuttaa kasvohermon geniculaariseen ganglioon. Se ilmenee tyypillisesti rakkuloina ulkoisessa kuulokanavassa, joihin liittyy korvakipua ja perifeerisen kasvohermon halvaantumista. Vaikka vestibulokokleaarihermo on usein osallisena Ramsay Huntin oireyhtymässä, kirjallisuudessa on harvoin kuvattu useiden alempien aivohermojen osallisuutta. Lisäksi varicella zoster -viruksen aiheuttama kurkunpäätulehdus on diagnostinen haaste, koska se on lääkäreille tuntematon. Raportoimme Ramsay Huntin oireyhtymän tapauksesta, jossa kurkunpäätulehdus koski useita alempia kallohermoja.

**Tulos**

Ramsay Huntin oireyhtymä ja zoster-laryngiitti, johon liittyy useita aivohermoja - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.639**

Bernard, S., Bottreau, E., Aynaud, J.M., Have, P. ja Szymansky, J., 1989. Luonnollinen infektio sian hengitystiekoronaviruksella indusoi suojaavan laktogeenisen immuniteetin tarttuvaa gastroenteriittiä vastaan. Vet. Microbiol., 21: 1-8. Tavoitteenamme oli arvioida 57 vastasyntyneen porsaan passiivisen suojan tasoa tarttuvaa suolistotulehdusta (TGE) vastaan seitsemältä seropositiiviselta emakolta, jotka olivat aiemmin saaneet luonnollisen tartunnan sian hengitystiekoronaviruksesta (PRCV). Haasteelle altistumisen jälkeen havaittiin 44 prosentin kuolleisuus seitsemän PRCV-tartunnan saaneen emakon pentueissa, 40 prosentin kuolleisuus neljän heikennetyllä Nouzilly-kannalla suullisesti immunisoidun emakon pentueissa ja 91 prosentin kuolleisuus seitsemän seronegatiivisen herkän emakon pentueissa. Kahdella sopivalla monoklonaalisella vasta-aineella tehdyllä estävällä ELISA-testillä eroteltiin PRCV-tartunnan saaneiden emakoiden serologiset vasteet TGEV-immunisoitujen emakoiden serologisista vasteista. Tulokset viittaavat siihen, että emakon luonnollinen PRCV-infektio voi aiheuttaa jonkinasteisen suojaavan laktogeenisen immuniteetin TGE:tä vastaan.

**Tulos**

Luonnollinen infektio sian hengitysteiden koronaviruksen kanssa saa aikaan suojaavan laktogeenisen immuniteetin tarttuvaa gastroenteriittiä vastaan.

**Esimerkki 1.640**

Klassisten MHC-I 13 -molekyylien esittämät virusperäiset sytotoksiset T-lymfosyyttien (CTL) epitooppipeptidit edellyttävät TCR-tunnistusta varten peptidi-MHC-I-β2m (pMHC-I) -trimolekyylikompleksin 14 muodostamista, joka on kriittinen aktivointilenkki virusperäisen T-soluimmuniteetin käynnistämiseksi. 15 Ursidae-heimoon kuuluu viisi sukua ja kahdeksan lajia; tämän suvun T-soluimmunologiaa, erityisesti rakenneimmunologiaa, ei kuitenkaan ole tutkittu riittävästi. 16 Ursidae-heimon T-soluimmunologiaa ei ole tutkittu riittävästi. Tässä tutkimuksessa ratkaistiin ensimmäistä kertaa keskeisen trimolekulaarisen 17 kompleksin pMHC-1 (eli pAime-128) rakenne, joka sitoo koiran penikkatautiviruksen peptidiä, 18 käyttäen jättipandaa Ursidae-heimon edustavana lajina. Jättiläispandan pMHC-I-kompleksin rakenteelliset 19 ominaisuudet, mukaan lukien 20 peptidiä sitovan uran (PBG) ainutlaatuiset taskut, analysoitiin yksityiskohtaisesti. Pandan pMHC-I:n vertaaminen muihin 21 karhujen sukuun kuuluviin lajeihin ja vertailun laajentaminen muihin nisäkkäisiin toi esiin erityispiirteitä. 22 Spriggs H, Dear PH, Briggs AW. 2008. Mitokondriogenomit paljastavat sukupuuttoon kuolleiden ja sukupuuttoon kuolleiden karhujen 469 räjähdysmäisen säteilyn lähellä mioseenin ja plioseenin rajaa. Bmc Evolutionary Biology 470 8:220-220. 471 22. et al. 2009. Jättiläispandan 476 genomin sekvenssi ja de novo -kokoelma. 476 Jättiläispandan genomi. Nature 463:311. 477 Pan HJ, Wan QH, Fang SG. 2008. Suuren histokompatibiliteettikompleksin 478 luokan I geenien molekulaarinen karakterisointi jättiläispandalta (Ailuropoda melanoleuca). Immunogenetics

**Tulos**

Jättiläispandan MHC-luokan I kompleksin kristallirakenne: ensimmäiset näkemykset karhun perheen viruksen 1 peptidien esitystapaan 2

**Esimerkki 1.641**

Vastasyntyneen vasikan ruoansulatuskanava on syntyessään steriili, mutta 3 päivän iässä koliformiset bakteerit, laktobasillit ja bifidobakteerit ovat ulosteen vallitseva kasvisto. Vieroitusta edeltävänä aikana vasikat ovat alttiita ripulille, joka voi johtaa korkeaan sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Ripuli on yhdistetty hyödyllisen mikrobiston vähenemiseen ja koliformisten bakteerien määrän lisääntymiseen ulosteessa. Prebioottisten ravintolisien uskotaan vähentävän ripulia ja vaikuttavan myönteisesti joihinkin immuunijärjestelmän parametreihin. Vasikoilla näillä lisäravinteilla on ollut lupaavia vaikutuksia suoliston mikrobipopulaatioihin, mutta immuniteettiin kohdistuvista vaikutuksista on vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen päätavoitteet olivat arvioida maitohappobakteerien käymistuotteita sisältävän prebioottisen lisäravinteen vaikutuksia limakalvojen immuunijärjestelmään mittaamalla ulosteen ja syljen IgA:ta sekä arvioida vasikoiden terveyttä ja kasvua. Tässä kokeessa 40 holstein-vasikkaa satunnaistettiin saamaan maidonkorviketta, jossa oli prebioottilisä (20 g/vrk Prebio Support™; Meiji Feed Co., Ltd. Tokio, Japani), tai samaa maidonkorviketta ilman prebioottilisää (kontrolli). Käsittely ei vaikuttanut ulosteen ja syljen IgA:han, vasikoiden terveyteen, plasman IgG:hen eikä lymfosyyttien määrään. Laktobasillien määrä ulosteessa oli suurempi (P = 0,05) ja bifidobakteerien määrä yleensä suurempi (P = 0,07) vasikoilla, joille syötettiin prebioottia. Prebioottilisä lisäsi vasikoiden hyödyllisiä bakteereja, mutta ei vähentänyt ripulin yleistä esiintyvyyttä tässä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa kaikki vasikat kärsivät kryptosporidioosista, ja joitakin niistä hoidettiin antibiooteilla, joten on mahdollista, että tämä rajoitti prebioottivalmisteen vaikutuksia. Ulosteen IgA näytti olevan hyvä limakalvojen immuniteetin mittari, ja tarvitaan lisää tutkimuksia menetelmien kehittämiseksi tämäntyyppisen immuniteetin mittaamiseksi vasikoilla.

**Tulos**

Prebioottisen lisäravinteen (Prebio Support) vaikutukset ulosteen ja syljen IgA:han vastasyntyneillä lypsävasikoilla.

**Esimerkki 1.642**

Antureita ja bioantureita on käytetty yhä enemmän kliinisissä analyyseissä, koska ne ovat pienikokoisia ja siirrettäviä ja mahdollistavat diagnoosilaitteiden rakentamisen hoitopaikkatestejä varten. Tässä asiakirjassa esitetään ajantasainen yleiskatsaus ja vertailu kliinisissä analyyseissä viime aikoina käytettyjen antureiden ja biosensoreiden analyyttisestä suorituskyvystä. Mukana ovat syöpä- ja sydänbiomarkkerit, hormonit, biomolekyylit, välittäjäaineet, bakteerit, virukset ja syöpäsolut sekä niihin liittyvät merkittävät edistysaskeleet vuodesta 2011 lähtien. Lisäksi käsitellään joitakin menetelmiä, joilla voidaan parantaa antureiden ja biosensoreiden analyyttistä suorituskykyä niiden ansiolukujen avulla.

**Tulos**

Kriittinen katsaus antureiden ja biosensoreiden soveltamiseen kliiniseen analyysiin.

**Esimerkki 1.643**

Calicivirukset ovat tärkeitä ihmisten ja eläinten taudinaiheuttajia. Koirista on äskettäin löydetty uusia kalikiviruksia, mikä herättää kysymyksiä niiden patogeenisestä merkityksestä ja huolta niiden zoonoottisesta potentiaalista. Seulomalla nuorten tai nuorten koirien ulostenäytteitä RT-PCR-määrityksillä sapoviruksia (SaV) löydettiin 7/320 (2,2 %) näytteestä akuuttia gastroenteriittiä sairastavista eläimistä, kun taas terveistä eläimistä niitä ei havaittu (0/119). Genomin 3′-päässä olevan lähes 3 kb:n suuruisen osan, joka käsittää RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp), kapsidialueen (ORF1) ja ORF2:n, sekvenssi määritettiin kolmesta kannasta. Koirien SaV:n geneettinen erityispiirre oli ORF1:n ja ORF2:n välinen 4 nukleotidin (nt) mittainen väli. Kaksi kantaa (Bari/4076/07/ITA ja Bari/253/07/ITA) oli RdRp- ja kapsidialueiden osalta hyvin läheistä sukua kannalle AN210D/09/USA (90,4-93,9 % nt), kun taas kannalla Bari/5020/07/ITA oli vain 71,0-72,0 % nt:n identiteetti tämän koiraeläinten SaV-ryhmän kanssa ja 76,0 % kannan AN196/09/USA kanssa. Kaiken kaikkiaan nämä havainnot osoittavat, että Italiassa havaitut koirien SaV:t saattavat edustaa eri kapsidityyppejä, vaikka kaikki tällä hetkellä tunnetut SaV:t jakautuvat ehdotettuun uuteen genoryhmään, jonka alustava nimi on GXIII.

**Tulos**

Sapovirusten havaitseminen ja molekyylitason määrittäminen koirilla

**Esimerkki 1.644**

Kausittaiset influenssatartuntojen puhkeamiset aiheuttavat maailmanlaajuisesti hengitystiesairauksia tai jopa kuoleman kaikissa ikäryhmissä. Kun influenssaepidemian puhkeamista edeltävät varhaisvaroitussignaalit otetaan huomioon, oikea-aikaiset toimenpiteet, kuten rokotukset ja eristäminen, vähentävät sairastuvuutta tehokkaasti. Influenssaepidemian reaaliaikainen ennustaminen on kuitenkin yleensä vaikeaa, koska se on monimutkainen ja kietoo yhteen sekä biologisia että sosiaalisia järjestelmiä. Dynaaminen verkostomarkkeri/biomarkkeri (DNM/DNB) -menetelmämme avaa uuden tavan tunnistaa käännekohta ennen katastrofaalista siirtymistä influenssapandemiaksi tutkimalla runsaasti dynaamista ja moniulotteista tietoa. Varhaisvaroitussignaalien havaitsemiseksi ennen influenssaepidemian puhkeamista DNM-menetelmää soveltamalla poimittiin ja koottiin Tokion ja Hokkaidon (Japani) julkisista rekistereistä historialliset tiedot influenssatartunnan aiheuttamista sairaalahoitokäynneistä vuosien 2009 ja 2016 välillä. DNM-menetelmällä saatiin sairaalahoitotietoihin perustuva varhaisvaroitussignaali, jossa oli keskimäärin neljän viikon etumatka ennen jokaista influenssan kausipurkausta, mikä antoi mahdollisuuden soveltaa ennakoivia strategioita influenssan puhkeamisen estämiseksi tai viivästyttämiseksi. Lisäksi tutkimus sairaalahoidon dynaamisista muutoksista paikallisissa alueverkostoissa paljastaa influenssan leviämisen dynamiikan tai maiseman verkostotasolla. kaupunkiverkosto, kriittinen siirtymä, dynaaminen verkostobiomarkkeri (DNB), dynaaminen verkostomarkkeri (DNM), varhaisvaroitussignaali, influenssan puhkeaminen.

**Tulos**

Influenssan puhkeamisen varhaisvaroitussignaalien havaitseminen dynaamisen verkostomerkin perusteella.

**Esimerkki 1.645**

Euraasian saukko (Lutra lutra Linnaeus, 1758), petoeläin, joka kuuluu lihansyöjien lahkoon, Mustelidae-sukuun, on kehittynyt uimaan ja etsimään ravintoa vedessä, ja se on tärkeä osa biologista monimuotoisuutta. Saukkoja esiintyy laajalti Portugalissa, ja niiden ulosteita on käytetty laajalti ekologisissa tutkimuksissa, mutta pätevää tietoa niiden mikrobistosta on kuitenkin vähän. Tämä työ on ensimmäinen lähestymistapa saukon ulosteen mikroflooran luonnehtimiseen näytteistä, jotka kerättiin talvella 2006 Sado-joen vesistöalueen (Portugali) jokiosuuksilta. Kahdeksan 8 kilometrin pituista näytteenottopaikkaa valittiin, ja jokaisella näytteenottopaikalla käytiin kuudesta kahdeksaan näytteenottopaikkaa. Yhteensä analysoitiin 31 ulostetta. Tutkittu mikrofloora sisälsi aerobisia bakteereja, itiöitä muodostavia anaerobisia bakteereja ja viruksia (koronavirus, parvovirus, adenovirus, parainfluenssavirus). Bakteeri-isolaatit tunnistettiin morfologian ja aineenvaihduntatapojen perusteella, ja virukset osoitettiin polymeraasiketjureaktion avulla. Tulokset osoittivat, että L. lutran ulostemikrofloora on bakteerien suhteen hyvin monimuotoinen. Yhteensä 88 gramnegatiivista (23 sukua) ja 44 grampositiivista isolaattia (kymmenen sukua) tunnistettiin. Neljän isolaatin tunnistaminen ei ollut yksiselitteistä, ja niiden tunnistaminen suoritettiin 16S-ribosomaalisen ribonukleiinihapon sekvensoinnilla, mikä vahvistaa, että biokemiallisia testejä on optimoitava eläinisolaattien osalta. Yksikään skateista ei ollut positiivinen viruksen havaitsemisessa. Saukon ulosteen mikroflooran ja mahdollisten taudinaiheuttajien tunnistaminen on tärkeä ensimmäinen askel kohti niiden merkityksen ymmärtämistä ja seurantaa saukkopopulaation terveydelle.

**Tulos**

Ensimmäinen arviointi saukon (Lutra lutra Linnaeus, 1758) ulosteen mikrobien monimuotoisuudesta Portugalissa.

**Esimerkki 1.646**

4 viikon ikäiset C57Bl/6-hiiret. MHV-A59 aiheuttaa akuuttia aivokalvontulehdusta, enkefaliittia, hepatiittia ja kroonista demyelinaatiota, kun taas läheisesti sukua oleva kanta, MHV-2, aiheuttaa vain akuuttia aivokalvontulehdusta ja hepatiittia. Olemme aiemmin raportoineet, että MHV:n piikkiglykoproteiinigeeni sisältää demyelinaation ja hepatiitin determinantteja. Tutkiaksemme tarkemmin demyelinaation ja hepatiitin determinanttien paikkaa S-geenissä sekvensoimme useiden ei-emyelinaatiota aiheuttavien rekombinanttivirusten S-geenin. Havaitsimme, että kolmella enkefaliittipositiivisella, demyelinaationegatiivisella ja hepatiitinegatiivisella rekombinantti-viruksella on MHV-A59:stä peräisin oleva S-geeni, joka sisältää kolme identtistä pistemutaatiota (I375M, L652I ja T1087N). Yksi tai useampi näiden mutaatioiden kohdista MHV-A59:n genomissa vaikuttaa todennäköisesti demyelinaatioon ja hepatiittiin. Journal of NeuroVirology (2001) 7, 432-436.

**Tulos**

Rekombinanttien MHV-2/A59-koronavirusten S-geenin sekvenssianalyysi paljastaa kolme mutaatioehdokasta, jotka liittyvät demyelinaatioon ja hepatiittiin.

**Esimerkki 1.647**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) on laajalle levinnyt siipikarjan tauti, jolla on valtava taloudellinen vaikutus siipikarjateollisuuteen. Uusien IBV-genotyyppien jatkuva ilmaantuminen ja ristikkäissuojan puute eri IBV-genotyyppien välillä ovat olleet merkittävä haaste. Vaikka elävät heikennetyt IB-rokotteet aiheuttavat huomattavan voimakkaan immuunivasteen, niiden käyttöön liittyy suuri riski virulenssin palautumisesta, emon vasta-aineiden neutraloitumisesta sekä rekombinaatio- ja mutaatiotapahtumista. Toisaalta inaktivoidut rokotteet saavat aikaan heikomman immuunivasteen, ja ne saattavat vaatia moninkertaista annostelua ja/tai adjuvanttien käyttöä, mikä todennäköisesti aiheuttaa turvallisuusriskejä ja lisää taloudellista rasitusta. Tämän vuoksi vaihtoehtoisia IB-rokotteita etsitään laajalti. Viimeaikaiset edistysaskeleet rekombinantti-DNA-teknologiassa ovat johtaneet kokeellisiin IB-rokotteisiin, jotka lupaavat vasta-aine- ja T-soluvasteiden olevan verrattavissa eläviin heikennettyihin rokotteisiin. Rekombinantti-DNA-rokotteita on myös parannettu siten, että ne voivat kohdistua useisiin serotyyppeihin, ja niiden tehoa on parannettu käyttämällä levitysvektoreita, nanoadjuvantteja ja in ovo -rokotuksia. Vaikka useimpia rekombinanttisia IB-DNA-rokotteita ei ole vielä hyväksytty, on odotettavissa, että tämäntyyppiset rokotteet voivat olla tulevaisuuden rokotteita, jotka antavat ristikkäissuojan useita IBV-serotyyppejä vastaan.

**Tulos**

Edistyminen ja haasteet rokotteiden kehittämisessä lintujen tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta vastaan

**Esimerkki 1.648**

Elävää heikennettyä Edmonston-Zagreb (EZ) -kannan (MV) rekombinantti tuhkarokkorokotevirusta arvioitiin virusvektorina, jolla voidaan ilmentää hengitystie-synkyyti-viruksen (RSV F) fuusioproteiinin ektodomeeneja tai Epstein-Barr-viruksen glykoproteiini 350:tä (EBV:n gp350), jotka ovat rokotekandidaatteja RSV:n ja EBV:n ennaltaehkäisyyn. Glykoproteiinigeeni lisättiin tuhkarokkoviruksen genomin 1. tai 3. kohtaan, ja rekombinantti-virukset tuotettiin. Vieraan geenin lisääminen 3 rd-asemaan vaikutti minimaalisesti viruksen replikaatioon in vitro. RSV F- tai EBV gp350 -proteiini erittyi infektoiduista soluista. Puuvilla-rotilla EZ-RSV F ja EZ-EBV gp350 indusoivat MV- ja insertti-spesifisiä vasta-aineita. Lisäksi molemmat rokotteet indusoivat myös insertti-spesifisen interferonigammaa (IFN-) erittävän T-soluvasteen. EZ-RSV F suojasi puuvillarottia RSV A2 -haastoinfektion keuhkoissa tapahtuvalta replikaatiolta. Vaikka sekä EZ-RSV F että EZ-EBV gp350 indusoivat MV-spesifisiä neutraloivia vasta-aineita, rhesusmakakeilla havaittiin vain RSV F-spesifinen vasta-ainevaste. Näin ollen tuhkarokkorokoteviruksen antamien vieraiden antigeenien immunogeenisuus riippuu insertin luonteesta ja rokotteen arvioinnissa käytetyistä eläinmalleista.

**Tulos**

Tuhkarokkorokoteviruksen arviointi vektorina hengitystieoireyhtymäviruksen fuusioproteiinin tai Epstein-Barr-viruksen glykoproteiinin gp350 levittämiseen.

**Esimerkki 1.649**

Kaikki tunnetut positiivisen aistimuksen omaavat yksisäikeiset RNA-virukset aiheuttavat isäntäsolun solukalvojen uudelleenjärjestelyjä viruksen genomin replikaation ja transkription helpottamiseksi. Nidovirales-järjestön jäsenet eivät ole poikkeus, vaan ne indusoivat monimutkaisia kaksoiskalvovesikkelien ja kierteisten kalvojen alueita, jotka ovat ratkaisevia viruksen jälkeläisten tuottamisen kannalta. Vaikka näitä rakenteita on tutkittu hyvin joidenkin tämän järjestyksen jäsenten osalta, näiden uudelleen järjestettyjen kalvojen biogeneesistä on vielä paljon epäselvyyttä. Tässä käsitellään sitä, mitä näistä rakenteista ja niiden muodostumisesta tiedetään, verrataan joitakin prosessin taustalla olevia virusproteiineja eri nidovirusten järjestyksessä ja tarkastellaan mahdollisia reittejä, joiden kautta kalvojen uudelleenjärjestäytyminen voi tapahtua.

**Tulos**

DNACB BITS Membraanin uudelleenjärjestelyjen purkaminen Nidoviralesissa

**Esimerkki 1.650**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronavirus (MERS-CoV), joka tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 2012, on luokiteltu uudeksi C-luokan ensisijaiseksi taudinaiheuttajaksi. MERS-CoV-infektion korkeaa kuolleisuutta lisää mahdollinen tarttuvuus ihmisestä toiseen, mutta MERS-rokotteita ei ole saatavilla ihmisten käyttöön. Tässä katsauksessa selitetään MERS-CoV-infektion aiheuttamat immuunivasteet, kuvataan MERS-rokotteen kriteerit ja esitellään saatavilla olevat pieneläinmallit MERS-rokotteiden tehokkuuden arvioimiseksi. Rokotekehityksen nykyiset edistysaskeleet tiivistetään ja keskitytään kunkin rokoteluokan erityissovelluksiin ja rajoituksiin. Kaiken kaikkiaan tämä katsaus tarjoaa arvokkaita suuntaviivoja tehokkaan ja turvallisen MERS-rokotteen kehittämiseksi.

**Tulos**

Rokotteet MERS-CoV:n uhan torjumiseksi

**Esimerkki 1.651**

Erittäin patogeenisen SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) ilmaantuminen on herättänyt uudelleen kiinnostuksen koronavirusten biologiaan ja patogeneesiin. Koronavirusten patogeneesissä nouseva teema on, että tiettyjen viruksen geenien ja isännän immuunijärjestelmän, erityisesti synnynnäisen immuunijärjestelmän, välinen vuorovaikutus on keskeinen tekijä virulenssin ja taudin seurausten säätelyssä. Käyttämällä SARS-CoV:tä mallina tarkastelemme nykyistä tietämystä koronavirusinfektion ja isännän synnynnäisen immuunijärjestelmän välisestä vuorovaikutuksesta in vivo ja keskustelemme sitten mekanismeista, joilla tietyt geenituotteet vastustavat isännän synnynnäistä immuunivastetta soluviljelymalleissa. Tietomme viittaavat siihen, että SARS-CoV käyttää erityisiä strategioita väistääkseen ja vastustaakseen interferonireitin aistivia ja signaloivia haaroja. Teemme yhteenvedon yksilöimällä tulevia näkökohtia, jotka edistävät huomattavasti ymmärrystämme koronaviruksen patogeneesiä ja virulenssia ohjaavista molekyylimekanismeista sekä vakavien sairauksien kehittymisestä ihmisillä ja eläimillä.

**Tulos**

SARS-KORONAVIRUS JA SYNNYNNÄINEN IMMUNITEETTI

**Esimerkki 1.652**

Virusinfektion aikana syntyvä sytokiinimyrsky ennustaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta, mutta sen solulähteet ovat edelleen määrittelemättä. Käyttämällä geneettisiä ja kemiallisia välineitä S1P 1 -reseptorin toimintojen tutkimiseen selvitämme tässä yhteydessä solu- ja signalointimekanismeja, jotka ovat tärkeitä sytokiinimyrskyn käynnistymisessä. S1P 1 -reseptori ilmentyy endoteelisoluissa ja lymfosyyteissä keuhkokudoksessa, mutta S1P 1 -agonismi estää sytokiinien ja synnynnäisten immuunisolujen rekrytoinnin villityyppisissä ja lymfosyyttipuutteisissa hiirissä, mikä osoittaa endoteelisolut keskeisiksi sytokiinimyrskyn säätelijöiksi. Lisäksi tietomme osoittavat, että immuunisolujen infiltraatio ja sytokiinituotanto ovat erillisiä tapahtumia, joita endoteelisolut molemmat ohjaavat. Lisäksi osoitamme, että varhaisten synnynnäisten immuunivasteiden tukahduttaminen S1P 1 -signaalin välityksellä vähentää kuolleisuutta ihmisen patogeenisen influenssaviruskannan aiheuttaman infektion aikana. Endoteelin modulointi spesifisellä agonistilla viittaa siihen, että sairaudet, joissa sytokiinimyrskyn voimistuminen on merkittävä patologinen osatekijä, voisivat olla kemiallisesti käsiteltävissä.

**Tulos**

Endoteelisolut ovat keskeisiä sytokiinien vahvistumisen orkestroijia influenssavirusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.653**

Neutraloivat vasta-aineet ovat kriittinen tekijä virustartunnoilta suojautumisessa tai niistä toipumisessa. Koska monille tärkeille ihmisen viruspatogeeneille ei ole saatavilla rokotteita tai viruslääkkeitä, viruksia neutraloimaan kykenevien uusien ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden (hmAb) tunnistaminen ja karakterisointi tarjoaa mahdollisuuden tehokkaisiin hoitomuotoihin ennen ja/tai jälkeen altistumisen. Tällaiset hmAb:t voivat myös auttaa ymmärtämään viruksen tunkeutumisprosessia, viruksen neutraloinnin mekanismeja ja mahdollisesti kehittämään erityisiä tunkeutumisen estäjiä, rokotteita ja tutkimusvälineitä. Suurin osa viime aikoina kehitetyistä viruslääkkeistä on peräisin vasta-aineiden faaginäyttötekniikoista, joissa on käytetty sekä naiiveja että immuunikirjastoja. Monet näistä aineista ovat myös kuorellisia viruksia, joilla on tärkeitä neutraloivia determinantteja kalvoankkuroiduissa kuoriglykoproteiineissaan, ja näiden virusten glykoproteiinien rekombinanttien, liukoisten versioiden käyttö on usein ratkaisevan tärkeää viruslääkkeiden eristämisessä ja kehittämisessä. Tässä luvussa esitellään yksityiskohtaisesti useita menetelmiä, joita on menestyksekkäästi käytetty useiden viruksen kuoriglykoproteiinien liukoisten ja erittyneiden versioiden tuottamiseen, puhdistamiseen ja luonnehtimiseen, ja joita on menestyksekkäästi käytetty antigeeneinä ihmisen fageilla kuvattujen monoklonaalisten vasta-aineiden vangitsemiseksi ja eristämiseksi.

**Tulos**

Rekombinanttisten virusglykoproteiinien valmistaminen uudenlaisten ja terapeuttisten vasta-aineiden löytämistä varten

**Esimerkki 1.654**

Tämän kokeen tavoitteena oli arvioida antibioottisten kasvunedistäjien (AGP) vaihtoehtojen, kahden ryhmäkoon ja niiden vuorovaikutuksen vaikutuksia kasvatussikojen suorituskykyyn ja toimia mallina tulevia AGP-vaihtoehtotutkimuksia varten. Kaupallisessa navetassa suoritettiin 41 päivän koe; 1 300 porsaita, jotka vieroitettiin 21 päivän iässä (vieroitettiin 2 tai 4 päivää ennen koetta; 6,14 ± 0,18 kg painoa; PIC 1050 emakkoa ja useita isälinjoja), erotettiin isän, sukupuolen ja vieroituspäivän mukaan ja jaettiin sitten kahdeksaan käsittelyyn: neljä ruokintakäsittelyä, joista kutakin arvioitiin kahdessa ryhmäkoossa. Neljä ruokintakäsittelyä olivat: negatiivinen kontrolli (NC), positiivinen kontrolli (PC; NC + antibiootit rehussa), sinkkioksidi ja ruokinnan happamuudensäätöaine (fumaari-, sitruuna-, maito- ja fosforihapon seos) (ZA; NC + ZnO + happo) ja Bacillus-pohjainen suorasyöttöinen mikrobilääke (DFM) ja resistentti perunatärkkelys (RS) (DR; NC + DFM + RS). Ryhmäkoot olivat 31 tai 11 sikaa/karsinaa; lattiapinta-alaa muutettiin siten, että pinta-ala/sika oli sama ryhmäkokojen välillä (0,42 m 2 /sika). Karsinoita oli 7 karsinaa/ruokinta, joissa oli 11 sikaa/karsina, ja 8 karsinaa/ruokinta, joissa oli 31 sikaa/karsina. Tiedot analysoitiin satunnaistettuna täydellisenä lohkosuunnitelmana, jossa karsina oli koeyksikkö. Terveydentilan kuvaamiseksi käytettiin suunesteiden, seerumin ja kudosnäytteiden diagnostista arviointia. Siat kokivat luonnollisia haasteita, joita olivat akuutti ripuli ja verenmyrkytys viikolla 1 ja sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) viikoilla 4-6. Siat saivat luonnollisia haasteita, kuten akuutin ripulin ja verenmyrkytyksen. Ruokavalion ja ryhmäkoon välillä oli merkittävä vuorovaikutus ADG:n osalta (P = 0,012). PC lisäsi ADG:tä suurissa ja pienissä ryhmissä (P < 0,05) ja ZA lisäsi ADG:tä vain suurissa ryhmissä (P < 0,05). Pienissä ryhmissä ADG oli parempi kuin suurissa ryhmissä, kun niille syötettiin NC- tai DR-ruokavaliota (P < 0,05). Samoin PC lisäsi ADFI:tä (P < 0,05). NC:hen verrattuna ZA paransi ADFI:tä vain suurissa ryhmissä (P < 0,05; ruokavalio × ryhmäkoko: P = 0,015). PC:tä saaneiden sikojen G:F oli suurempi kuin NC:n (P < 0,05), ja pienten ryhmien G:F oli suurempi kuin suurten ryhmien (P < 0,05). ZA:lla tai DR:llä ei ollut vaikutusta G:F:ään. PC:llä ruokitut siat tarvitsivat vähemmän yksittäisiä lääkehoitoja kuin NC:llä ruokitut siat ja ZA:lla ruokitut siat olivat keskitasoa (P = 0,024). Suurista kuin pienistä ryhmistä poistettiin enemmän sikoja (P = 0,049), eikä ruokavaliolla ollut vaikutusta poistoihin (P > 0,10). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että huolellinen tutkimussuunnitelma, protokollan toteuttaminen, näytteiden keruu ja tärkeiden tietojen kirjaaminen mahdollistivat tämän sikaryhmän terveydentilan kuvaamisen ja hoidon vaikutusten määrittämisen kasvun suorituskykyyn ja sairastuvuuteen.

**Tulos**

Ryhmäkoon ja subterapeuttisten antibioottivaihtoehtojen vaikutukset kasvattamoiden sikojen kasvukykyyn ja sairastuvuuteen: malli rehun lisäaineiden arviointia varten 1

**Esimerkki 1.655**

. Suuren läpimenotehon seulonta, lisääntynyt tarkkuus ja reaaliaikaisen kvantitatiivisen PCR:n Q-PCR:n kytkeminen robottijärjestelmiin alkavat mullistaa biotekniikkaa. Q-PCR:n sovelluksia bioteknologiassa käsitellään Ž . erityisesti seuraavilla bioturvallisuuden ja geneettisen stabiilisuuden testauksen aloilla: a geeniterapiavektorien biologisen jakautumisen määrittäminen Ž . eläimissä; b lopputuotteen DNA:n jäännösmäärän kvantifiointi Ž . Ž . terapeuttisissa tuotteissa; c virus- ja bakteerinukleiinihappojen osoittaminen saastuneissa solupankeissa ja lopputuotteissa; d Ž . viruksen poistumistason määrittäminen prosessin validoinnin viruspuhdistustutkimuksissa; e retroviruksen RT-aktiivisuuden spesifinen osoittaminen rokotteissa suurella herkkyydellä; ja f siirtogeenin kopioluvun määrittäminen geneettisen stabiilisuuden valvomiseksi tuotannon aikana. Q-PCR-määrityksen validointiin käytetyt menetelmät, kuten ICH:n aiheessa Q2A Ž . Analyysimenetelmien validointi: Määritelmät ja terminologia, 1. kesäkuuta 1995. ᮊ

**Tulos**

Kvantitatiivisen PCR:n sovellukset bioturvallisuuden ja geneettisen stabiilisuuden arvioinnissa bioteknologiatuotteiden osalta

**Esimerkki 1.656**

Hiljattain kehitetyt rokotteet tarjoavat uuden keinon valvoa rotavirusta Saharan eteläpuolisessa Afrikassa. Rotaviruksen leviämisdynamiikan mallit ovat ratkaisevan tärkeitä sekä nykyisen tautitaakan arvioimiseksi epätäydellisen seurannan perusteella että rokotteiden interventiostrategioiden mahdollisten vaikutusten arvioimiseksi. Tutkimme rotavirusinfektiota Maradin alueella Nigerin eteläosassa käyttäen Epicentren toimittamia sairaalaseurantatietoja, jotka on kerätty kahden vuoden aikana. Lisäksi alueen kotitalouksien klusteritutkimuksen avulla voimme arvioida niiden ripulitautia sairastavien lasten osuuden, jotka ovat käyneet terveydenhuoltorakenteissa. Mallien soveltuvuus ja tulevaisuuden ennusteet ovat väistämättä sidoksissa tiettyyn malliin, joten jos taustalla olevasta epidemiologiasta on kilpailevia malleja, kokonaisvaltainen lähestymistapa voi ottaa huomioon tämän epävarmuuden. Vertailemme tuloksiamme useiden SIR-mallien (Susceptible-Infectious-Recovered) eri vaihtoehtojen välillä, jotta voimme kvantifioida mallinnusoletusten vaikutuksen arvioihimme. Mallikohtaiset parametrit estimoidaan Bayesin päättelyllä käyttäen Markovin ketjun Monte Carlo -menetelmää. Tämän jälkeen käytämme Bayesin mallin keskiarvotusta luodaksemme kokonaisestimaatteja nykyisestä dynamiikasta, mukaan luettuina arviot R 0 :sta, tartuntataakasta alueella sekä rokotusten vaikutuksesta sekä lyhyen aikavälin dynamiikkaan että rotaviruksen esiintyvyyden vähenemiseen pitkällä aikavälillä eri kattavuustasoilla. Mallien kokonaisuus ennustaa, että vakavan rotavirustartunnan nykyinen taakka on 2,6-3,7 prosenttia väestöstä vuosittain ja että kahden annoksen rokotusohjelma, jolla saavutetaan 70 prosentin kattavuus, voisi vähentää taakkaa 39-42 prosenttia.

**Tulos**

-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.657**

Mycobacterium tuberculosis -infektion lopputulos ja immunologinen vaste bacillus Calmette-Guerin (BCG) -rokotteelle vaihtelevat suuresti ihmisillä. Isännän genetiikan, ympäristön ja rokotevalmisteen suhteellisen merkityksen selvittäminen BCG:n tehon kannalta on osoittautunut vaikeaksi luonnollisissa populaatioissa. Kehitimme mallijärjestelmän, joka kuvaa immunologisten vasteiden laajuutta, joka on havaittu yksittäisissä rotuistutetuissa hiirissä, ja jota voidaan käyttää ymmärtämään isännän genetiikan osuutta rokotteen tehoon. Tässä järjestelmässä käytetään erittäin monimuotoisia sisäsiitoshiirikantoja, jotka koostuvat "Collaborative Cross" -hankkeen perustajista ja rekombinanttijälkeläisistä. Toisin kuin luonnolliset populaatiot, tämän paneelin rakenne mahdollistaa geneettisesti identtisten yksilöiden sarja-arvioinnin ja rokotusten kaltaisten toimenpiteiden genotyyppikohtaisten vaikutusten kvantifioinnin. Kun paneeliamme analysoitiin kokonaisuutena, se muistutti luonnollisia populaatioita useissa tärkeissä suhteissa: eläimillä oli monenlaista alttiutta M. tuberculosis -tartunnalle, niiden immunologiset vasteet infektioon erosivat toisistaan, eikä BCG-rokotus suojannut niitä pysyvästi. Genotyyppitasolla analysoitaessa havaitsimme kuitenkin, että nämä fenotyyppiset erot olivat periytyviä. M. tuberculosis -herkkyys vaihteli linjojen välillä äärimmäisestä herkkyydestä progressiiviseen M. tuberculosis -vapauteen. Vastaavasti vain vähemmistö genotyypeistä oli suojattu rokotuksella. BCG:n teho oli geneettisesti erotettavissa herkkyydestä M. tuberculosis -tartunnalle, ja tehon puute kokonaisanalyysissä johtui reagoimattomista linjoista, jotka vastasivat infektioon laadullisesti eri tavalla. Nämä havainnot tukevat isännän geneettisen monimuotoisuuden merkittävää roolia BCG:n tehon määrittelyssä ja tarjoavat uuden resurssin, jonka avulla voidaan rationaalisesti kehittää laajemmin tehokkaita rokotteita. Tuberkuloosi (tuberkuloosi) on edelleen kiireellinen maailmanlaajuinen terveyskriisi, ja nykyisin käytetyn tuberkuloosirokotteen, M. bovis BCG:n, teho vaihtelee suuresti. Laajemmin tehoavien rokotteiden suunnittelu riippuu BCG:n antamaa suojaa rajoittavien tekijöiden ymmärtämisestä. Vaikka näitä monimutkaisia tekijöitä on vaikea erottaa luonnollisissa populaatioissa, käytimme hiirten mallipopulaatiota ymmärtääksemme isännän geneettisen koostumuksen roolin BCG:n tehokkuudessa. Havaitsimme, että BCG:n kyky suojata hiiriä, joilla oli eri genotyypit, vaihteli huomattavasti. BCG:n teho ei riippunut eläimen luontaisesta alttiudesta, vaan korreloi sen sijaan laadullisten erojen kanssa taudinaiheuttajan immuunivasteissa. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että isännän geneettinen polymorfismi on rokotteen tehon ratkaiseva tekijä, ja ne tarjoavat mallijärjestelmän sellaisten toimenpiteiden kehittämiseksi, jotka ovat hyödyllisiä geneettisesti erilaisissa populaatioissa.

**Tulos**

Isännän genotyyppi säätelee riippumattomasti tuberkuloosille alttiutta ja rokotussuojaa

**Esimerkki 1.658**

Papaiiniperheen kysteiiniproteaasien kohdentaminen on yksi uusista strategioista useiden sairauksien kemoterapian kehittämisessä. Tässä raportoidaan ensimmäistä kertaa farmakologisesti tärkeää yhdisteryhmää edustavista 1-pyridyyli-imidatso[1,5-a]pyridiinistä peräisin olevista uusista kysteiiniproteaasin estäjistä. Johdannaiset suunniteltiin ja seulottiin alun perin in silico molekyylitukitustutkimuksilla papaiinia vastaan mahdollisen toimintatavan tutkimiseksi. Yhdisteiden ja kysteiiniproteaasin (papaiinin) välisen molekyylivuorovaikutuksen todettiin olevan hyvin samanlainen kuin vastaavalla papaiinin epoksi-inhibiittorilla (E-64c) havaitut vuorovaikutukset. Tämän jälkeen yhdisteet syntetisoitiin niiden tehokkuuden validoimiseksi märkälaboratoriokokeissa. Kun näitä yhdisteitä karakterisoitiin kineettisesti, niiden K i- ja IC 50 -arvot olivat välillä 13,75-99,30 mM ja 13,40-96,50 mM. Termodynaamiset tutkimukset viittaavat siihen, että niiden sitoutuminen papaiiniin on hydrofobisesti ja entrooppisesti ohjattua. Nämä inhibiittorit estävät myös kliinisesti tärkeiden erityyppisten grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien kasvua MIC 50 -arvojen ollessa välillä 0,6-1,4 mg/ml. Lipinskin viiden säännön perusteella ehdotamme näitä yhdisteitä myös voimakkaiksi antibakteerisiksi aihiolääkkeiksi. Tehokkaimmaksi antibakteeriseksi yhdisteeksi havaittiin 1-(2-pyridyyli)-3-(2-hydroksifenyyli)imidatso[1,5-a]pyridiini (3a).

**Tulos**

1-substituoitujen pyridylimidatso[1,5-a]pyridiinijohdannaisten suunnittelu, synteesi, arviointi ja termodynamiikka kysteiiniproteaasin estäjinä

**Esimerkki 1.659**

Käyttämällä perifeerisen veren näytteitä 221:ltä vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS) sairastuneelta, 34:ltä Mycoplasma pneumoniae -infektioon sairastuneelta ja 44:ltä terveeltä aikuiselta mitattiin luonnollisten tappajasolujen (NK) ja CD158b+ NK-solujen (CD158b+ NK) kokonaismäärä virtaussytometrisellä analyysillä ja laskettiin CD158b+ NK-solujen osuus. NK- ja CD158b+ NK-solujen kokonaismäärä ja CD158b+ NK-solujen prosenttiosuus olivat SARS-potilailla merkitsevästi alhaisemmat kuin M pneumoniae-infektiota sairastavilla (P < .05 kaikilla) ja terveillä (P < .01, P < .01, P < .05); 72:lla vakavaa SARSia sairastavalla potilaalla kuin 149:llä lievää SARSia sairastavalla potilaalla (P < .05 kaikkien osalta); ja 174:llä SARS-tapauksella, joilla oli SARS-koronavirusspesifisiä IgG- ja/tai IgM-vasta-aineita, kuin 47:llä potilaalla, joilla ei ollut vasta-aineita (P < .05, P < .01, P < .01). SARS-potilaiden, joilla ei ollut SARS-koronavirusvasta-aineita, M pneumoniae-infektiota sairastavien potilaiden ja terveiden koehenkilöiden välillä ei ollut merkitseviä eroja näiden kolmen arvon suhteen. NK-solujen määrä ja CD158b:n ilmentyminen NK-solujen pinnalla muuttuivat SARS-potilailla ja korreloivat taudin vaikeusasteen ja SARS-koronavirusspesifisten anti-SARS-vasta-aineiden esiintymisen kanssa; SARS erosi M pneumoniae-infektiosta patogeneesin osalta, johon NK-solut osallistuivat. NK-solujen ja CD158b+ NK-solujen kokonaismäärän sekä CD158b+ NK-solujen prosenttiosuuden seuranta saattaa auttaa erottamaan SARSin M pneumoniae-infektiosta. Aineisto ja menetelmät Tähän tutkimukseen kuului 221 SARS-potilasta koostuva kohortti, jotka otettiin sairaaloihin Pekingin, Kiinan alueella.

**Tulos**

Luonnollisten tappajasolujen osallistuminen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän patogeneesiin.

**Esimerkki 1.660**

Yksi yleisimmistä ihmisten sairauksien syistä ovat bakteeri-, virus- tai sienipatogeenien aiheuttamat hengitystieinfektiot. Inhaloitavat infektiolääkkeet ovat ratkaisevan tärkeitä hengitystieinfektioiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. Inhalaation kautta tapahtuvan infektiolääkkeiden annostelun etuna on, että se mahdollistaa riittävien terapeuttisten annosten toimittamisen suoraan ensisijaiseen infektiokohtaan ja minimoi samalla systeemisen toksisuuden riskit tai välttää systeemiseen lääkealtistukseen liittyvän mahdollisen suboptimaalisen farmakokinetiikan/farmakodynamiikan. Tässä katsauksessa käsitellään ajantasaisesti hyväksyttyjä ja uusia kehitteillä olevia inhaloitavia infektiolääkkeitä ja kiinnitetään erityistä huomiota niiden tehokkaisiin käyttöstrategioihin, keuhkofarmakokineettisiin ominaisuuksiin ja turvallisuuteen.

**Tulos**

Hengitettävien infektiolääkkeiden kemoterapia hengitystieinfektioiden hoidossa: ☆.

**Esimerkki 1.661**

Koronaviruksen nopeaa leviämistä on havaittu monissa osissa maailmaa. Moniin tämän uuden koronaviruksen uusiin tapauksiin, joita on raportoitu taudinpurkauksen alkuvaiheessa, on liittynyt matkustushistoria epidemia-alueelta (tunnistettu tuontitapauksiksi). Niiden tapausten osalta, joilla ei ole matkustushistoriaa, riski laajemmasta leviämisestä yhteisön kontaktien kautta on vieläkin suurempi. Useimmissa väestömalleissa oletetaan kuitenkin, että tartunnan saanut väestö on homogeeninen, eikä oteta huomioon, että maahantuodut ja maahantuotujen tapausten aiheuttamat sekundaaritapaukset voivat aiheuttaa erilaisen riskin leviämiselle yhteisössä. Olemme kehittäneet "helppokäyttöisen" matemaattisen kehyksen, joka perustuu metaväestömalliin, johon on sisällytetty kaupunkien väliset yhteydet, ja jonka avulla voidaan kerrostaa tuontitapausten, toissijaisten tapausten ja muiden taudinpurkauksen lähtöalueelta peräisin olevien tapausten aiheuttamien tartuntatautiaaltojen dynamiikka, kun tarkastellaan torjuntatoimenpiteitä. Toissijaisten tapausten dynamiikan avulla pystymme määrittämään yhteisön leviämisen todennäköisyyden. Käyttämällä esimerkkinä Kiinan Wuhanin 10 tärkeintä vierailevaa kaupunkia osoitimme ensin, että saapumisaika ja taudinpurkausten dynamiikka näissä kaupungeissa voidaan onnistuneesti ennustaa lisääntymisluvulla R 0 = 2,92 ja latentilla jaksolla τ = 5,2 päivää. Seuraavaksi osoitimme, että vaikka valvontatoimenpiteillä voidaan saada 32,5 ja 44,0 lisäpäivää saapumisaikaan korkean intensiivisen rajavalvontatoimenpiteen ja lyhyemmän karanteeniajan avulla alhaisella R 0 -luvulla (1,4), jos R 0 on korkeampi (2,92), samoilla toimenpiteillä voidaan saada vain 10 lisäpäivää. Tämä viittaa siihen, että on tärkeää alentaa tartuntatautien esiintyvyyttä lähtöalueilla yhdessä tartuntatautien torjuntatoimenpiteiden kanssa taudille alttiilla alueilla. Tutkimuksen avulla voidaan arvioida rajavalvonta- ja karanteenitoimenpiteiden vaikutuksia taudin ilmaantumiseen ja maailmanlaajuiseen leviämiseen täysin verkottuneessa maailmassa käyttämällä sekundaaritapausten dynamiikkaa. 2 . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville lisenssillä on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Rajavalvonnan ja karanteenitoimenpiteiden vaikutukset COVID-19:n maailmanlaajuiseen leviämiseen.

**Esimerkki 1.662**

Vasta-ainepohjaiset hoitomenetelmät ovat herättäneet enemmän huomiota geeniperimän jälkeisenä aikakautena, kun taas geenipohjaisten hoitomenetelmien nopeaa kehitystä koskevat alkuperäiset suuret odotukset ovat vähentyneet. Vasta-ainepohjaisten terapioiden tukena on se, että viimeaikaisten teknologioiden tulo on tehnyt ihmisen vasta-aineiden seulonnasta ja tuotannosta yhä taloudellisempaa. Näistä teknologioista faagi-näyttelyvasta-ainekirjastoja on sovellettu menestyksekkäästi vasta-ainepohjaisten lääkkeiden kehittämisessä sekä täysin ihmisperäisten vasta-aineiden lähteinä että vasta-ainemuokkauksen välineinä. Laadukkaan vasta-ainekirjaston luominen, jossa on suuri kirjaston koko ja suuri monimuotoisuus, on ollut ratkaisevan tärkeää vasta-aineiden onnistuneen eristämisen kannalta. Tässä kuvaamme tehokkaan strategian, jolla voidaan rakentaa suuri naivistinen fage-display-ihmisen Fab-kirjasto yksivaiheisella kloonauksella. Kunkin keskeisen vaiheen optimointia käsitellään laajasti, ja lisäksi kuvataan yksinkertaistetut protokollat kirjaston panorointia ja Fab-valmistusta varten. Fage display; Fab; vasta-ainekirjasto; IgM; yksivaiheinen kloonaus Laadukkaan fage display -vasta-ainekirjaston rakentaminen edellyttää lähteenä suurta määrää hyvin monipuolistuneita vasta-ainegeenejä. Kirjaston rakentamiseen on käytetty erilaisia immunoglobuliinigeenilähteitä, kuten veren lymfosyyttejä, luuydintä ja pernaa. Näistä lähteistä peräisin olevia IgM-vasta-ainegeenejä on käytetty menestyksekkäästi kirjaston rakentamiseen ja korkea-affiniteettisten vasta-aineiden valintaan (4-7), vaikka IgM-spesifisten vasta-aineiden affiniteetti on tyypillisesti suhteellisen alhainen in vivo verrattuna vasta-aineisiin, jotka ovat peräisin IgM:stä.

**Tulos**

Suuren naivin ihmisen fage-displayed Fab-kirjaston rakentaminen yhden vaiheen kloonauksen avulla

**Esimerkki 1.663**

Rekombinanttiproteiinien alayksikkörokotteet valmistetaan käyttämällä määriteltyjä proteiiniantigeenejä, joita voidaan tuottaa heterologisissa ilmentymisjärjestelmissä. Metytrofisesta hiivasta Pichia pastoris on tullut tärkeä isäntäjärjestelmä rekombinanttisten alayksikkörokotteiden tuotannossa. Vaikka monet P. pastoris -ekspressiojärjestelmän peruselementit ovat nyt hyvin kehittyneitä, proteiinien tuotantoa voidaan vielä optimoida. Koodonivinouma, geenien annostelu, endoplasmisen retikulumin proteiinien taittuminen ja viljelyolosuhteet ovat tärkeitä näkökohtia rekombinanttirokoteantigeenien tuotannon parantamiseksi. Tässä kommentoidaan nykyisiä edistysaskeleita P. pastoriksen soveltamisessa rekombinanttirokotteiden synteesiin.

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet rekombinanttisten alayksikkörokotteiden tuotannossa Pichia pastoriksessa Viimeaikaiset edistysaskeleet rekombinanttisten alayksikkörokotteiden tuotannossa Pichia pastoriksessa

**Esimerkki 1.664**

Koronavirus (SARS-CoV-2) eli Covid-19-pandemia leviää hälyttävästi koko maailmassa. Käyttämällä potenssilakia analysoimme eri maiden ja Intian kolmen osavaltion tietoja 1. huhtikuuta 2020 asti ja selitämme potenssilakieksponentin avulla. Infektioiden määrän kasvu vähenee merkittävästi Kiinassa ja Tanskassa ( vähenee noin 2,18:sta 0,05:een ja 11,41:stä 6,95:een). Myös Brasiliassa ja Saksassa on havaittavissa hyvin hidasta vähenemistä ( vähenee noin 6:sta 4:ään ja 11:stä 7:ään). Tartuntojen määrä kasvaa Intiassa ( = 9,23), vaikka se on vähäisempi kuin Yhdysvalloissa (korkein  tähän mennessä tutkituista noin 16:sta), Italiassa ja muutamissa muissa maissa. Kolmesta Intian osavaltiosta Länsi-Bengalin (=0,64) kasvu on paljon hitaampaa kuin muiden osavaltioiden, kuten Maharashtran ja Keralan (=3,23 ja 3,32). Analyysiin on sisällytetty myös joitakin tulevaisuuden ennusteita, vaikkakaan ne eivät ole jäykkiä. Aiemmat lukitukset ja tiukemmat toimenpiteet asianomaisten hallitusten taholta ovat nykytilanteessa ainoat mahdolliset ratkaisut viruksen torjumiseksi. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Covid-19-tartuntojen kehityssuuntausten etsiminen Saksassa ja Yhdysvalloissa potenssilakiin perustuvan skaalauksen avulla.

**Esimerkki 1.665**

Isännän sulkeminen on yleinen strategia, jota virukset käyttävät tukahduttaakseen solun mRNA:n translaation ja salliakseen samalla viruksen mRNA:iden tehokkaan translaation. Tässä tutkimuksessa käytämme RNA-sekvensointia ja ribosomiprofilointia tutkiaksemme mekanismeja, joita influenssa A -virus (IAV) käyttää isännän sulkemisen aikaansaamiseksi. Osoitamme, että virustranskriptejä ei käännetä ensisijaisesti, vaan soluproteiinisynteesin väheneminen johtuu mRNA-varastossa tapahtuvasta viruksen valtauksesta. Mittauksemme paljastavat myös vahvaa vaihtelua solutranskriptien vähenemisen tasoissa, mikä paljastaa, että IAV vaikuttaa vähemmän lyhyisiin transkripteihin. Mielenkiintoista on, että nämä IAV-infektiolle vastustuskykyiset mRNA:t ovat rikastuneet solun ylläpitoprosesseissa, kuten oksidatiivisessa fosforylaatiossa. Lisäksi osoitamme, että jatkuva oksidatiivinen fosforylaatioaktiivisuus on tärkeää viruksen leviämiselle. Tuloksemme edistävät käsitystämme IAV:n aiheuttamasta sulkeutumisesta ja viittaavat mekanismiin, joka helpottaa sellaisten geenien kääntämistä, joilla on tärkeitä taloustoimintoja.

**Tulos**

Systemaattinen näkemys influenssan aiheuttamasta isännän sammuttamisesta

**Esimerkki 1.666**

Zoonoosien puhkeaminen vaikuttaa ihmisiin hälyttävän nopeasti. Ennen kuin zoonooseihin liittyviä ekologisia tekijöitä ymmärretään paremmin, tautien ilmaantuminen jatkuu. Lymen taudin osalta taudin leviämisen estäminen on osoitettu laimennusvaikutuksella, jonka mukaan lajiston monimuotoisuuden lisääntyminen vähentää taudin esiintyvyyttä isäntäpopulaatioissa. Testataksemme laimennusvaikutusta toisessa taudissa tutkimme 17 ekologista muuttujaa, jotka liittyvät suoraan tarttuvan Sin Nombre -viruksen (Hantavirus-suku, hantaviruksen keuhko-oireyhtymän aiheuttaja) esiintyvyyteen sen luonnonvaraisissa isäntäeläimissä, hirvihiirissä (Peromyscus maniculatus). Ainoastaan lajien monimuotoisuus oli tilastollisesti yhteydessä tartunnan esiintyvyyteen: kun lajien monimuotoisuus väheni, tartunnan esiintyvyys lisääntyi. Kasvu oli maltillista, mutta esiintyvyys kasvoi eksponentiaalisesti alhaisella monimuotoisuuden tasolla, mitä ilmiötä kuvataan zoonoottisena vapautumisena. Tulokset viittaavat siihen, että lajien monimuotoisuus vaikuttaa taudin leviämiseen. Konferenssien tiivistelmät/raportit julkaistaan vain verkossa. Verkkojulkaisua varten toimitettuihin käsikirjoituksiin voi sisältyä kuvitusta ja asiaankuuluvia linkkejä. Lisätietoja vain verkossa julkaistaviin julkaisuihin sovellettavista vaatimuksista on saatavissa kirjoittajaohjeista osoitteessa osoitteessa

**Tulos**

Sin Nombre -viruksen lisääntynyt isäntälajien monimuotoisuus ja vähentynyt esiintyvyys Ilmoitus lukijoille ja kirjoittajille

**Esimerkki 1.667**

Monet meistä päätyivät ihotautien erikoisalalle, koska oli jännittävää tunnistaa keskeisiä ihotautien piirteitä, jotka johtivat tärkeiden systeemisten sairauksien diagnosointiin. Vaikka lasten ja aikuisten systeemisten sairauksien iho-oireet ovat huomattavan päällekkäisiä, on useita sairauksia, joiden tyypillisessä kliinisessä esiintymisessä on merkittäviä eroja. Kirjoittajallamme, tohtori Amy Gilliamilla, on erityiskokemusta ja asiantuntemusta lasten reumatologisista sairauksista. Mielenkiintoisessa tapauspohjaisessa muodossa tohtori Gilliam antaa kattavan katsauksen useiden sellaisten reumatologisten sairauksien kliinisistä löydöksistä, jotka ovat spesifisempiä lapsille, toisin kuin aikuisten vastaavat sairaudet. Lisäksi hän antaa päivitetyn katsauksen useiden ainutlaatuisten lastentautien diagnostiikasta ja hoidosta, mukaan lukien vastasyntyneiden lupus erythematosis, lapsuuden vaskuliitit (Kawasakin tauti, Henoch Schonleinin purppura, akuutti lapsuusiän verenvuototurvotus) ja hiljattain kuvattu vastasyntyneiden monisysteemisten tulehdushäiriöiden oireyhtymä (Neonataalinen monisysteeminen tulehdushäiriö, NOMID). Tässä artikkelissa annetaan kliinisesti merkityksellisiä tietoja, jotka voivat auttaa lääkäriä tunnistamaan nämä haastavat sairaudet tarkasti ja nopeasti. Oikea-aikainen diagnoosi johtaa toivottavasti tehokkaampaan hoitoon sekä tautiin liittyvien komplikaatioiden ehkäisyyn, mikä voi lopulta parantaa näiden monimutkaisten potilaiden hoitotuloksia. Sekä aikuisten että lasten monien systeemisten sairauksien diagnostisiin kriteereihin sisältyy vähintään yksi iholöydös, ja iho voi olla ensimmäinen monista elimistä, joihin nämä sairaudet vaikuttavat. Systeemisen sairauden hienovaraisten ihomerkkien varhainen tunnistaminen lapsuusiässä voi auttaa ehkäisemään epäsuotuisia lopputuloksia, kun asianmukainen hoito aloitetaan aikaisemmin. Vaikka aikuiset ja lapset kärsivät monista samoista systeemisistä sairauksista, näihin sairauksiin liittyy joitakin ihotautien piirteitä, jotka ovat ainutlaatuisia vain lapsiväestölle. Tässä katsauksessa käsitellään useita tapauksia, joissa lapsilla on ollut systeemisen sairauden iho-oireita.

**Tulos**

Systeemisen sairauden ihomerkit lapsuudessa EDITORIAALIKOMMENTTI

**Esimerkki 1.668**

Taustaa: Terveydenhuollossa saatujen infektioiden riski kasvaa uusien tartuntatautien puhjetessa. Päivystysosaston hoitajat ovat suuressa vaarassa altistua sekä näille että yleisille tartuntataudeille. Henkilökohtaisia suojavarusteita suositellaan suojaamaan lääkäreitä tartuntojen hankkimiselta tai tartunnanlevittäjiksi joutumiselta, mutta niiden noudattaminen ei yleensä ole optimaalista. Tiedetään vain vähän tekijöistä, jotka vaikuttavat henkilökohtaisten suojainten - erityisesti käsineiden ja maskien - käyttöön päivystyspoliklinikan rutiinihoidon aikana. Menetelmät: Tämä oli etnografinen tutkimus, johon sisältyi asiakirjojen tarkastelua, kenttähavaintoja ja haastatteluja. Teoreettista toimintakenttäkehystä (TDF) käytettiin apuna temaattisessa analyysissä ja PPE:n optimaalista käyttöä edistävien ja estävien tekijöiden tunnistamisessa. Tulokset: Tunnistettiin 31 käyttäytymisteemaa, jotka vaikuttivat osallistujien maskien ja käsineiden käyttöön. Teemojen välillä oli merkittäviä eroja, nimittäin enemmän käsineiden käytön mahdollistavia tekijöitä ja enemmän maskin käytön esteitä. Syitä olivat muun muassa myönteisempi yksikkökulttuuri käsineiden käyttöä kohtaan ja pienempi käsitys kasvojen kontaminaatiosta aiheutuvasta riskistä. Päätelmät: Uudet tartuntataudit, jotka leviävät (muiden reittien lisäksi) hengitystiepisaroiden välityksellä, ovat aiheuttaneet maailmanlaajuisia taudinpurkauksia. Ensiapuklinikan lääkäreiden olisi varmistettava, että käsineiden tapaan naamioiden käyttö sisällytetään tarvittaessa rutiinihoitoon. Lisätutkimus, jossa tarkastellaan henkilönsuojaimia itsenäisesti, on perusteltua. (R. Barratt). vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS), Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) ja A-influenssapandemia [2]. Näiden virusinfektioiden siirtyminen terveydenhuollon välityksellä aiemmin sairastumattomiin yhteisöihin oli keskeinen piirre esimerkiksi SARSin varhaisvaiheessa Torontossa ja MERS:n varhaisvaiheessa Soulissa [3, 4] . Molemmissa taudinpurkauksissa huomattavaa oli se, että suuri osa sairastuneista oli terveydenhuollon työntekijöitä: MERS-taudin osalta raportoitiin jopa 27 prosentista ja SARS-taudin osalta jopa 57 prosentista [5] . Ensiapuhenkilöstö ja päivystyspoliklinikan hoitajat ovat suuressa vaarassa altistua sekä yleisille että uusille, erittäin vakaville tartuntataudeille, koska he ovat läheisessä kosketuksessa oireilevien potilaiden kanssa ennen diagnoosin tekemistä [5] [6] [7] . Esimerkiksi päivystyksen henkilökunta kuuluu

**Tulos**

ARTICLE IN PRESS G Model Käsineiden ja maskien optimaalisen käytön mahdollistajat ja esteet rutiinihoidossa päivystysosastolla: etnografinen tutkimus australialaisista lääkäreistä.

**Esimerkki 1.669**

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin (G6PD) puutos voi vaikuttaa denguekuumeen kliiniseen oireiluun immuunisolujen muuttuneen redox-tilan vuoksi. Tarkoituksenamme oli selvittää G6PD-puutoksen ja dengue-infektion vakavuuden välinen yhteys Myanmarin lapsipotilailla. Poikkileikkaustutkimus tehtiin 2-13-vuotiaiden denguepotilaiden keskuudessa Yankin Children Hospitalissa, Myanmarissa. Tutkimukseen osallistui sata yhdeksänkymmentäkuusi potilasta, joilla oli positiivinen dengueinfektio PCR:n tai ELISA:n avulla määritettynä. Denguetaudin vakavuus määritettiin WHO:n vuoden 2009 luokitteluohjeiden mukaisesti. Spektrofotometrisillä määrityksillä määritettiin G6PD-tasot. Tutkimuspopulaation miesten mukautettua G6PD-arvon mediaania käytettiin WHO:n luokitteluohjeiden mukaisten eri raja-arvojen määrittämiseen. G6PD-genotyypin määritys Mahidol-, Kaiping- ja Välimeren mutaatioiden osalta tehtiin 128:lle näytteestä 196:sta reaaliaikaisella multipleksi-PCR:llä. 51 potilaalla 196:sta (26,0 %) oli vakava dengue. G6PD:n fenotyypin puutoksen (< 60 % aktiivisuus) esiintyvyys lapsipotilailla oli 14,8 % (29/196), miehillä 13,6 % (14/103) ja naisilla 16,2 % (15/93). Vakava puutos (< 10 % aktiivisuus) oli 7,1 % (14/196) kohortissamme, ja sitä esiintyi 11,7 % (12/103) miehillä ja 2,2 % (2/93) naisilla. Genotyypillistetyistä 128 näytteestä G6PD-geenin mutaatioita havaittiin 19,5 %:lla (25/128) potilaista, miehillä 20,3 % (13/64) ja naisilla 18,8 % (12/64). G6PD Mahidol -mutaatio oli 96,0 %:lla (24/25) ja G6PD Kaiping -mutaatio 4,0 %:lla (1/25). Vakava dengue ei liittynyt G6PD-entsyymin puutokseen tai G6PD-geenimutaation esiintymiseen. Näin ollen G6PD-puutoksen ja denguen vakavuuden välillä ei voitu havaita yhteyttä. Tutkimuksen rekisteröinti: Tutkimus rekisteröitiin WHO:n kansainvälisen kliinisten tutkimusten rekisterialustan (WHO-ICTRP) mukaisesti Thaimaan kliinisten tutkimusten rekisterin (TCTR) verkkosivustolla, rekisteröintinumero # TCTR20180720001.

**Tulos**

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutteen vaikutus dengue-infektioon Myanmarin lapsilla

**Esimerkki 1.670**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) lisääntymisen ja patogeneesin tutkimiseen on kehitetty useita pieneläinmalleja. Syyrialaiset kultahamsterit ovat parhaita pieneläinmalleja, vaikka virusinfektion jälkeen on havaittu vain vähän kliinistä sairautta eikä kuolleisuutta. Syklofosfamidia käytettiin hamsterien immunosuppressioon, mikä johti pitkittyneeseen taudinkulkuun ja korkeampaan kuolleisuuteen SARS-CoV-infektion jälkeen. Lisäksi esiintyi merkittävää painonlaskua, laajentunutta kudostrooppisuutta ja lisääntynyttä viruspatologiaa keuhkoissa, sydämessä, munuaisissa ja nenän turbiinikudoksissa. Infektio rekombinanttisilla SARS-CoV-viruksilla, joissa oli häiriöitä geenin 7 koodausalueella, ei osoittanut merkittävää muutosta replikaatiokinetiikassa, kudostrooppisuudessa, sairastuvuudessa tai kuolleisuudessa, mikä viittaa siihen, että ORF7a (7a) ja ORF7b (7b) -proteiineja ei tarvita viruksen replikaatioon immunosuppressoituneissa hamstereissa. Tämä muunnettu hamsterimalli voi olla hyödyllinen väline SARS-CoV:n patogeneesitutkimuksissa, viruslääkehoidon arvioinnissa ja uusien SARS-CoV-mutaatioiden analysoinnissa.

**Tulos**

SARS-CoV-infektion immunosuppressoitu syyrialainen kultahamsterimalli.

**Esimerkki 1.671**

Nykyiset todisteet viittaavat siihen, että ympäristömuutokset ja vuorovaikutus luonnonvaraisten eläinten, karjan ja ihmisten välillä edistävät tartunnanaiheuttajien leviämistä lepakoista muihin isäntiin [1]. Viime aikoina on julkaistu yhä enemmän tutkimuksia, joissa on tutkittu lepakkopatogeenien monimuotoisuutta ja tartuntadynamiikkaa; usein ei kuitenkaan tiedetä, miten nämä tartunnanaiheuttajat leviävät sekä lepakkopopulaatioiden sisällä että muihin isäntiin, kuten ihmisiin. Tässä esitetään yhteenveto nykyisistä tiedoista kansanterveydellisesti merkittävien lepakoiden tartunnanaiheuttajien suorista ja epäsuorista leviämisreiteistä (kuva 1) . Vaikka lepakot tunnustetaan tärkeiksi uusien tartuntatautien reservoari-isänniksi, korostamme, että siirtymismekanismeja koskeva tietämys on edelleen hyvin puutteellista ja vaatii lisätutkimuksia.

**Tulos**

Lepakoiden taudinaiheuttajat pääsevät tien päälle: Mutta mikä niistä?

**Esimerkki 1.672**

Herpesvirusinfektion diagnosoimiseksi verrattiin kolmea testiä: elektronimikroskooppia (EM), virusviljelyä (VC) ja sytodiagnoosia (Tzanckin preparaatti). Tutkimukseen osallistui 67 potilasta, joilla oli iho- tai limakalvomuutoksia, jotka viittasivat herpes simplex -virusinfektioon (HSV). EM:n herkkyys lisääntyi 25 prosenttia sen jälkeen, kun virus oli konsentroitu ultracentrifugoimalla. Herpesvirusinfektio varmistui 55:ssä 67 tapauksesta EM- tai VC-menetelmällä tai molemmilla. EM:ssä havaittiin 53 herpesviruspositiivista leesionäytettä, joista 14:ää ei havaittu VC:ssä; vain kahta leesionäytettä, jotka olivat herpesviruspositiivisia VC:ssä, ei havaittu EM:ssä. EM:n, VC:n ja Tzanckin preparaatin herkkyys 55 herpesviruspositiivisen tapauksen ryhmässä oli 96 %, 75 % ja 76 %. Tzanckin preparaatin spesifisyys oli 83 % (esiintyvyys 82 %). Iho- ja limakalvovaurioissa esiintyvien HSV-1-, HSV-2- ja varicella zoster -virusten (VZV) nopeaan tyypitykseen käytettiin kolloidisen kullan immuno-EM:ää alle 4 tunnissa. Immuno-EM:llä pystyttiin havaitsemaan virusvasta-aineet viruksen kuorista ja viruksen ytimistä vaurionäytteissä, joissa oli negatiivinen VC. Antiviraaliset vasta-aineet eivät häiritse herpesvirusten tyypitystä immuno-EM:llä. On ehdotettu, että viruksen immuunikompleksien muodostuminen ja vasta-aineiden aiheuttama viruspartikkelien inaktivointi on voinut aiheuttaa vastaavuuden: E. Folkers,

**Tulos**

HSV:n parempi havaitseminen elektronimikroskopialla kliinisistä näytteistä ultracentrifugoinnin ja cdlloidal gold -immunoelektronimikroskopian avulla: vertailu virusviljelyyn atld, sytodiagnoosi

**Esimerkki 1.673**

Metyloitumattomia CpG-dinukleotideja (CpG-ODN) tietyissä emäskonteksteissa sisältävien oligodeoksiribonukleotidien (ODN) immunostimuloivia vaikutuksia on tutkittu laajasti ihmisillä ja hiirillä. Yksi tärkeimmistä vaikutuksista on niiden kyky laukaista plasmasytoidisten dendriittisolujen (PDC), joita kutsutaan myös luonnollisiksi IFN-a/b:tä tuottaviksi soluiksi (NIPC), massiivinen interferoni-a:n (IFN-a) tuotanto. Tässä tutkimuksessa, jossa käytettiin CpG-ODN:llä tai plasmidi-DNA:lla aktivoituja sian PBMC:tä, havaittiin huomattavaa vaihtelua IFN-a-tuotannossa vasteena eri CpG-ODN-konstruktioille. Useat fosfodiesteri-ODN:t, kuten 5 0 TTTTCAATTCGAAGATGAAT 3 0 (ODN H), ja plasmidi pcDNA3 vaativat kaikki esi-inkubointia lipofektiini-injektiolla IFN-a:n indusoimiseksi. Myös ehjät, metyloimattomat CpG:t olivat tärkeitä, koska sytosiinien metylointi tai korvaaminen ja CpG-inversio vähensivät voimakkaasti IFN-a:n induktiota ODN H:n yksi- tai kaksisäikeisillä muodoilla. Tietyt CpG-ODN:t, jotka sisälsivät reunustavia fosforotiolaatti- tai fosfodiesteripoly-G-sekvenssejä, indusoivat voimakkaasti IFN-a:ta ilman esi-inkubointia lipofektiini-injektiolla, esimerkiksi ODN 2216 (5 0 GGGGGACGATCGTCGGGGGGGG 3 0 ). Vaikka poly-G-sekvenssien on ehdotettu lisäävän ODN:ien ottoa soluihin, ne eivät poistaneet lipofektiiniä, kun ne lisättiin ODN H:een. Ne johtivat kuitenkin siihen, että ODN H:n aiheuttamat IFN-a-tasot kasvoivat jopa viisinkertaisiksi lipofektiossa, mikä viittaa poly-G-sekvenssien muihin IFN-a:n induktiota lisääviin vaikutuksiin. CpG-ODN:llä tai plasmidi-DNA:lla stimuloitujen IFN-a:ta tuottavien solujen (IPC) identiteettiä tutkittiin virtaussytometrialla käyttäen solunsisäisen IFN-a:n ja pintamarkkereiden yhdistettyä värjäystä. Noin 1-3 IPC/10 3 PBMC:tä havaittiin, kun taas Aujeszkyn tautiviruksella stimuloituja PBMC:tä oli vain 3 IPC/10 4. IPC-taajuudet vahvistettiin havaitsemalla IFN-a-mRNA-positiivisia soluja in situ -hybridisaatiolla. CpG-ODN:llä tai plasmidi-DNA:lla indusoidut IPC:t olivat fenotyypiltään samankaltaisia, sillä ne ilmentivät CD2- ja CD4-soluja sekä keskitasoisia määriä MHC-luokan II ja myeloidimerkkiainetta SWC3, mutta eivät T- ja B-solujen tai T- ja B-solujen merkkiaineita.

**Tulos**

Interferoni (IFN)-a:ta sioissa indusoivien oligodeoksiribonukleotidien ominaisuudet ja IFN-a:ta tuottavien solujen monosyyttien (CD3, CD21 ja CD14) fenotyyppi.

**Esimerkki 1.674**

Sarja 4-aminokinoliinijohdannaisia syntetisoitiin reagoimalla 4-kloori-7-substituoitujen kinoliinien ja vastaavien mono-/dialkyyliamiinien kanssa. Syntetisoitujen yhdisteiden rakenteet vahvistettiin NMR- ja FAB-MS-spektri- ja alkuaineanalyyseillä. Tämän jälkeen yhdisteillä tutkittiin niiden sytotoksisia vaikutuksia kahteen eri ihmisen rintakasvainsolulinjaan: MCF7 ja MDA-MB468. Vaikka kaikki tutkitut yhdisteet olivat varsin tehokkaita molempiin solulinjoihin, yhdiste N 0 -(7-kloorikinoliini-4-yyli)-N,N-dimetyylietaani-1,2-diamiini osoittautui sarjan aktiivisimmaksi yhdisteeksi. Se oli erityisen tehokas MDA-MB 468 -soluja vastaan verrattuna klorokiiniin ja amodiaquiniin. Yhdiste butyyli-(7-fluorokinoliini-4-yyli)-amiini vaikutti voimakkaammin MCF-7-soluihin verrattuna klorokiiniin. Näin ollen 4-aminokinoliini voi toimia prototyyppimolekyylinä uuden luokan syöpälääkkeiden jatkokehityksessä.

**Tulos**

4-aminokinoliinijohdannaisten synteesi ja in vitro -sytotoksisuuden arviointi

**Esimerkki 1.675**

Raportoimme tiettyjen ravinnon flavonoidien antiviraalisesta aktiivisuudesta ihmisen sytomegalovirusta vastaan ja niiden todennäköisistä biokemiallisista vaikutusmekanismeista. Yhdeksän kymmenestä arvioidusta flavonoidista esti HCMV:n replikaation pitoisuuksilla, jotka olivat huomattavasti alhaisempia kuin pitoisuudet, jotka tuottavat sytotoksisuutta kasvaviin tai stationaarivaiheen isäntäsoluihin. Baikaleiini oli tämän sarjan tehokkain inhibiittori (IC 50 = 0,4-1,2 M), mukaan lukien positiivinen kontrolli gansikloviiri. Baikaleiini ja genisteiini valittiin malliyhdisteiksi tämän sarjan antiviraalisten vaikutusmekanismien tutkimiseen. Molemmat flavonoidit vähensivät merkittävästi HCMV:n varhaisten ja myöhäisten proteiinien tasoja sekä viruksen DNA-synteesiä. Baikaleiini vähensi HCMV:n välittömän varhaisen proteiinin tasoja lähes taustatasolle, kun taas genisteiini ei vähentänyt. Genisteiinin, mutta ei baikalieiinin, antiviraaliset vaikutukset olivat täysin palautuvia soluviljelmissä. Konsentroitujen viruskantojen esi-inkubointi kummallakaan flavonoidilla ei estänyt HCMV:n replikaatiota, mikä viittaa siihen, että baikalieiini ei inaktivoinut suoraan viruspartikkeleita. Baikalieiini esti toiminnallisesti epidermisen kasvutekijän reseptorin tyrosiinikinaasiaktiivisuuden ja HCMV:n ydintranslokaation, kun taas genisteiini ei estänyt. Genisteiinillä käsitellyt HCMV-infektoituneet solut ekspressoivat edelleen 24 tuntia infektion jälkeen välittömästi varhaisia proteiineja ja fosforyloivat tehokkaasti IE1-72:ta. HCMV:n aiheuttama NF-B:n induktio ja solusykliä säätelevien proteiinien tasojen nousu - tapahtumat, jotka liittyvät välittömän varhaisen proteiinin toimintaan - puuttuivat kuitenkin. Tiedot viittaavat siihen, että baikalieiinin ensisijainen vaikutusmekanismi voi olla HCMV-infektion estäminen solun sisäänpääsyssä, kun taas genisteiinin ensisijainen vaikutusmekanismi voi olla HCMV:n välittömän varhaisen proteiinin toiminnan estäminen.

**Tulos**

Ihmisen sytomegalovirusta estävät flavonoidit: Antiviraalista aktiivisuutta ja vaikutusmekanismia koskevat tutkimukset

**Esimerkki 1.676**

Kiinassa raportoitiin ensimmäisen kerran 31. joulukuuta 2019 CoVID-19-nimisen uuden koronaviruksen puhkeamisesta. Helmikuun 9. päivään 2020 mennessä tapauksia on raportoitu 25 maassa, mukaan lukien todennäköiset tapaukset, joissa virus on tarttunut ihmisestä toiseen Englannissa. Mukautimme olemassa olevaa kansallisen mittakaavan metapopulaatiomallia kuvaamaan CoVID-19:n leviämistä Englannissa ja Walesissa. Käytimme vuoden 2011 väestölaskentatietoja väestön koon ja väestön liikkumisen kuvaamiseen sekä parametriarvioita, jotka saatiin Kiinassa parhaillaan puhkeavasta taudinpurkauksesta. Ennustimme, että CoVID-19-epidemia saavuttaa huippunsa 126-147 päivää (noin 4 kuukautta) sen jälkeen, kun henkilöstä toiseen tapahtuva tartunta on alkanut Englannissa ja Walesissa, jos kontrolleja ei ole, olettaen, että biologiset parametrit pysyvät muuttumattomina. Näin ollen, jos ihmisten välinen tartunta jatkuu helmikuusta lähtien, ennustamme epidemian huipun ajoittuvan kesäkuulle. Aloituspaikalla on minimaalinen vaikutus huipun ajoitukseen, ja mallin stokastisuus muuttaa huipun ajoitusta 10 päivällä. Realistisen parametriepävarmuuden huomioon ottaminen johtaa arvioihin, joiden mukaan huippuajankohta vaihtelee 78 päivästä 241 päivään sen jälkeen, kun henkilöstä toiseen tapahtuva tartunta on alkanut. Kausittaiset muutokset tartuntanopeudessa vaikuttavat merkittävästi epidemian huipun ajoitukseen ja kokoon sekä hyökkäysten kokonaismäärään. Esitämme alustavia arvioita CoVID-19:n mahdollisesta kulusta Englannissa ja Walesissa ilman valvontatoimenpiteitä. Näitä tuloksia voidaan tarkentaa parantamalla epidemiologisten parametrien arvioita, ja niiden avulla voidaan tutkia valvontatoimenpiteitä ja kustannustehokkuusanalyysejä. Kausittaiset muutokset tartuntamäärissä voivat siirtää huippuajankohtaa talvikuukausille, millä on merkittäviä vaikutuksia terveydenhuollon kapasiteetin suunnitteluun.

**Tulos**

CoVID-19-viruksen leviämisen alueellinen malli Englannissa ja Walesissa: varhainen leviäminen ja huippuajankohta.

**Esimerkki 1.677**

Maidon tärkein fysiologinen tehtävä on aminohappojen, hiilihydraattien, lipidien ja kivennäisaineiden kuljettaminen nisäkkäiden jälkeläisille. Kaseiinit, tärkeimmät maitoproteiinit, erittyvät proteiinista ja kalsiumfosfaatista koostuvan mikkelin muodossa. Olemme analysoineet maitoproteiini a-kaseiinin roolia inaktivoimalla sitä vastaavan geenin hiirissä. A-kaseiiniproteiinin puuttuminen vähentää merkittävästi muiden maitoproteiinien ja kalsiumfosfaatin eritystä, mikä viittaa kaseiinin rooliin kaseiinimikellien muodostumisessa. Sen sijaan albumiinin, jota ei syntetisoida maitoepiteelissä, eritys maitoon ei vähene. a-kaseiinin puute estää myös merkittävästi muiden kaseiinigeenien transkriptiota. a-kaseiinin puute viivästyttää vakavasti pentujen kasvua imetyksen aikana ja johtaa elinikäiseen ruumiinkoon pienenemiseen kontrollieläimiin verrattuna, mutta sillä on vain ohimeneviä vaikutuksia pentujen fyysiseen ja käyttäytymiseen liittyvään kehitykseen. Tiedot tukevat a-kaseiinin kriittistä roolia kaseiinimikellojen kokoamisessa. Tulokset vahvistavat myös, että imetys on kriittinen ikkuna aineenvaihdunnan ohjelmoinnille, ja viittaavat siihen, että maitoproteiinipitoisuus on ratkaiseva tekijä aikuisen ruumiinpainon määrittämisessä.

**Tulos**

Maito, josta puuttuu a-kaseiinia, johtaa hiirten ruumiinkoon pysyvään pienenemiseen.

**Esimerkki 1.678**

h i g h l i g h t s - Saimme logistisen kasvun sisältävän spatiaalisen epidemian mallin. - Moniasteisen analyysin avulla esitämme amplitudiyhtälöt. - On olemassa erityyppisiä stationaarisia malleja. - Reaktiodiffuusioepidemiasysteemeillä on rikas dynamiikka. Matemaattiset mallit ovat erittäin hyödyllisiä analysoitaessa tartuntatautien leviämistä ja valvontaa, joiden avulla voidaan ennustaa tartuntataudin kehityssuuntaus, määrittää avaintekijät ja etsiä optimaalisia taudinhallintastrategioita. Tämän seurauksena tutkimme logistista kasvua sisältävän alueellisen epidemian mallin mallidynamiikkaa. Amplitudiyhtälön avulla havaitsimme, että oli olemassa erityyppisiä paikallaan pysyviä kuvioita, mukaan lukien täplikäs, sekoitettu ja raidallinen kuvio, mikä tarkoittaa, että yksilöiden alueellinen liike voi muodostaa suuren tautitiheyden. Saatuja tuloksia voidaan laajentaa muihin asiaan liittyviin aloihin, kuten ekosysteemien kasvillisuuskuvioihin.

**Tulos**

Physica A Spatiaalisen diffuusion sisältävän epidemian mallin dynamiikka

**Esimerkki 1.679**

Vakava kuume, johon liittyy trombosytopeniaoireyhtymä (SFTS) on Kiinassa, Japanissa ja Koreassa esiintyvä uusi tartuntatauti, jolle on ominaista vakava verenvuoto ja korkea 25 kuolleisuus. Tällä hetkellä tähän tautiin ei ole hyväksytty mitään erityistä rokotetta tai hoitoa 26. Kehittääksemme terapeuttista ainetta SFTS-tautia varten eristimme vasta-aineita faagipohjaisesta 27 vasta-ainekirjastosta, joka oli muodostettu potilaasta, joka oli toipunut SFTS- 28 virusinfektiosta (SFTSV). Yksi vasta-aine, nimeltään Ab10, reagoi SFTSV:n Gn-kuoren 29 glykoproteiinille ja suojasi isäntäsoluja ja A129-hiiriä infektiolta sekä in vitro- että in vivo -kokeissa. Erityisesti Ab10 suojasi 80 prosenttia hiiristä, vaikka se injektoitiin 5 31 päivää tappavan SFTSV-annoksen inokulaation jälkeen. Käyttämällä ristisidonta-avusteista 32 massaspektrometriaa ja alaniiniskannausta paikansimme Ab10:n epitoopin Gn 33 -glykoproteiinidomeenin II:lla ja jäsentymättömällä kanta-alueella, mikä viittaa siihen, että Ab10 saattaa estää 34 konformaatiomuutoksen, joka on kriittinen viruksen ja isäntäsolun 35 väliselle solukalvofuusion kannalta. Ab10 reagoi rekombinantti Gn-glykoproteiiniin Gangwon/Korea/2012-, HB28- ja SD4-kannoissa 36. Lisäksi ennustamme sen epitoopin perusteella, että Ab10 sitoo Gn-glykoproteiinia 37 247:ssä aiemmin raportoiduista 272:sta SFTSV-isolaatista. Yhdessä nämä tiedot viittaavat siihen, että 38 Ab10:llä on potentiaalia kehittää terapeuttinen aine, joka voisi suojata yli 39 90 prosentilta raportoiduista SFTSV-isolaateista. 40 41

**Tulos**

Toipuvalta potilaalta saatu anti-Gn-glykoproteiinivasta-aine estää tehokkaasti 2 vakavan kuumeen ja trombosytopeniaoireyhtymän viruksen aiheuttaman infektion tarttumisen.

**Esimerkki 1.680**

UBA-domeeni on polyubikitiiniä sitovien proteiinien keskuudessa konservoitunut sekvenssimotiivi. Esittelemme ensimmäistä kertaa systemaattisen, korkean läpimenon lähestymistavan UBA-domeenin kanssa vuorovaikutuksessa olevien proteiinien tunnistamiseen koko proteomin laajuisesti. Käyttämällä kanin retikulosyyttilysaatin in vitro -ekspressiokloonausjärjestelmää olemme onnistuneesti tunnistaneet yksitoista proteiinia, jotka ovat vuorovaikutuksessa p62:n UBA-domeenin kanssa, ja suurin osa näistä yhdestätoista proteiinista liittyy neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin. Näin ollen p62:lla voi olla UBA-domeeninsa kautta uusi säätelytehtävä. Lähestymistapamme tarjoaa helpon reitin UBA-domeenin vuorovaikutuksessa olevien proteiinien karakterisointiin, ja sen soveltaminen paljastaa UBA-domeenin tärkeät roolit.

**Tulos**

Menetelmä p62:n UBA-domeenin kanssa vuorovaikutuksessa olevien proteiinien tunnistamiseksi.

**Esimerkki 1.681**

Taustaa: SFTS-viruksen aiheuttama akuutti tartuntatauti, jolle on ominaista korkea kuolleisuusaste. Tällä hetkellä tautiin ei ole olemassa tehokasta hoitoa. Ribaviriinin antaminen ei paranna kuolemantapausten määrää tai potilaan veren viruskuormaa, mutta se voi estää virusinfektion in vitro. Menetelmät: Verosoluja esikäsiteltiin interferoneilla (IFN) α, β ja γ yksinään ja yhdessä ribaviriinilääkkeiden kanssa ja niihin inokuloitiin SFTS-virus. Kolme päivää myöhemmin supernatantit kerättiin ja niille tehtiin virustitraus. Lääkkeiden vaikutusten tilastolliseen analysointiin käytettiin parittelematonta t-testiä. Tulokset: Vaikka IFNγ:n vaikutukset olivat suurina pitoisuuksina hieman heikommat kuin muiden IFN-lääkkeiden, kaikilla IFN-lääkkeillä oli annosriippuvaisia estäviä vaikutuksia. IFN-lääkkeiden ja ribaviriinin yhdistelmäkäytöllä 90-prosenttisesti vaikuttavina pitoisuuksina oli suuri estovaikutus, sillä virustitterit pienenivät yli 3 log 10 -yksikköä. Yhden tyypin I/II IFN:n ja ribaviriinin yhdistetty käyttö vähensi merkittävästi SFTS-virusinfektiota, joten se voi olla hyödyllinen SFTS:n hoidossa.

**Tulos**

Ribaviriinin ja interferonien yhdistelmävaikutukset vakavan kuumeen ja trombosytopeniaoireyhtymän virusinfektioon.

**Esimerkki 1.682**

Hepatiitti C -virus (HCV) on pieni, kuorellinen RNA-virus, joka kykenee usein luomaan pysyvän infektion, joka voi johtaa krooniseen maksasairauteen, kirroosiin, hepatosellulaariseen karsinoomaan ja lopulta kuolemaan. C-hepatiittipotilaita on yli 20 vuoden ajan hoidettu interferoni-alfalla (IFN-α). Nykyinen hoito koostuu yleensä polyetyleeniglykolikonjugoidusta IFN-α:sta, joka yhdistetään ribaviriiniin, mutta edistyneimmätkin IFN-pohjaiset hoidot ovat edelleen tehottomia poistamaan virusta suuresta osasta henkilöitä. Siksi tarvitaan kiireellisesti parempaa ymmärrystä IFN:n aiheuttamasta synnynnäisestä immuunivasteesta. Monet ryhmät ovat pyrkineet selvittämään mekanismia tai mekanismeja, joilla IFN:t estävät HCV:n replikaatiota, käyttämällä valikoivia itsereplikoituvia RNA:ita (replikoneja) ja viime aikoina rekombinantteja täyspitkiä genomeja. Tässä luvussa pyritään tekemään yhteenveto tämän mielenkiintoisen HCV-tutkimuksen alan nykyisestä tietämyksestä.

**Tulos**

Interferonin indusoimat efektoriproteiinit ja hepatiitti C -viruksen replikaatio

**Esimerkki 1.683**

Olemme hiljattain tunnistaneet harvinaisen keuhkokoloniasolujen osapopulaation, jolla on keuhkojen kantasolujen ominaisuuksia, ja havainneet, että kantasolupesäkkeet kasvavat ensisijaisesti tyypin I kollageenikalvoilla seerumittomassa väliaineessa. Viljelyolosuhteiden optimoimiseksi edelleen ja kantasolujen kasvun määrittämiseksi suhteessa mikroympäristöihin (mukaan lukien strooma, väliaine ja tyypin I kollageenikalvojen nanorakenteet) sekä primaarisia että esilajiteltuja kantasoluja viljeltiin tyypin I kollageenikalvoilla, joiden polymerisaatioaste ja kalvon paksuus olivat säädettävissä, kuten atomivoimamikroskoopilla ja pintaprofiililaitteella vahvistettiin. Havaitsimme, että primaariviljelyssä kantasolujen leviäminen on huomattavasti rajoittunutta ja sekä pesäkkeiden koko että lukumäärä pienenevät merkittävästi voimakkaasti polymeroiduilla kollageenikalvoilla. Sitä vastoin esilajitellussa kantasoluviljelmässä, jossa ei ole stroomaalisia soluja, kantasolujen luontaiset ominaisuudet ja solujen lukumäärä ovat riippumattomia kollageenin polymerisaatioasteesta. Tuloksemme osoittavat, että tyypin I kollageenikalvojen nanorakenteet vaikuttavat kantasolujen pesäkkeiden muodostumiseen ensisijaisesti kollageenin ja strooman vuorovaikutusten kautta. Tällöin kollageenikalvon paksuudella ei ole vaikutusta pesäkkeiden muodostumiseen.

**Tulos**

Kollageenikalvon nanorakenteen vaikutus keuhkojen kantasoluihin ja kollageeni-estroomaalisten solujen vuorovaikutukseen.

**Esimerkki 1.684**

Tausta/tavoitteet: Interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoito kroonisen C-hepatiitin hoidossa saa aikaan alhaisen vasteen ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tartunnan saaneilla potilailla. Arvioida interferonin annon tehostamisen ja amantadiinin lisäämisen vaikutusta C-hepatiittiviruksen (HCV) vastaisen standardihoidon tehoon ja turvallisuuteen HIV-infektoituneilla potilailla. Menetelmät: Monikeskuksinen, prospektiivinen, avoin, satunnaistettu, vaiheen III kliininen tutkimus. Kahdeksankymmentä samanaikaista infektiota sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan ribaviriinia 800 -1000 mg/vrk yhdessä seuraavien aineiden kanssa: ryhmä A: interferoni alfa2a 3 MIU kolmesti viikossa; ryhmä B: IFNa2a 3 MIU päivittäin sekä amantadiini 200 mg/vrk; hoidon kesto oli 24-48 viikkoa HCV-genotyypin mukaan. Tulokset: Ryhmään A satunnaistettiin 41 potilasta ja ryhmään B 39 potilasta. Hoitoaikatauluun perustuva analyysi osoitti, että kestävä virologinen vaste, joka määriteltiin HCV-RNA-negatiivisuudeksi, saavutettiin 6 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta 22 prosentilla potilaista ryhmästä A ja 13 prosentilla potilaista ryhmästä B (P > 0,05). HCV-RNA-tasojen 2 login laskun puuttuminen 12 viikon hoidon jälkeen osoitti 100-prosenttista ennustearvoa kestävän vasteen puuttumiselle. Päätelmät: Amantadiinin lisääminen ja interferonin tehostaminen eivät paranna interferoni alfa:n ja ribaviriinin yhdistelmän heikkoa tehoa HIV:n ja HCV:n yhteisinfektiopotilailla. Potilailla, joilla ei ollut varhaista virologista vastetta, ei ollut todennäköisyyttä pysyvälle vasteelle. q q

**Tulos**

Satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus kolmoisviruslääkehoidosta kroonisen C-hepatiitin alkuhoitona HIV-tartunnan saaneilla potilailla q

**Esimerkki 1.685**

Hypokalemian aiheuttama halvaus on hätätilanne sydämen rytmihäiriöiden, hengitysvajauksen ja rabdomyolyysin riskien vuoksi. Sen lisäksi, että potilaille annetaan KCl:ää toipumisen nopeuttamiseksi, tarkkanäköisen lääkärin on etsittävä perimmäinen syy, jotta vältettäisiin hoitokelpoisen ja parannettavissa olevan häiriön huomaamatta jättäminen. Raportoimme iäkkäästä korealaisesta miehestä, jolla oli selvä raajahalvaus, myalgioita ja lievä hypertensio. Hänellä oli eturauhassyöpä, joka hoidettiin orkiektomialla ja hormonihoidolla 2 vuotta aiemmin. Tärkeimmät biokemialliset poikkeavuudet olivat hypokalemia (K + : 1,7 mmol/l), joka liittyi munuaisten suureen K + -hukkaan, ja metabolinen alkaloosi (HCO 3 : 42,6 mmol/l). Alhainen plasman reniiniaktiivisuus, alhainen aldosteronipitoisuus ja normaali kortisolipitoisuus viittasivat pseudohyperaldosteronismiin. Lääkehistoriaa tarkasteltaessa potilas paljasti, että hän oli nauttinut päivittäin kahdeksan pakkausta (100 ml/pakkaus) korealaista yrttivettä eturauhassyövän hoitoon viimeisten kahden kuukauden ajan. Tonicissa havaittiin merkittävä määrä (0,23 mg/ml) glykyrritsiinihappoa, joka on lakritsin aktiivinen ainesosa. Yrttivoiteen käytön lopettaminen yhdessä KCl-lisäyksen kanssa toipui 2 viikossa. Koska monet syövän hoitoon tarkoitetut täydentävät/vaihtoehtoiset lääkkeet sisältävät lakritsia, tämä on pidettävä mielessä syöpäpotilaiden hypokalemian syynä.

**Tulos**

Eturauhassyöpää sairastavan potilaan hypokaleemisen halvauksen piilevä syy.

**Esimerkki 1.686**

Tarkoitus Tutkia vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS) ja kahdeksaan muuhun tautiin liittyvien uhkien, vakavuuden, haavoittuvuuden, reagointitehokkuuden ja itsetehokkuuden tasoja viidessä Euroopan ja kolmessa Aasian maassa. Menetelmä Tietokoneavusteinen puhelinkysely tehtiin 3 436 vastaajalle. Kyselylomakkeessa keskityttiin SARSiin ja kahdeksaan muuhun tautiin liittyvään koettuun uhkaan, haavoittuvuuteen, vakavuuteen, reagointikykyyn ja itsetehokkuuteen. Tulokset SARSin koettu uhka, jos maassa puhkeaa tauti, oli suurempi kuin muiden tautien uhka. SARSin koettu haavoittuvuus oli keskitasoa ja koettu vakavuus oli korkea verrattuna muihin tauteihin. SARSin koettu uhka vaihteli Euroopan ja Aasian maiden välillä siten, että SARSin koettu vakavuus oli suurempi Euroopassa ja koettu haavoittuvuus suurempi Aasiassa. SARSiin reagoimisen tehokkuus ja itsetehokkuus olivat korkeammat Aasiassa kuin Euroopassa. Moninkertaisissa lineaarisissa regressioanalyyseissä maa oli vahvasti yhteydessä koettuun uhkaan. Johtopäätökset SARSin suhteellisen suuri koettu uhka osoittaa, että sitä pidetään kansanterveydellisenä riskinä, ja se tarjoaa perustan viestinnälle taudin puhjetessa. Vahva yhteys koetun uhan ja maan välillä sekä erilaiset alueelliset mallit edellyttävät lisätutkimuksia.

**Tulos**

SARSiin ja muihin (uusiin) tartuntatauteihin liittyvät uhkakuvat, riskikäsitykset ja tehokkuususkomukset: Kansainvälisen tutkimuksen tulokset

**Esimerkki 1.687**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) taudinaiheuttaja SARS-CoV on mysteeri, sillä viruksen alkuperää ei vieläkään tunneta, vaikka muutama virusisolaatti on sekvensoitu kokonaan. SARS-ON:n synnyn selvittämiseksi sovellettiin aiemmin kehittämäämme FDOD-menetelmää 12 SARS-CoV-isolaatin täydellisten genomien vertaamiseen 12 aiemmin tunnistetun koronaviruksen genomiin ja muodostettiin juurruttamaton fylogeneettinen puu. Tuloksemme osoittavat, että kaikki SARS-CoV-isolaatit ryhmittyivät yhteen klikkiin ja aiemmin tunnistetut koronavirukset muodostivat toisen klikkiin. Samaan aikaan kolme koronavirusten ryhmää eroaa selvästi toisistaan puussamme, joka on yhdenmukainen aiempien julkaisujen tulosten kanssa. Toisin sanoen fylogeneettisen puun topologian perusteella havaitsimme, että SARS-CoV on lähempänä ryhmää 1 koronavirusten suvussa. Topologiakartta osoittaa myös, että 12 SARS-CoV-isolaattia voidaan jakaa kahteen ryhmään, jotka määräytyvät Hongkongissa sijaitsevasta Hotel M:stä peräisin olevan SARS-CoV:n assosiaation perusteella, mikä voi antaa jonkin verran tietoa SARS:n tartuntasuhteesta.

**Tulos**

SARS-CoV:n fylogenia täydellisen genomivertailun perusteella laskettuna

**Esimerkki 1.688**

Luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) alaryhmien viruksenvastaisia tehtäviä tutkittiin C57BL/6-hiirillä, jotka olivat saaneet tartunnan hiiren sytomegaloviruksesta (MCMV) ja muista viruksista, mukaan lukien lymfosyyttinen choriomeningiittivirus (LCMV), rokotevirus (VV) ja hiiren hepatiittivirus (MHV). Kukin virus aiheutti voimakkaasti NK-solujen infiltraation peritoneaalionteloon ja maksaan, mikä aiheutti jonkin verran NK-solujen alaryhmien uudelleen jakautumista, jotka oli määritelty Ly49A-, C/I-, D- ja G2-vasta-aineita vastaan suunnatuilla monoklonaalisilla vasta-aineilla (mAb). Silmiinpistäviä tuloksia saatiin mAb:llä (1F8), joka reagoi positiivisesti signaloivaan molekyyliin Ly49H, jota esiintyy MCMV-resistenteissä C57BL/6-hiirissä. mAb 1F8 värjää myös Ly49 C:tä ja I:tä, mutta näiden reaktiivisuuksien poissulkeminen mAb:llä 5E6, joka tunnistaa Ly49 C:n ja I:n, osoitti, että Ly49H ϩ -solut tunkeutuivat vatsaonteloon ja maksaan ja syntetisoivat erityisen tehokkaasti interferonia ␥ . 1F8 ϩ-solujen mutta ei 5E6 ϩ-solujen poistaminen in vivo mAb-injektioilla lisäsi MCMV-tiittereitä 20-1 000-kertaisesti pernassa ja noin viisinkertaisesti maksassa. LCMV:n tai VV:n titterit eivät lisääntyneet. Nämä MCMV:n vastaiset vaikutukset johtuivat prototyyppisistä NK1.1 ϩ CD3 Ϫ NK-soluista eikä NK1.1 ϩ CD3 ϩ "NK/T"-soluista. Tämä on ensimmäinen todiste siitä, että virusinfektion hallinta in vivo tapahtuu erillisen NK-solujen osajoukon välityksellä.

**Tulos**

Hiiren sytomegalovirusta säätelee luonnollinen tappajasolujen erillinen osajoukko, joka reagoi Ly49H:n monoklonaalisen vasta-aineen kanssa.

**Esimerkki 1.689**

Asykloviirin asykliseen sokerirunkoon ja fleksiimereissä esiintyvään joustava-alustaosaan perustuen suunniteltiin sarja kahdesti joustavia nukleosidianalogeja. Kohdeyhdisteiden antiviraalista potentiaalia arvioitiin, ja niiden todettiin estävän useita koronaviruksia. Merkittävää oli, että yhdiste 2 osoitti selektiivistä antiviraalista aktiivisuutta (CC 50 > 3x EC 50 ) ihmisen koronavirusta (HCoV)-NL63 ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta, mutta ei vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusta kohtaan. HCoV-NL63:n osalta aktiivisuus oli erittäin lupaava, sillä EC 50 < 10 μM ja CC 50 > 100 μM. Näin ollen näitä kahdesti joustavia nukleosidianalogeja pidetään uutena uutena lääkeainekandidaattiluokkana, jolla on potentiaalia tehokasta koronavirusten estoa varten.

**Tulos**

Syklisten flektiimernukleosidianalogien sarjan suunnittelu, synteesi ja arviointi, joilla on koronaviruksen vastainen aktiivisuus Graafinen tiivistelmä HHS Public Access Tekijän käsikirjoitus

**Esimerkki 1.690**

Tässä luvussa keskitytään akustisten aaltojen biosensorialustojen kehittämiseen ja käyttöön bakteerien havaitsemiseksi, erityisesti niiden, jotka perustuvat paksuusleikkausresonaattoriin (TSM). Osoitimme TSM-biosensorin kiinteän ja nestemäisen rajapinnan bakteerien sijoittumisen mekaaniset ja sähköiset vaikutukset ja esittelimme mallin TSM:stä, johon bakteerit ovat kiinnittyneet ja joka toimii kytkettyinä oskillaattoreina. Kokeiden ja mallin avulla saadaan käsitys akustisten aaltolaitteiden tuottamien signaalien luonteesta, kun niitä käytetään bakteerien testaamiseen. "Negatiivisen massan" paradoksi voi olla todellinen uhka bakteerien havaitsemiseen liittyvien koetulosten tulkinnalle. Bakteerien kiinnittymisen voimakkuuteen liittyvän "negatiivisen massan" todellisen luonteen tunteminen edistää merkittävästi "bakteerien punnitsemisen" tulosten ymmärtämistä. Tämän työn tuloksia voidaan käyttää bakteerien havaitsemiseen ja sellaisten bakteerien asettumisen, bakteerikolonisaation, biofilmin muodostumisen ja bakteeri-infektion prosessien valvontaan, joissa bakteerien kiinnittymisellä on merkitystä.

**Tulos**

Akustinen aalto (TSM) -biosensorit: Bakteerien punnitseminen

**Esimerkki 1.691**

Viime vuosina Euroopassa on havaittu useita uusia zoonoottisia vektorivälitteisiä infektioita, joilla voi olla vaikutusta ihmisten terveyteen, kuten Francisella tularensiksen aiheuttama tularemia. Tämä merkittävä patogeeni, joka on yksi nykyisin tunnetuimmista virulenttisista mikro-organismeista, on havaittu yhä uusissa ympäristöissä ja useissa luonnonvaraisissa lajeissa, kuten jäniseläimissä, jyrsijöissä, lihansyöjissä, kaloissa ja selkärangattomissa niveljalkaisissa. F. tularensis on myös herättänyt uutta huolta: bioterroristit voivat käyttää sitä. Tämän asiakirjan tarkoituksena on tarkastella viimeisimmistä taudinpurkauksista julkaistujen tietojen perusteella taudinaiheuttajan pääpiirteitä, biologiaa, immunologiaa ja epidemiologiaa. Lisäksi keskitytään erityisesti taudin zoonoottisiin näkökohtiin, sillä ihmispopulaatioissa esiintyviin tularemian taudinpurkauksiin on usein liittynyt eläintautia.

**Tulos**

Tularemia: Tularemia: Haastava zoonoosi

**Esimerkki 1.692**

31-vuotias mies, jolla oli aiemmin ollut tyypin 1 diabetes mellitus ja äskettäinen kaulan ihoinfektio (jonka vuoksi hänelle tehtiin viilto- ja kuivatusleikkaus ja levofloksasiinihoito), tuli päivystyspoliklinikalle, koska hänellä oli kolmen päivän ajan ollut kuumetta, veristä ysköstä tuottavaa yskää ja hengenahdistusta. Hän oli hiljattain palannut Aasian-matkalta. Hänellä oli takykardia mutta normaali verenpaine, ja happisaturaatio oli 93 % 3 litran nenäkanyylin avulla. Verisolujen määrä oli 21,8 K/UL, ja neutrofiilejä oli 90 %, BUN oli 8 mg/dl ja kreatiniini 1,0 mg/dl ja glukoosi > 350 mg/dl. Rintakehän röntgenkuvassa esitetty epäily kaviteettipneumoniasta varmistui tietokonetomografiassa (kuva 20.1 ).

**Tulos**

Yhteisöperäinen keuhkokuume Hoidon periaatteet Hoitopaikkaa koskevat päätökset Potilaat, jotka on otettu teho-osastolle vaikean yhteisöperäisen keuhkokuumeen (CAP) vuoksi, kuuluvat yleensä jompaankumpaan kahteen ryhmään: (1) ne, joiden

**Esimerkki 1.693**

Huolimatta siitä, että lääketieteellinen yhteisö on kiinnittänyt siihen vain vähän huomiota, haju on kiistatta ratkaiseva tekijä siinä, miten me ihmiset olemme vuorovaikutuksessa ympäristön kanssa. Nenän hengitysteillä on ratkaiseva rooli hajuärsykkeiden välittämisessä ja havaitsemisessa, sillä ne ovat hajuradan ensimmäinen anatominen rakenne. Tämän luvun tavoitteena on antaa kattava yleiskatsaus hajuhäiriöistä, jotka liittyvät sinonasaalisiin hengitysteihin. Tähän sisältyy perusteellinen keskustelu kliinisesti merkityksellisestä nenän hajuaistin anatomiasta ja fysiologiasta, hajuhäiriöiden luokittelujärjestelmistä sekä erilaisista etiologioista ja patofysiologisista mekanismeista, jotka aiheuttavat tämän tärkeän tautikokonaisuuden. Lisäksi esitetään systemaattinen kliininen lähestymistapa hajuhäiriöiden diagnosointiin ja kliiniseen tutkimukseen sekä kattava katsaus nykyisin käytettävissä oleviin lääketieteellisiin ja kirurgisiin hoitomuotoihin.

**Tulos**

Nenäontelon sairaudet

**Esimerkki 1.694**

Vaxign on ensimmäinen verkkopohjainen rokotteiden suunnittelujärjestelmä, joka ennustaa rokotuskohteita genomisekvenssien perusteella käyttämällä käänteisen rokotekologian strategiaa. Vaxign-putken ennustettuihin ominaisuuksiin kuuluvat proteiinien subcellulaarinen sijainti, transmembraanihelikit, adheesinin todennäköisyys, säilyminen ihmisen ja/tai hiiren proteiineihin nähden, sekvenssin poissulkeminen ei-patogeenisten kantojen genomista ja epitoopin sitoutuminen MHC-luokan I ja II:een. Ennalta laskettu Vaxign-tietokanta sisältää rokotuskohteiden ennustamisen > 70 genomille. Vaxign tekee myös dynaamisen rokotuskohteen ennusteen syötesekvenssien perusteella. Ohjelman hyödyllisyyden osoittamiseksi rokotekandidaatit uropatogeenistä Escherichia colia (UPEC) vastaan ennustettiin Vaxignin avulla ja niitä verrattiin erilaisiin kokeellisiin tutkimuksiin. Tuloksemme osoittavat, että Vaxign on tarkka ja tehokas rokotteiden suunnitteluohjelma.

**Tulos**

Menetelmäraportti Vaxign: Ensimmäinen verkkopohjainen rokotteiden suunnitteluohjelma käänteistä rokotekehitystä varten ja sovelluksia rokotekehitykseen

**Esimerkki 1.695**

CD8+ T-solujen immuniteetin induktioon tähtäävien DNA-rokotteiden heikon antigeenin esittelyn ja immunogeenisuuden aiheuttamien rajoitusten kiertämiseksi olemme luoneet yksiketjuisia MHC I -trimerejä (MHC I SCT), jotka koostuvat yhdestä polypeptidiketjusta, jossa on lineaarinen koostumus antigeenistä peptidiä, β2-mikroglobuliinia ja MHC-luokan I -molekyylin raskasta ketjua, jotka on liitetty toisiinsa taipuisilla linkkereillä. Koska SCT on valmiiksi koottu, sen antigeenipeptidi/MHC-kompleksit ilmentyvät ja esittäytyvät paremmin solun pinnalla. Lisäksi DNA-rokotus plasmidi-DNA:lla, joka koodaa SCT:tä, joka sisältää immunodominantin virusepitoopin, sai aikaan suojaavan CD8+ T-soluvasteen tappavaa virusinfektiota vastaan. Näiden havaintojen laajentamiseksi testasimme tässä SCT-DNA-rokotteiden tehoa bakteeri-infektioita vastaan. Hiiren Listeria monocytogenes -infektiomallissa H-2K d:tä ja immunodominanttipeptidiä LLO 91-99 koodaava SCT-DNA-rokote tuotti toimivia primaari- ja muistipeptidispesifisiä CD8 + T-soluja, jotka antoivat osittaisen suojan L. monocytogenes -infektiota vastaan. K d /LLO 91-99 SCT:iden DNA-immunisointi tuotti toiminnallisia CD8 + T-muistisoluja CD4 + T-soluista riippumatta, vaikka kognatiivisten tai ei-kognatiivisten CD4 + -helper T-solujen epitooppien ilmentyminen lisäsi SCT:iden suojaavaa tehoa. Tutkimuksemme osoittaa lisäksi, että SCT toimii tehokkaana alustana DNA-rokotteille erilaisia tartuntatauteja vastaan.

**Tulos**

Yksiketjuiset MHC I -trimereihin perustuvat DNA-rokotteet, jotka suojaavat Listeria monocytogenes -infektiolta

**Esimerkki 1.696**

Tarttuakseen soluihin polyomavirus (PyV) kulkee solun pinnalta endoplasmiseen retikulumiin (ER), jossa se kaappaa ERAD-koneiston (ERAD, ER-associated degradation) elementtejä tunkeutuakseen ER-kalvon läpi ja päästäkseen sytosoliin. Sytosolista virus siirtyy tumaan, jossa viruksen genomin transkriptio ja replikaatio mahdollistuvat, mikä johtaa lyyti-infektioon tai solumuutokseen. On edelleen arvoitus, miten PyV käyttää ERAD-koneistoa hyväkseen läpäistäkseen ER-kalvon ja päästäkseen sytosoliin, joka on ratkaiseva vaihe infektiossa. Viimeaikaiset tutkimukset ovat kuitenkin hitaasti paljastaneet monia tämän prosessin näkökohtia. Näiden uusien oivallusten pitäisi edistää pyrkimyksiämme kehittää tehokkaampia hoitomuotoja PyV:n aiheuttamia ihmissairauksia vastaan.

**Tulos**

virukset Miten polyomavirukset käyttävät ERAD-koneistoa hyväkseen aiheuttaakseen infektion?

**Esimerkki 1.697**

Hengitystiepatogeenien uskotaan olevan osallisena astman patogeneesissä ja pahenemisvaiheissa kaikissa ikäryhmissä; iäkkäiden ihmisten hengitysteiden mikrobiomista tiedetään kuitenkin vain vähän. Tutkimuksen tavoite: Tunnistaa hengitystiepatogeeneja iäkkäiden astmaatikkojen indusoidusta ysköksestä (IS) ja määrittää yhteys patogeenien ja astman aktiivisuuden merkkiaineiden välillä. Aineisto ja menetelmät: Kaksikymmentäyhdeksän vakaata astmaa sairastavaa henkilöä, joista 15 oli yli 65-vuotiaita ja 14 30-49-vuotiaita, joille tehtiin kliininen arviointi, fraktionaalisen uloshengitetyn typpioksidin mittaus ja ysköksen induktio. Taudinaiheuttajat havaittiin multipleksisellä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. IS:n supernatanttien periostiinipitoisuus mitattiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä. Seerumin eosinofiilinen kationinen proteiini ja kokonais-IgE-pitoisuudet mitattiin ImmunoCAP-menetelmällä. Päätelmät: Vaikka astman joissakin kliinisissä ja tulehduksellisissa ominaisuuksissa on eroja iäkkäiden ja ei-ikäisten astmaatikkojen välillä, patogeenien havaitsemisprosentit näiden kahden ryhmän IS-eritteissä ovat samanlaiset.

**Tulos**

Hengitystiepatogeenien profiili iäkkäiden ja muiden kuin iäkkäiden astmaatikkojen aiheuttamassa ysköksessä

**Esimerkki 1.698**

Taustaa: Hengitystieinfektioiden on jo pitkään tiedetty vaikuttavan astman pahenemisvaiheiden esiintymiseen. Viimeisten 20 vuoden aikana on pyritty paljon selvittämään, mikä on virusperäisten hengitystieinfektioiden rooli astman kehittymisessä. Katsauksen laajuus: Tässä katsauksessa esitellään yleisesti virusten merkitystä astman pahenemisessa ja astman induktiossa. Tarkastelemme kirjallisuuden viimeisimpiä lisäyksiä viimeisten kolmen vuoden aikana keskittyen erityisesti influenssan, rinoviruksen, bocaviruksen, hengitystieinfektioviruksen ja metapneumoviruksen kliinisiin ja epidemiologisiin tutkimuksiin. Tärkeimmät päätelmät: Virusinfektiolla on todennäköisesti merkittävä rooli ympäristön vaikutuksessa astman syntyyn. Tämä artikkeli on osa erikoisnumeroa nimeltä: Biochemistry of Asthma. Yleinen merkitys: Ymmärrys virusten merkityksestä astman pahenemisessa ja puhkeamisessa auttaa vähentämään astman sairastuvuutta tulevaisuudessa. Tämä artikkeli on osa erikoisnumeroa nimeltä: Biochemistry of Asthma.

**Tulos**

Virukset ja astma ☆

**Esimerkki 1.699**

Taustaa: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) on eräänlainen diffuusi interstitiaalinen keuhkosairaus, jolle on ominaista fibroblastisten tulppien patologia hengitysteiden keuhkoputkien, keuhkorakkuloiden ja keuhkorakkuloiden luumenissa. BOOP:n esiintymistä ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tartunnan saaneilla potilailla on kuvattu harvoin, eikä kliinisiä tapausselostuksia Koreassa ole ollut. Tapauksen esittely: Kymmenen vuotta aiemmin HIV-diagnoosin saanut 24-vuotias nainen otettiin sairaalaan, koska hänellä oli ollut 1 vuoden ajan yskää ja ysköstä sekä 3 päivää sitten kuumetta. Hän oli noudattanut huonosti antiretroviraalista hoitoa (ART) ruoansulatuskanavan vaivojen vuoksi. Vastaanottohetkellä hänen CD4-T-solujensa määrä oli 5 solua/mm 3 . Korkearesoluutioisessa tietokonetomografiassa (TT) todettiin molemmissa keuhkoissa pieniä sentrilobulaarisia kyhmyjä, joissa oli puu nupussa -kuvio. Bakteeriviljely, Pneumocystis jirovecii -polymeraasiketjureaktio (PCR), Aspergillus galaktomannaaniantigeenin (Ag) määritys ja hengitystieviruksen PCR olivat negatiivisia. Rintakehän röntgenkuva parani nopeasti 7 päivän tuberkuloosilääkityksen, keftriaksonin ja klaritromysiinin jälkeen. Miliaalinen tuberkuloosi vaikutti epätodennäköiseltä, kun otetaan huomioon nopea röntgenologinen paraneminen ja negatiiviset tuberkuloosin PCR-tulokset. Tuntemattoman etiologian vuoksi suoritimme videoavusteisen thorakoskooppisen leikkauksen (VATS) selvittääksemme diffuusin keuhkoinfiltraation syyn. Patologiset löydökset vastasivat BOOP:tä, kun taas kudoksen happokovien bakteerien (AFB) värjäys ja tuberkuloosin PCR-tulokset olivat negatiivisia. Tuberkuloosilääkitys ja laskimonsisäinen keftriaksoni lopetettiin, kun taas klaritromysiinimonoterapiaa jatkettiin. Viisi kuukautta kotiutumisen jälkeen potilas oli oireeton ja rintakehän röntgenkuva oli normaali, ja kun hänen sitoutumisensa ART-hoitoon parani, hänen CD4-T-solujensa määrä nousi 181 soluun/mm 3 . Klaritromysiini lopetettiin tuolloin, ja potilas on tällä hetkellä säännöllisessä avohoidon seurannassa. Päätelmät: Tämä tapaus viittaa siihen, että makrolidit ovat mahdollinen hoitovaihtoehto HIV-infektoituneille potilaille, joilla on lievä BOOP. Tapauksissa, jotka ovat muuten selittämättömiä tai jotka eivät reagoi hoitoon, BOOP olisi otettava huomioon ja tehtävä kirurginen biopsia BOOP-diagnoosin vahvistamiseksi.

**Tulos**

Tapauksessa bronchiolitis obliterans -keuhkokuume HIV-infektoituneella korealaisella potilaalla, jota hoidettiin onnistuneesti klaritromysiinillä.

**Esimerkki 1.700**

Koska vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) taudinpurkaukset saattavat ilmaantua uudelleen, viruslääkkeiden tunnistaminen on erittäin tärkeää. Aiemmin osoitimme, että SARS-CoV:n piikkiproteiinin (SARS-S-proteiini) aktivoima solutekijä TNF-␣-konvertoiva entsyymi (TACE) osallistuu positiivisesti viruksen sisäänpääsyyn, mikä viittaa siihen, että TACE on mahdollinen kohde viruslääkkeiden kehittämiseksi. Osoittaaksemme tämän mahdollisuuden testasimme tässä TACE:n estäjien vaikutuksia viruksen sisäänpääsyyn. In vitro- ja in vivo -tiedot osoittivat, että TACE:n estäjä TAPI-2 vaimensi sekä SARS-S-proteiinia lentiviraalivektorin selkärangassa ilmentävän pseudotyyppisen viruksen että infektiivisen SARS-CoV:n pääsyä. TAPI-2 esti sekä SARS-S-proteiinin aiheuttaman SARS-CoV:n reseptorin, angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2) irtoamisen että TNF-␣-tuotannon keuhkokudoksissa. Koska SARS-S-proteiinin aiheuttamaa ACE2:n alaregulaatiota ehdotettiin vakavien kliinisten oireiden etiologiseksi tapahtumaksi, tietomme viittaavat siihen, että TACE-antagonistit estävät SARS-CoV-infektiota ja lieventävät myös sen vakavia kliinisiä seurauksia.

**Tulos**

TACE-antagonistit, jotka estävät SARS-CoV:n piikkiproteiinin aiheuttaman ACE2:n irtoamisen, ovat ehdokkaita viruslääkkeiksi.

**Esimerkki 1.701**

Nipah-virus (NiV) on nouseva zoonoosivirus, joka tarttuu lepakoiden välityksellä ihmisiin ja sikoihin ja aiheuttaa vakavan hengitystiesairauden ja usein kuolemaan johtavan enkefaliitin. NiV-glykoproteiini (G) -proteiinia vastaan suunnattujen vasta-aineiden tiedetään olevan tärkeässä asemassa NiV-infektion poistamisessa ja rokotteen aiheuttaman suojaavan immuniteetin aikaansaamisessa. Viime aikoina on osoitettu, että myös T-solut osallistuvat NiV-infektiosta toipumiseen. Toistaiseksi tiedetään suhteellisen vähän T-soluvasteiden roolista ja NiV-G:n antigeenisistä kohteista, jotka CD8-T-solut tunnistavat. Tässä tutkimuksessa NiV-G-proteiini toimi kohdeimmunogeenina NiV-spesifisten soluvälitteisten immuunivasteiden aktivoimiseksi. Modifioitua Vaccinia-virus Ankaraa (MVA), joka on prekliiniseen ja kliiniseen rokotetutkimukseen testattu turvallisuustestattu rokoteviruskanta, käytettiin sellaisten MVA-NiV-G-rokotekandidaattien tuottamiseen, jotka ilmentävät rekombinantti NiV-G:n eri versioita. Koko NiV-G-proteiinin kattavia päällekkäisiä peptidejä käytettiin tunnistamaan päähistokompatibiliteettikompleksin luokan I/II rajoitetut T-soluvasteet tyypin I interferonireseptoripuutteisilla (IFNAR-/-) hiirillä MVA-NiV-G-rokote-ehdokkailla rokottamisen jälkeen. Olemme tunnistaneet NiV-G-proteiinista H2-b-rajoitteisen nonameeripeptidi-epitoopin, jolla on CD8 T-solujen antigeenisyys, ja H2-b 15-merin, jolla on CD4 T-solujen antigeenisyys. Tämän epitoopin tunnistaminen ja MVA-NiV-G-rokote-ehdokkaiden saatavuus auttavat arvioimaan NiV-G-spesifisiä immuunivasteita ja rokotevälitteisen suojan mahdollisia immuunikorrelaatteja sopivissa NiV-G-infektion hiirimalleissa. On huomattava, että NiV-G:n liukoinen versio oli edullinen NiV-G-spesifisten soluvälitteisten immuunivasteiden aktivoinnissa näiden peptidien avulla. ensimmäisen kerran NiV:n ilmaantuessa Etelä-Intiassa [2] . NiV:stä on tunnistettu kaksi kantaa, Malesian ja Bangladeshin kannat, joilla on 91,8 prosentin sekvenssihomologia [3] . NiV aiheuttaa vakavia hengitystiesairauksia ja enkefaliittia [4] [5] [6] , ja keskimääräinen kuolleisuusaste (CFR) on 40-75 % [7] . Lisäksi monilla NiV:n molempien kantojen aiheuttamista infektioista eloonjääneillä on havaittu pitkäaikaisia neurologisia seurauksia ja jopa enkefaliitin uusiutumista [8] [9] [10] . NiV:n ja Hendra-viruksen (HeV) luonnollinen reservuaari ovat Pteropus-suvun hedelmälepakot, jotka ovat laajalti levinneet Aasiassa, Australaasiassa ja osassa Afrikkaa [11, 12] . Lisäksi NiV:llä on laaja lajitrooppisuus, ja se voi aiheuttaa taudin monille eläinlajeille [13] [14] [15] . NiV voi tarttua ihmisiin useiden reittien kautta, joita ovat lepakoiden eritteillä saastuneen ruoan nauttiminen [16], tartunta monistumisisännistä, kuten sioista [4] , ja suora ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta hyvin läheisten kontaktien välillä [17] . Tällä hetkellä ei ole saatavilla ihmisille tarkoitettuja, luvan saaneita hoitoja tai ennaltaehkäiseviä rokotteita, minkä vuoksi tehokkaiden ennaltaehkäisevien toimenpiteiden kehittäminen on välttämätöntä. Tähän mennessä on saatu näyttöä siitä, että henipaviruksen glykoproteiini G on erittäin lupaava kohde viruksia neutraloiville vasta-aineille, joilla torjutaan erittäin patogeenisten henipavirusten aiheuttamia infektioita. NiV:n ja HeV:n G-glykoproteiineilla on 83 prosentin aminohapposekvenssihomologia, ja ne ovat tyypin II transmembraaniproteiineja [18] . Molempien virusten glykoproteiinit sitoutuvat isäntäsolun epriini-B2- ja epriini-B3-reseptoreihin [19] [20] [21] [22] , jotka ovat hyvin konservoituneita monissa lajeissa [23] . Toistaiseksi lupaavin terapeuttinen lähestymistapa Henipavirusinfektiota vastaan perustuu kokeellisen ihmisen monoklonaalisen vasta-aineen m102.4 käyttöön, joka sitoo HeV:n (HeV-G) ja NiV:n (NiV-G) glykoproteiineissa olevaa epriini-B2- ja epriini-B3-reseptorin sitoutumiskohtaa [24] . m102.4:n suojaavaa tehoa on onnistuneesti arvioitu erilaisissa prekliinisissä malleissa, mukaan lukien fretit ja afrikkalaiset vihreät apinat (AGM) [25] [26] [27] . Tällä hetkellä useiden NiV-G:tä sisältävien rokotteiden on prekliinisissä testeissä osoitettu suojaavan tappavilta haasteinfektioilta. Näihin rokote-ehdokkaisiin kuuluvat rekombinantti-virukset, jotka on kehitetty käyttäen rokotevirusta [28], kanarialintuvirusta [29], vesicular stomatitis -virusta (VSV) [30-34], raivotautivirusta [35], tuhkarokkovirusta [36] ja adenovirusalustoja [37, 38] . Tähän mennessä ainoa lisensoitu Henipavirusrokote on hevosrokote HeV:tä vastaan, Equivac ® HeV, joka hyväksyttiin käytettäväksi hevosille Australiassa vuonna 2012 [39]. Tämä rokote on alayksikkörokote, joka koostuu HeV-G:n liukoisesta muodosta (HeVsG) [19, [39] [40] [41] . HeVsG-alayksikkörokotteen on osoitettu suojaavan NiV:ltä kissoilla [42], freteillä [43] ja kädellisillä [44] mutta ei sioilla [45] . HeVsG:n kyky suojata NiV-infektiolta joissakin eläinmalleissa oikeuttaa arvioimaan rokotetta, joka sisältää NiV:n glykoproteiini G:n liukoista muotoa. Vasta-aineiden merkitys suojaavassa immunisaatiossa NiV-infektiota vastaan on raportoitu laajalti, mutta NiV-spesifisestä T-soluvälitteisestä immuniteetista on kuitenkin vain vähän tietoa. Näin ollen on kiinnostavaa ymmärtää paremmin T-solujen roolin rokotteen aiheuttamassa suojassa NiV:tä vastaan. Tämä puolestaan auttaa uusien ja parempien rokotekandidaattien kehittämisessä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin rekombinantti muunnettua Vaccinia virus Ankaraa (MVA) NiV-G-antigeenien levittämiseksi [46] . Rakensimme kaksi MVA-NiV-G-rokotekandidaattia, jotka ilmentävät täyspitkää NiV-G:tä tai liukoista NiVsG-muotoa. Rokotekandidaatit olivat geneettisesti stabiileja ja monistuivat tehokkaasti primaarisissa kanan alkion fibroblasteissa, joka on MVA-rokotteiden valmistuksessa käytetty soluviljelyjärjestelmä. Tärkeää on, että rokottamalla hiiriä, joilta puuttuu interferoni alfa/beta-reseptori (IFNAR-/-), saatiin aikaan helposti havaittavia NiV-G-spesifisiä CD8- ja CD4-T-soluja. Tunnistimme NiV-G:stä mahdollisen H2-b-rajoitetun epitoopin, joka stimuloi antigeenispesifisiä CD8-T-soluja, ja mahdollisen H2-IAb-rajoitetun epitoopin, joka stimuloi antigeenispesifisiä CD4-T-soluja. Mielenkiintoista oli, että verrattuna täyspitkään NiV-G:hen liukoinen antigeeni NiVsG indusoi huomattavasti voimakkaampia epitooppispesifisiä T-soluvasteja. Työmme on merkityksellinen tulevissa tutkimuksissa, joissa luonnehditaan NiV-G-spesifisiä T-soluvasteet NiV:n prekliinisissä malleissa. Aineisto ja menetelmät IFNAR-/-hiiret [47], jotka on risteytetty yli 20-kertaisesti C57BL/6-taustaan (kasvatettiin SPF-olosuhteissa (specified-pathogen-free), eristettyihin häkkiyksiköihin (IsoCage, Tecniplast,

**Tulos**

Nipah-viruksen glykoproteiini G:n liukoinen versio, jota rokottamisvirus MVA toimittaa, aktivoi hiirillä spesifisiä CD8- ja CD4-T-soluja.

**Esimerkki 1.702**

Tavoite: Veriviljelytutkimusten saanto on ollut alhainen, ja ne vaikuttavat harvoin kliinisiin tuloksiin. Huolimatta monista tutkimuksista, joissa ennustetaan CAP-potilaiden bakteerien todennäköisyyttä, näitä tuloksia on harvoin sovellettu kliiniseen käytäntöön, ja veriviljelyjen käyttö CAP-potilailla lisääntyy edelleen. Tässä tutkimuksessa arvioitiin aiemmin johdetun ja validoidun bakteremian ennustussäännön käyttöönoton vaikutuksia. Menetelmät: Tässä rekisteriin perustuvassa ennen ja jälkeen -tutkimuksessa käytimme kappaleittaista regressioanalyysia veriviljelyjen määrän vertailemiseksi ennen ja jälkeen ennustussäännön käyttöönoton. Vertailimme myös 30 päivän kuolleisuutta, päivystyspoliklinikalla oleskelun kestoa, aikaa, joka kului ensimmäiseen antibioottilääkitykseen päivystykseen saapumisen jälkeen, ja antibioottihoitoon tehtyjä muutoksia veriviljelyjen tuloksena. Alaryhmäanalyysissä vertailimme kahta ryhmää (ennustussäännön käytön kanssa tai ilman sitä) käyttöönottojakson jälkeen käyttämällä propensity score matching -menetelmää. Tulokset: Käyttöönoton jälkeen veriviljelyjen määrä laski 85,5 prosentista 78,1 prosenttiin (P = 0,003) ilman merkittäviä muutoksia 30 päivän kuolleisuudessa ja antibioottihoidossa. Alkuvaiheen antibioottikuurin kesto (231 min vs. 221 min, P = 0,362) ja sairaalassaoloaika (1019 min vs. 954 min, P = 0,354) eivät muuttuneet merkittävästi. Alaryhmäanalyysissä ryhmä, joka käytti ennustussääntöä, aloitti antibioottihoidon 25 minuuttia nopeammin (P = 0,002) ja sai 48 minuuttia lyhyemmän hoitojakson (P = 0,007) kuin ryhmä, joka ei käyttänyt sääntöä. Päätelmät: Bakteremian ennustamissäännön käyttöönotto CAP-potilailla vähensi veriviljelyjen määrää vaikuttamatta 30 päivän kuolleisuuteen ja antibioottihoitoon.

**Tulos**

Alkuperäinen panos

**Esimerkki 1.703**

Akuutit hengitystieinfektiot ovat maailmanlaajuisesti merkittävä sairastuvuuden aiheuttaja. 1 Eräät varhaisimmista näiden infektioiden epidemiologiaa kuvaavista tutkimuksista olivat kotitalouksien kohorttitutkimuksia. [2] [3] [4] [5] [6] [7] Suurimmat näistä tutkimuksista tehtiin Seattlessa, Washingtonissa ja Tecumsehissa, Michiganissa 1960- ja 1970-luvuilla 6,7, ja niistä saatiin tietoa ARI:n suhteellisesta esiintymistiheydestä, kausiluonteisuudesta ja oireiden ominaispiirteistä pian sen jälkeen, kun monet hengitystievirukset oli tunnistettu. 7 Koska ensisijaisena tavoitteena oli selvittää kotitalouden rakenteen merkitystä hengitystievirusten kausittaiseen esiintyvyyteen ja leviämiseen, yksilön pitkittäinen tartuntahistoria ei ollut keskeisessä asemassa. Tecumseh Study of Respiratory Illness -tutkimuksen ensimmäisen vaiheen aikana kotitalouksia pidettiin raportissa vain yhden vuoden ajan, minkä jälkeen ne vaihdettiin vähitellen, jotta koko yhteisö olisi ajan mittaan edustettuna. 8 Näissä historiallisissa tutkimuksissa virusten tunnistamisessa käytettiin soluviljelmiä, mikä on menetelmä, joka edellyttää näytteiden nopeaa käsittelyä ja joka on huomattavasti vähemmän herkkä kuin nykyiset molekyylimenetelmät. 9 Tästä syystä Tecumsehin tutkimuksessa ja muissa tutkimuksissa luotettiin laajalti influenssatartunnan serodiagnostiikkaan, jossa käytettiin kahdesti vuodessa otettavia verinäytteitä. 10 Tartuntoja ei voitu ajoittaa niiden henkilöiden osalta, jotka olivat vain serologisesti positiivisia, mikä rajoitti mahdollisuuksia tehdä vankkoja analyysejä tartuntamalleista. 11 Nykyisten molekyylitekniikoiden avulla on paljon helpompaa tunnistaa laaja valikoima hengitystieinfektion aiheuttajia. Näin voidaan dokumentoida infektio, samanaikainen infektio ja myöhempi uusintatartunta. Näytteiden kerääminen lyhyen ajan kuluessa oireiden alkamisesta maksimoi edelleen hengitystiesairauteen liittyvien virusten tarkan ja oikea-aikaisen tunnistamisen todennäköisyyden tartuntatutkimuksia ja rokotteiden tehoa koskevia tutkimuksia varten. Myös säännöllisten verinäytteiden kerääminen on edelleen arvokasta sekä virusten tunnistamiseksi että suojan serologisten korrelaatioiden analysoimiseksi. Household Influenza Vaccine Evaluation (HIVE) -tutkimus on käynnissä oleva kotitalouksien prospektiivinen kohorttitutkimus, joka alkoi vuonna 2010. HIVE-tutkimus perustuu alkuperäiseen hengitystiesairauksia koskevaan Tecumseh-tutkimukseen 6, mutta siihen on tehty useita keskeisiä muutoksia sairauden seurantaan ja hengitystievirusten tunnistamiseen käytettäviin laboratoriomenetelmiin. Vaikka hengitystievirusinfektioita voitiin tutkia yleisesti, ensisijaisena tavoitteena oli arvioida influenssarokotteiden tehokkuutta kohorttirakenteella, jotta niitä voitaisiin verrata tutkimuksiin, joissa käytetään testinegatiivista rakennetta (TND). TND:ssä näytteet kerätään osallistujilta, jotka täyttävät hengitystiesairaustapauksen V C Tekijä(t)

**Tulos**

Tietoresurssiprofiili Tietoresurssiprofiili: HIVE-tutkimus (Household Influenza Vaccine Evaluation) Tietoresurssien perusteet.

**Esimerkki 1.704**

Autoimmuunisairauden, demyelinoivan multippeliskleroosin (MS-taudin) tärkein tunnusmerkki on immuunisolujen tunkeutuminen aivoihin ja selkäytimeen, mikä johtaa myeliinin tuhoutumiseen, mikä hidastaa hermoimpulssien johtumista ja aiheuttaa aksonivaurioita, jotka johtavat motoriseen ja kognitiiviseen heikkenemiseen. MS-taudin nykyisissä hoidoissa keskitytään immuunisolujen tunkeutumisen hillitsemiseen keskushermostoon (CNS). Nämä hoidot vähentävät pahenemisvaiheiden määrää ja parantavat elämänlaatua, mutta ne eivät poista pahenemisvaiheita kokonaan, joten pitkäaikainen työkyvyttömyys ei parane. Siksi tarvitaan hoitoaineita, jotka suojaavat keskushermostoa. Sekä eläinmalleissa että MS-tautia sairastavilla ihmisillä T-solujen pääsyä keskushermostoon pidetään yleensä tulehduksen käynnistävänä tapahtumana. Jotta voidaan arvioida, suojaako lääke keskushermostoa, on suljettava pois mahdolliset vaikutukset immuunisolujen infiltraatioon tai proliferaatioon periferiassa. Tässä protokollassa kuvataan, miten määritetään, johtuuko lääkehoidon jälkeen havaittu keskushermoston suojaus siitä, että keskushermostoon tunkeutuvia immuunisoluja heikennetään tai keskushermoston solujen kuolema estetään tulehdusinfektion aikana. Kyky tutkia MS-taudin hoitoja, jotka suojaavat keskushermostoa tulehdusinfiltraatioiden aikana, on erittäin tärkeää terapeuttisten strategioiden kehittämisen kannalta, koska nykyiset hoidot vähentävät mutta eivät täysin poista relapseja (eli immuunisolujen tunkeutumista), jolloin keskushermosto jää alttiiksi rappeutumiselle.

**Tulos**

Immuunijärjestelmän tukahduttamisen ja keskushermoston suojelun määrittäminen autoimmuunidemyelinaation farmakologisia interventioita varten.

**Esimerkki 1.705**

Hengitettävän pernaruton taudinpurkauksen oikea-aikainen havaitseminen on kriittisen tärkeää kliinisen ja kansanterveydellisen hoidon kannalta. Syndroomaseurantaan on panostettu huomattavasti, mutta vain vähän tiedetään siitä, miten se toimii suhteessa rutiininomaiseen kliiniseen tapauslöydökseen hengitystiepernaruttoepidemian havaitsemisessa. Suoritimme simulaatiotutkimuksen, jossa verrattiin kliinisten tapausten selvittämistä ja oireenmukaista seurantaa hengitysteitse tarttuvan pernaruton taudinpurkauksen havaitsemiseksi. Simuloidun 1 kilon pernaruton itiöiden levittämisen jälkeen syndroomaattisen seurannan avulla ensin havaittujen taudinpurkausten osuus oli 0,59, kun spesifisyys oli 0,9, ja 0,28, kun spesifisyys oli 0,975. Syndroomavalvonnasta saatava keskimääräinen havaitsemishyöty oli 1,0 päivää, kun spesifisyys oli 0,9, ja 0,32 päivää, kun spesifisyys oli 0,975. Vaikka oireyhtymäseuranta oli riittävän herkkä havaitsemaan huomattavan osan tautipesäkkeistä ennen kliinisen tapauksen toteamista, se tuotti usein vääriä hälytyksiä.

**Tulos**

Hengitysteitse leviävän pernaruttoepidemian havaitsemisen arviointi Hengitysteitse leviävän pernaruttoepidemian havaitseminen Kehittyvät tartuntataudit - www Hengitysteitse leviävän pernaruttoepidemian havaitseminen Kehittyvät tartuntataudit - www

**Esimerkki 1.706**

Maailmanlaajuisen ilmastonmuutoksen odotetaan vaikuttavan veteen liittyvien äärimmäisten sääilmiöiden, kuten liiallisen sademäärän, tulvien ja kuivuuden, esiintymistiheyteen, voimakkuuteen ja kestoon. Teimme järjestelmällisen katsauksen, jossa tarkastelimme tällaisten tapahtumien jälkeisiä vesivälitteisiä tautitapauksia ja niiden jakautumista erityyppisten veteen liittyvien äärimmäisten sääilmiöiden välillä. Tutkimuksessa tehtiin hakuja neljästä lääketieteellisestä ja meteorologisesta tietokannasta (Medline, Embase, GeoRef, PubMed) ja maailmanlaajuisesta sähköisestä raportointijärjestelmästä (ProMED) vuosilta 1910-2010. Tutkimuksessa tunnistettiin ja otettiin mukaan 87 vesivälitteistä tautitapausta, joihin liittyi äärimmäisiä veteen liittyviä sääilmiöitä, sekä 235 ProMED-raporttia. Voimakkaat sateet ja tulvat olivat yleisimpiä äärimmäisiin sääoloihin liittyviä taudinpurkauksia edeltäviä tapahtumia, ja niitä raportoitiin 55,2 prosentissa ja 52 prosentissa tapauksista. 9 prosenttia tileistä. Yleisimmät taudinaiheuttajat näissä taudinpurkauksissa olivat Vibrio spp. (21,6 %) ja Leptospira spp. (12,7 %). Veteen liittyvien äärimmäisten sääilmiöiden jälkeiset taudinpurkaukset johtuivat usein juomaveden saastumisesta (53,7 %). Taudinpurkausten raportoinnissa havaittiin eroja tieteellisen kirjallisuuden ja ProMEDin välillä. Veteen liittyvät äärimmäiset sääilmiöt ovat riski kansanterveydelle sekä kehittyneissä että kehitysmaissa, mutta niiden vaikutukset ovat suhteettomat ja todennäköisesti pahentavat nykyisiä terveyseroja. Tämän artikkelin verkkoversio julkaistaan Open Access -ympäristössä Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike -lisenssin <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.5/> ehtojen mukaisesti. Kaupalliseen uudelleenkäyttöön on saatava Cambridge University Pressin kirjallinen lupa.

**Tulos**

Äärimmäiset veteen liittyvät sääilmiöt ja vesivälitteiset taudit

**Esimerkki 1.707**

T-solujen immunoglobuliinimusiinidomeeni-1 (TIM-1) on fosfatidyyliseriinin (PS) reseptori, joka välittää filoviruksen pääsyä soluihin vuorovaikutuksessa virionien PS:n kanssa. TIM-1:n ilmentymisen on todettu vaikuttavan Ebola-viruksen (EBOV) patogeneesiin; on kuitenkin edelleen epäselvää, johtuuko tämä siitä, että TIM-1 toimii filoviruksen reseptorina in vivo, vai, kuten toiset ovat esittäneet, TIM-1 aiheuttaa sytokiinimyrskyn, jonka T-solun ja virionin vuorovaikutukset saavat aikaan. Tässä käytämme BSL2-mallivirusta, joka ilmentää EBOV-glykoproteiinia, osoittaaksemme TIM-1:n merkityksen viruksen reseptorina myöhään in vivo -infektion aikana. Tutkimuksemme osoittavat, että EBOV GP/rVSV-infektion myöhäisvaiheessa TIM-1 lisäsi viruskuormaa ja siihen liittyvää kuolleisuutta, mikä on johdonmukaista tämän reseptorin tärkeän roolin kanssa viruksen pääsyssä. Tämä työ viittaa siihen, että inhibiittorit, jotka estävät TIM-1:n ja viruksen vuorovaikutuksen, voivat toimia tehokkaina viruslääkkeinä, jotka vähentävät viruskuormaa EBOV-infektion myöhäisvaiheessa. T-solujen immunoglobuliinimusiinidomeeni-1 (TIM-1) on yksi monista fosfatidyyliseriini- (PS-) reseptoreista, jotka välittävät apoptoottisten kappaleiden puhdistumista sitomalla PS:ää kuolleiden tai kuolevien solujen pinnalla. Kuorelliset virukset jäljittelevät apoptoottisia elimiä paljastamalla PS:n viruskalvon ulkolehdellä. Vaikka TIM-1:n on osoitettu toimivan tarttumistekijänä/reseptorina filoviruksille kudosviljelmissä, TIM-1:n roolia reseptorina in vivo on tutkittu vain harvoissa tutkimuksissa. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, onko TIM-1 kriittinen tekijä Ebola-viruksen glykoproteiinivälitteisen infektion kannalta BSL2-malliviruksen avulla. Osoitamme, että TIM-1:n ilmentymisen menetys vähentää viruskuormaa infektion myöhäisvaiheessa ja vähentää merkittävästi viruksen aiheuttamaa kuolleisuutta. Nämä havainnot osoittavat, että TIM-1 toimii tärkeänä reseptorina Ebola-virukselle in vivo. TIM-1/EBOV-vuorovaikutusten estäminen voi olla tehokas viruslääkitysstrategia, jolla voidaan vähentää viruskuormaa ja patogeenisuutta EBOV-infektion myöhäisvaiheessa. TIM-1 tehostaa Ebola-viruksen patogeneesiä PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.org/10.

**Tulos**

TIM-1 toimii Ebola-viruksen reseptorina in vivo, mikä lisää viremiaa ja patogeneesiä.

**Esimerkki 1.708**

Replikonipohjainen DNA-rokote, joka koodaa koiran parvoviruksen (CPV) VP2-geeniä, kehitettiin kloonaamalla CPV-VP2-geeni replikonipohjaiseen DNA-rokotevektoriin (pAlpha). Replikonipohjaisen DNA-rokotteen ominaisuuksia, kuten transkriptien itseamplikoitumista ja apoptoosin induktiota, analysoitiin transfektoiduissa nisäkässoluissa. Kun pAlpha-CPV-VP2 injisoitiin koirille ihon sisäisesti DNA-lähtöisenä replikonipohjaisena DNA-rokotteena, se sai aikaan CPV-spesifisen humoraalisen ja soluvälitteisen immuunivasteen. Viruksen neutralointivasteet ja lymfosyyttien proliferatiiviset vasteet olivat korkeampia kuin tavanomaisen CPV-DNA-rokotteen ja kaupallisen CPV-rokotteen vasteet. Nämä tulokset osoittivat, että DNA-replikonipohjainen CPV-DNA-rokote indusoi tehokkaasti sekä CPV-spesifisiä humoraalisia että soluvälitteisiä immuunivasteita, ja sitä voidaan pitää tehokkaana vaihtoehtona tavanomaiselle CPV-DNA-rokotteelle ja kaupalliselle CPV-rokotteelle. Kruunu

**Tulos**

VP2-antigeeniä ilmentävän DNA-replikonipohjaisen koirien parvovirus-DNA-rokotteen immunogeenisuus koirilla.

**Esimerkki 1.709**

Useat RNA-virukset käyttävät ohjelmoitua À1-ribosomaalista kehysten siirtoa virusten fuusioproteiinien tuottamiseen. SARS-CoV:n genomin ORF1a:n ja ORF1b:n päällekkäisalueiden tarkastelu osoitti, että virus voi käyttää ohjelmoitua À1-ribosomaalista frameshiftia fuusio-proteiinin tuottamiseen, kuten kaikki koronavirukset. Frameshift-signaalin laskennalliset analyysit ennustivat mRNA:n pseudoknotin, jossa on kahden sijasta kolme kaksisäikeistä RNA:n kantarakennetta. Fylogeneettiset analyysit osoittivat, että mahdolliset kolmikantaiset pseudoknotit säilyvät kaikkien muiden GenBank-tietokannassa olevien koronavirusten frameshift-signaaleissa. Vaikka nukleaasikartoitus ja kaksiulotteiset ydinmagneettiresonanssitutkimukset tukevat kolmivartisen rakenteen olemassaoloa, havaintomme viittaavat siihen, että kantarakenteiden väliset vuorovaikutukset voivat aiheuttaa paikallisia vääristymiä A-muotoisessa RNA:ssa. Nämä vääristymät ovat erityisen ilmeisiä kantojen 2 ja 3 ennustettujen A-kulmien läheisyydessä. In vitro- ja in vivo -frameshifting-testit osoittivat, että SARS-CoV:n frameshift-signaali on toiminnallisesti samanlainen kuin muut virusten frameshift-signaalit: se edistää tehokasta frameshiftingiä kaikissa vakiomittausjärjestelmissä ja on herkkä lääkkeelle ja geneettiselle mutaatiolle, joiden tiedetään vaikuttavan hiivaviruksen frameshifting-tehokkuuteen. Mutageneesitutkimukset paljastavat, että sekä varsien 2 ja 3 erityiset sekvenssit että rakenteet ovat tärkeitä tehokkaan kehystensiirron kannalta. Olemme tunnistaneet uuden RNA:n rakennemotiivin, joka kykenee edistämään tehokasta ohjelmoitua ribosomaalista frameshiftingiä. Kolmen varren mRNA:n pseudoknot-rakenteiden suuri säilyvyys koronavirusten keskuudessa viittaa siihen, että tämä on uusi kohde viruslääkkeille. Viittaus: (2005) A three-stemmed mRNA pseudoknot in the SARS coronavirus frameshift signal. PLoS Biol 3(6): e172.

**Tulos**

Kolmivartinen mRNA-pseudoknootti SARS-koronaviruksen frameshift-signaalissa

**Esimerkki 1.710**

Määritettiin uuden kalkkunan reoviruksen, nimellä NC98, S3-geenisegmentin 2 proteiinisekvenssi, joka on eristetty sellaisten lintujen bursa-eritteestä, joilla on poulttienteriitti ja kuolleisuusoireyhtymä. Tämä muista lintujen reoviruksista serologisesti erilainen isolaatti eristettiin kalkkunan alkion munuaissoluista ja RNA puhdistettiin cDNA-synteesiä varten. Oligonukleotidialukkeet suunniteltiin konservoituneiden lintujen S3-nukleotidisekvenssitietojen perusteella. NC98 S3:n avoin lukukehys käsitti 1101 emäsparia ja koodasi 366 aminohappoa, ja sen ennustettu molekyylimassa oli 40,5 kDa. Vaikka useiden kanainisolaattien S3-nukleotidisekvenssi on vähintään 86-prosenttisesti identtinen, se on vain 64-prosenttisesti identtinen kalkkunan NC98-isolaatin kanssa. Mielenkiintoista on, että myskisorsan reoviruksen S3-nukleotidisekvenssi on 55-prosenttisesti identtinen NC98:n kanssa ja 53-prosenttisesti identtinen kanan isolaattien kanssa. Kuten muissa lintujen reovirus 2 -proteiinisekvensseissä havaittiin, NC98:n ennustetusta aminohapposekvenssistä löytyi sinkkiä sitova motiivi ja kaksijuosteista RNA:ta sitova domeeni. Dedusoidun 2-sekvenssin fylogeneettinen analyysi osoitti, että NC98 erottui muista lintukannoista erillisenä viruksena. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että NC98 on uusi kalkkunan reovirus, jolla on rajallinen genomisekvenssi-identiteetti kanan- ja ankkaperäisten isolaattien kanssa, ja sitä olisi pidettävä erillisenä viruslajina ortorovirussuvun alaryhmässä 2. Se on siis erillinen viruslaji.

**Tulos**

Turkin reoviruksen S3-geenin sekvenssianalyysi

**Esimerkki 1.711**

A B S T R A K T DC-SIGN, ihmisen C-tyypin lektiini, osallistuu monien kuorellisten virusten siirtymiseen. Tässä raportoidaan sian DC-SIGNiä (pDC-SIGN) koodaavan cDNA:n ja geenin kloonaus ja karakterisointi. Täyspitkä pDC-SIGN-cDNA koodaa tyypin II transmembraaniproteiinia, jossa on 240 aminohappoa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että pDC-SIGN on yhdessä naudan, caniksen ja hevosen DC-SIGNin kanssa läheisempää sukua hiiren SIGNR7- ja SIGNR8-geeneille kuin ihmisen DC-SIGNille. pDC-SIGNilla on sama geenirakenne kuin naudan, caniksen DC-SIGNilla ja hiiren SIGNR8:lla, ja siinä on kahdeksan eksonia. pDC-SIGNin mRNA:n ilmentymistä havaittiin sian pernassa, kateenkorvassa, imusolmukkeessa, keuhkoissa, luuytimessä ja lihaksissa. PDC-SIGN-proteiinin havaittiin ilmentyvän monosyyttiperäisten makrofagien ja dendriittisolujen, alveolimakrofagien, imusolmukkeen sinusoidimakrofagien kaltaisten, dendriittisten ja endoteelisolujen pinnalla, mutta ei monosyyttien, perifeerisen veren lymfosyyttien tai imusolmukkeen lymfosyyttien pinnalla. BHK-solulinja, joka ilmentää vakaasti pDC-SIGNia, sitoutuu ihmisen ICAM-3- ja ICAM-2-immunoadhesiineihin kalsium-riippuvaisella tavalla ja tehostaa sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) siirtymistä kohdesoluihin in trans. Tulokset auttavat ymmärtämään paremmin DC-SIGN-perheen biologista roolia (rooleja) synnynnäisessä immuniteetissa evoluutioprosessin aikana. ß

**Tulos**

Sian DC-SIGN: molekyylikloonaus, geenin rakenne, kudosjakautuminen ja sitoutumisominaisuudet §

**Esimerkki 1.712**

Cynomolgus-makakkeja (Macaca fascicularis, Mafa) on käytetty tärkeinä koe-eläinmalleina biolääketieteellisissä tutkimuksissa. Biolääketieteellisten kokeiden tulokset riippuvat voimakkaasti eläinten immunogeneettisestä taustasta, erityisesti suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) alleelien monimuotoisuudesta. MHC-luokan I geenien polymorfismista on kuitenkin saatavilla paljon vähemmän tietoa cynomolgusmakakkeilla kuin ihmisillä. Tässä tutkimuksessa tunnistimme 40 Mafa-A- ja 60 Mafa-B-eksonien 2 ja 3 sekvenssiä 30:stä Vietnamista peräisin olevasta, sukuun kuulumattomasta cynomolgusmakakista. Näistä alleeleista 28 on uusia. Lopuista 72 tunnetusta alleelista 15 on yhteisiä muiden cynomolgusmakakkupopulaatioiden kanssa ja 32 on identtisiä aiemmin muilla makakkalajeilla raportoitujen alleelien kanssa. Mafa-A1\*091:02:n ja Mafa-A1\*057:01:n välillä havaittiin mahdollinen rekombinaatiotapahtuma. Lisäksi Mafa-A1-geenien todettiin olevan monimuotoisempia kuin ihmisen HLA-A:n, ja Mafa-A1:n peptidisidospaikkojen (PBS) tai TCR-sidospaikkojen (TBS) funktionaaliset jäännökset ovat vaihtelevampia kuin muiden kuin PBS- tai TBS-alueiden jäännökset. Kaiken kaikkiaan tämä tutkimus tarjoaa tärkeää tietoa vietnamilaisperäisten Mafa-A- ja Mafa-B-alleelien monimuotoisuudesta, mikä voi auttaa tutkijoita valitsemaan sopivimmat eläimet tutkimuksiinsa.

**Tulos**

Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 OPEN ACCESS MHC-luokan I alleelien monimuotoisuus vietnamilaista alkuperää olevissa cynomolgusmakakeissa.

**Esimerkki 1.713**

Zikavirus (ZIKV) on hyttysten levittämä flavivirus, joka voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia (mikrokefalia), silmävaurioita ja neurologisia häiriöitä (Guillain-Barrén oireyhtymä). ZIKV-infektiota vastaan ei ole olemassa lisensoitua rokotetta tai viruslääkehoitoa. Pyrkimys ymmärtää ZIKV:n monimutkaisia vuorovaikutussuhteita soluverkostojen kanssa auttaa löytämään uusia isäntäkohtaisia viruslääkekandidaatteja (HDA). Infektioon liittyvistä soluväylistä lipidimetabolia saa huomiota. ZIKV-infektoituneissa soluissa lipidimetabolia vaikuttaa solunsisäiseen kalvojen uudelleenmuotoiluun, virionien morfogeneesiin, autofagian modulaatioon, synnynnäiseen immuniteettiin ja tulehdukseen. Lipidimetaboliaan liittyvien solurakenteiden, kuten peroksisomien ja lipidipisaroiden, keskeisiä rooleja aletaan tulkita. Tämän vuoksi parhaillaan harkitaan monenlaisia lipidien käyttöön liittyviä antiviraalisia strategioita, joihin kuuluvat steroleja sääteleviä elementtejä sitovien proteiinien (SREBP) estäminen, adenosiinimonofosfaatti-aktivoituneen kinaasin (AMPK) aktivointi, asetyylikoentsyymi A-karboksylaasin (ACC) estäminen, sfingolipidien aineenvaihduntaan puuttuminen, solunsisäisen kolesterolikaupan estäminen tai hoito kolesterolijohdannaisilla. Huomionarvoista on, että useimmat näissä tutkimuksissa tunnistetut HDA:t ovat tehokkaita myös muita flaviviruksia kuin ZIKV:tä (Länsi-Niilin virus ja denguevirus) vastaan, mikä tukee niiden laajakirjoista vaikutusta. Kun otetaan huomioon, että rasva-aineenvaihdunta on yksi tärkeimmistä solujen reiteistä, jotka soveltuvat farmakologisiin interventioihin, ajatus lipidiaineenvaihduntaan kohdistuvien lääkkeiden uudelleensijoittamisesta viruslääkkeiden ehdokkaiksi on saamassa voimaa. Pharmaceuticals 2019, 12, 97 2 of 11 hermokudoksissa [6] . Tällä hetkellä ZIKV:n vastaisten viruslääkkeiden kehittämiseksi on kaksi päälinjaa: i) etsitään suoraan vaikuttavia viruslääkkeitä (DAA), jotka perustuvat viruskomponenttien häirintään (esim. fuusion, virusproteaasin tai RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin estäjät); ii) tunnistetaan isäntään kohdistuvia viruslääkkeitä (HDA), jotka estävät isäntätekijöitä, jotka ovat mukana, jotta virus saa tartuntakykynsä päätökseen. Teoriassa HDA-lääkkeiden etuna on se, että ne ovat vähemmän alttiita resistenttien mutanttien valikoitumiselle, mikä voisi johtaa sellaisten laajakirjoisten viruslääkkeiden tunnistamiseen, jotka tehoavat taksonomisesti samankaltaisiin viruksiin [7] [8] [9] . Viime vuosina tieto viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta on kasvanut räjähdysmäisesti ja paljastanut, että monien virusten, myös ZIKV:n, elinkaari on riippuvainen isännän lipidimetaboliasta [10, 11] . Nämä arvokkaat tiedot ovat paljastaneet potentiaalisia viruksenvastaisia kohteita, joita aletaan nyt tutkia. On odotettavissa, että ZIKV:n ja muiden arbovirusinfektioiden aikana tapahtuvien aineenvaihduntamuutosten (esim. lipidimetabolian) yksityiskohtainen tuntemus voisi auttaa uusien terapeuttisten lääkkeiden suunnittelussa, mutta se voisi olla hyödyllistä myös parannettuun diagnostiikkaan soveltuvien molekulaaristen biomarkkereiden tunnistamisessa [12] . Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto tärkeimmistä havainnoista ja nykytilanteesta sellaisten lääkkeiden kehittämisen edistymisestä, jotka häiritsevät lipidimetaboliaa ja toimivat viruslääkkeinä ZIKV:tä vastaan.

**Tulos**

farmaseuttiset aineet Lipidien aineenvaihdunta lääkekelpoisten kohteiden lähteenä zikan ja muiden flavivirusten vastaisten viruslääkkeiden löytämisessä.

**Esimerkki 1.714**

Heptad-toistoalueet (HR-alueet) ovat erittäin konservoituneita motiiveja, jotka sijaitsevat kuorivirusten glykoproteiineissa ja jotka muodostavat kuuden kierteisen nipun rakenteen ja ovat tärkeitä virusten fuusioprosessissa. Joidenkin virusten HR-alueista peräisin olevien peptidien on myös osoitettu estävän viruksen pääsyä. Sian epidemian ripuliviruksella (PEDV) ennustettiin olevan HR-alueita (HR1 ja HR2) piikkiglykoproteiinin S2-alayksikössä. Tämän analyysin perusteella valittiin kuusi HR1:stä ja HR2:sta peräisin olevaa peptidiä, jotka ekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa, puhdistettiin ja karakterisoitiin. Kolme peptidiä (HR2M, HR2L ja HR2P) tunnistettiin potentiaalisiksi kilpaileviksi inhibiittoreiksi PEDV:n in vitro -infektiomäärityksissä, joista HR2P-peptidi oli voimakkain inhibiittori. Lisätutkimus osoitti, että HR2P:n immunisointi hiirille synnytti vasta-aineita, jotka kykenivät neutraloimaan PEDV-infektion in vitro. Nämä tulokset osoittavat, että HR2P-peptidi ja anti-HR2P-vasta-aine voivat toimia välineenä PEDV:n fuusiomekanismin selvittämisessä, mikä ohjaa sellaisten voimakkaiden inhibiittorien etsimistä, joilla on terapeuttista arvoa PEDV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) piikkiglykoproteiinin heptad-toisto 2 -alueelta peräisin olevan peptidin tunnistaminen, joka kykenee estämään PEDV:n pääsyn maahan ja indusoimaan neutraloivia vasta-aineita.

**Esimerkki 1.715**

Taustaa: Hengitystiepatogeenien leviäminen väestössä riippuu yksilöiden kontaktiverkostomalleista. Epidemiakäyttäytymisen ymmärtämiseksi ja selittämiseksi tarvitaan tietoa kontaktiverkostoista, mutta empiiristä tietoa on saatavilla vain vähän. Vastaajavetoisen online-havainnoinnin avulla voidaan saada merkityksellistä epidemiologista tietoa kontaktihenkilöiden määrästä ja yksilöparien välisten kontaktien dynamiikasta. Tarkoituksenamme oli analysoida kontaktiverkostoja sosiodemografisten ja maantieteellisten ominaisuuksien, rokotteen aiheuttaman immuniteetin ja itse raportoitujen oireiden suhteen. Menetelmät: Vuonna 2014 kutsuttiin vapaaehtoisia kahdesta suuresta osallistuvasta seurantapaneelista Alankomaissa ja Belgiassa kyselyyn. Osallistujia pyydettiin kirjaamaan kontaktien lukumäärät eri paikoissa ja itse raportoidut influenssan kaltaiset oireet sekä kutsumaan neljä henkilöä, jotka he olivat tavanneet kasvokkain kahden edeltävän viikon aikana. Laskimme linkitettyjen henkilöiden väliset korrelaatiot sekoittumismallien tutkimiseksi. Tulokset: Kyselyyn vastasi yhteensä 1560 henkilöä, jotka ilmoittivat yhteensä 30591 kontaktihenkilöä; analysoitiin 488 rekrytoija-rekrytoija -paria. Rekrytointi oli assortatiivista iän, koulutuksen, kotitalouden koon, influenssarokotustilanteen ja mielipiteiden mukaan, mikä osoittaa, että osallistujat pyrkivät rekrytoimaan kontaktihenkilöitä, jotka olivat samanlaisia kuin he itse. Rekrytointi oli assortatiivista myös oireiden mukaan, mikä vahvistaa tavoitettamme ottaa näytteitä yhteyshenkilöistä, jotka osallistuja voi tartuttaa tai jotka voivat tartuttaa osallistujan taudin puhjetessa. Rekrytointi oli satunnaista sukupuolen ja yhteyshenkilöiden lukumäärän mukaan. Vertaisrekrytoinnin alueellinen jakautuminen vaikutti parien välisiin suhteisiin. Päätelmät: Vaikka verkossa tapahtuvaan vertaisrekrytointiin vaikuttavat monimutkaiset mekanismit, havaitut tilastolliset suhteet heijastivat hengitystiepatogeenien leviämisen kannalta merkityksellisiä yhteysverkostomalleja väestössä. Tämä tarjoaa hyödyllisen ja innovatiivisen syötteen verkostotietoihin perustuviin ennustettaviin epidemiamalleihin.

**Tulos**

Sosiaalisten kontaktiverkostojen seuranta vastaajapohjaisen verkkotunnistuksen avulla: kuka rekrytoi ketä?

**Esimerkki 1.716**

Yhteisö-ARI ja sairaalahoidossa oleva-ARI yhdistettiin myös historiallisesta prospektiivisesta tutkimuksesta saatuihin lieviin ja vakaviin influenssatapauksiin lievänä-ARI:na ja vakavana-ARI:na kliinisten tapausmäärittelyjen toimivuuden arvioimiseksi. Analysoimme 130 yhteisöllistä ja 140 sairaalahoidossa tapahtunutta influenssaepisodia (5 sairaalahoidossa tapahtunutta influenssaepisodia jätettiin pois, koska niissä havaittiin useita taudinaiheuttajia), joihin sisältyi 138 ja 207 näytettä. Influenssaviruksen havaitseminen PCR:llä väheni influenssaviruksen ilmaantumisen jälkeisten päivien myötä; väheneminen oli nopeampaa yhteisö-ARI:ssa kuin sairaalahoidossa tehdyssä ARI:ssa. Muiden kuin influenssavirusten aiheuttamien hengitystieinfektioiden osalta ei havaittu vastaavaa mallia. PathChip lisäsi merkittävästi vain yhteisö-ARI:ssa havaittujen virusten määrää. Kliiniset tapausmäärittelyt erottelivat influenssan muista lievistä AARI-tapauksista, mutta toimivat huonosti vakavien AARI-tapausten ja vanhempien osallistujien osalta. Influenssan ja muiden hengitystievirusten järkevissä diagnosointi- ja seurantastrategioissa on otettava huomioon erot yhteisö- ja sairaalaympäristössä esiintyvien ARI-tapausten välillä.

**Tulos**

Hengitysteiden viruspatogeenien havaitseminen lievissä ja vakavissa akuuteissa hengitystieinfektioissa Singaporessa Tavoitteena on tutkia laboratoriomenetelmien ja kliinisten tapausmäärittelyjen toimivuutta akuuttien hengitystieinfektioiden viruspatogeenien havaitsemisessa prospektiivisesta yhteisökohortista ja sairaalahoidossa olevista potilaista, Nenänielun pyyhkäisynäytteet kohortin jäseniltä, jotka ilmoittivat ARI:ista (yhteisö-ARI), ja sairaalahoitoon otetuilta ARI:n sairastaneilta potilailta (sairaalahoito-ARI) testattiin Singleplex Real Time-Polymerase Chain Reaction (SRT-PCR) -menetelmällä, multiplex RT-PCR (MRT-PCR) -menetelmällä ja patogeeni-siru-järjestelmällä (PathChip) AVOIMAAN välisenä aikana.

**Esimerkki 1.717**

Vuoden 2015 kestävän kehityksen tavoitteissa todetaan, että kaikki Yhdistyneiden kansakuntien jäsenvaltiot ovat sopineet pyrkivänsä saavuttamaan yleisen terveydenhuollon kattavuuden vuoteen 2030 mennessä. Tähän sisältyy taloudellinen riskisuoja, laadukkaiden keskeisten terveydenhuoltopalvelujen saatavuus sekä turvallisten, tehokkaiden, laadukkaiden ja kohtuuhintaisten keskeisten lääkkeiden ja rokotteiden saatavuus kaikille. Yleinen terveydenhoito tarkoittaa kaikkien ihmisten osallisuutta ja vaikutusmahdollisuuksia saada sairaanhoitoa, myös hoito- ja ennaltaehkäisypalveluja. UHC on käytössä kaikissa teollisuusmaissa lukuun ottamatta Yhdysvaltoja, jossa on julkisen ja yksityisen sektorin sekajärjestelmä ja jossa on vaikeuksia kuroa umpeen kuilua vakuutetun ja vakuuttamattoman väestön välillä. Keski- ja alhaisen tulotason maissa on monia haasteita, jotka liittyvät yleiseen terveydenhuoltoon, kuten alhainen rahoitus, henkilöstön puute, heikko terveydenhuollon hallinto ja keski- ja yläluokan yhteisöjä suosivien palvelujen saatavuuteen liittyvät kysymykset. Yhteisön terveyspalveluihin, joilla tarjotaan ennaltaehkäiseviä ja parantavia terveyspalveluita, jotka vastaavat huonon terveyden riskiryhmään kuuluvien väestöryhmien tarpeita alhaisen tulotason maissa, on puututtava ennakoivilla terveyden edistämistä koskevilla aloitteilla tartuntatautien ja tarttumattomien tautien aiheuttaman kaksinkertaisen taakan torjumiseksi. Kukin maa kehittää omanlaisensa lähestymistavan kansallisiin terveydenhuoltojärjestelmiin, mutta useat maat käyttävät malleja, jotka perustuvat kansallisen vastuun periaatteisiin terveydenhuollosta, sosiaaliseen solidaarisuuteen rahoituksen tarjoamisessa ja tehokkaisiin tapoihin tarjota hoitoa kattavasti, tehokkaasti, laadukkaasti ja kustannuksia hilliten. Yleinen saatavuus ei yksinään poista sosiaalista eriarvoisuutta terveysasioissa, mukaan lukien sosiaalisten eriarvoisuuksien vähentämisen laaja konteksti. Kansallisten terveydenhuoltojärjestelmien ymmärtäminen edellyttää eri järjestelmien edustavien mallien tarkastelua. Terveydenhuollon uudistus on välttämättä jatkuva prosessi, sillä kaikkien maiden on sopeuduttava kohtaamaan haasteet, jotka liittyvät kustannusrajoituksiin, epätasa-arvoisuuteen hoidon saatavuudessa, väestön ikääntymiseen, uusien tautitilojen ilmaantumiseen ja kehittyvään tekniikkaan sekä lääketieteen, kansanterveyden ja terveyden edistämisen kasvaviin valmiuksiin. Lihavuuden, diabeteksen ja muiden kroonisten sairauksien lisääntymisen aiheuttama kasvava stressi edellyttää, että valtiot muuttavat terveydenhuoltojärjestelmiään. Eri maissa kehitetyistä järjestelmistä oppiminen auttaa oppimaan muiden maiden muutosprosesseista.

**Tulos**

Tapaustutkimuksia kansanterveydestä

**Esimerkki 1.718**

Toll-tyyppisen reseptorin 9 (TLR9) laukaiseminen on lupaava uusi strategia syövän torjumiseksi, koska se saa aikaan synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin vasteita. B-solulymfooma on tässä yhteydessä ainutlaatuinen, koska kasvainsolut ilmentävät TLR9:ää ja voivat sisältää piilevää Epstein-Barr-virusta (EBV), gamma-herpesvirusta, jolla on huomattava onkogeeninen potentiaali piilevänä. TLR9:n laukaisu voi edistää latentin EBV:n kehittymistä lyytisen EBV:n tukahduttamisen kautta. Tässä laadimme alustavan arvion TLR9:n laukaisun vaikutuksesta EBV-positiiviseen ja EBV-negatiiviseen B-solulymfoomaan käyttäen Burkittin lymfooman (BL) solulinjoja in vitro -mallina. Osoitamme, että EBV:n läsnäolosta riippumatta TLR9-ligandi oligodeoksinukleotidi (ODN) CpG-2006 voi aiheuttaa tai olla aiheuttamatta kaspaasi-riippuvaista solukuolemaa BL-soluissa. Lisäksi ODN CpG-2006:n aiheuttamat BL-solujen solukuolemavasteet liittyivät TLR9-yksinukleotidipolymorfismeihin (SNP) rs5743836 tai rs352140, joita havaitsimme BL:n primaarisissa kasvaimissa ja terveiden henkilöiden perifeerisessä veressä samankaltaisilla frekvensseillä. Tuloksemme viittaavat siis siihen, että TLR9-agonistien vaikutus BL-soluihin olisi testattava in vitro ennen hoidon asentamista ja että BL-potilaiden TLR9-SNP:t olisi määritettävä mahdollisina biologisina merkkiaineina terapeuttisen vasteen määrittämiseksi synnynnäiseen immuniteettiin kohdistuvalle hoidolle.

**Tulos**

TLR9-agonistien aiheuttama solukuolema Burkittin lymfoomasoluissa vaihtelee ja siihen vaikuttaa TLR9-polymorfismi.

**Esimerkki 1.719**

Sikatiloilla esiintyvät ripuliepidemiat ovat herättäneet suurta huolta Euroopassa ja Yhdysvalloissa, sillä ne voivat johtaa dramaattisiin sikojen menetyksiin. Belgiassa epäillyn sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) taudinpurkauksen aikana suoritimme virusten metagenomiikan muiden mahdollisten viruspatogeenien arvioimiseksi. Vaikka PEDV:tä havaittiin, sen vähäinen esiintyvyys osoitti, että taudinpurkaukseen liittyi muitakin viruksia. Mielenkiintoista oli, että näytteessä esiintyi eniten sian bocavirusta ja useita enteroviruksia. Havaitsimme myös sian enteroviruksen genomin, jossa oli geeni-insertio, joka muistutti toroviruksissa esiintyvää C28-peptidaasigeeniä, mikä vahvistettiin käyttämällä uudelleensekvensointia, bioinformatiikkaa ja proteomiikkaa. Lisäksi insertion ennustetut pilkkoutumiskohdat viittaavat siihen, että tämä geeni ilmentyi pikemminkin yksittäisenä proteiinina kuin fuusioituneena proteiinina. Enterovirusten rekombinaatio on raportoitu tärkeimmäksi geneettisen monimuotoisuuden synnyttäjäksi, mutta geenien lisäykset eri virusperheissä ovat melko harvinaisia. Vaikka tällaiset perheiden väliset rekombinaatiot ovat harvinaisia, havaintomme viittaa siihen, että nämä tapahtumat voivat vaikuttaa merkittävästi virusten evoluutioon.

**Tulos**

Toroviruksen kaltaisen geenin insertion sisältävän enteroviruksen rekombinanttikappaleen tunnistaminen lihasikojen ripuliepidemian aikana.

**Esimerkki 1.720**

Taustaa: Ylähengitystieinfektioiden virusdiagnostiikka on kehittynyt pitkälti multipleksimolekyylitekniikoiden avulla. Vaikka erityyppisten ylähengitysteiden näytteiden herkkyys näyttää korreloivan näytteenottosolujen lukumäärän kanssa, tätä yhteyttä ei ole vielä juurikaan tutkittu. Menetelmät: Tutkimuksessamme oli mukana 800 ylähengitysteiden näytettä, joista 400 oli negatiivisia ja 400 positiivisia virusten osoittamiseksi multipleksi-PCR:llä. Kaikki näytteet valittiin ja sovitettiin iän suhteen näihin kahteen ryhmään. Positiivisen ryhmän näytteet valittiin havaitun viruslajin mukaan. Tulokset: Solukkuuteen vaikuttavia tekijöitä olivat muun muassa näytetyyppi (p < 0,0001), potilaan ikä (p < 0,001), näytteen viruspositiivisuus tai -negatiivisuus (p = 0,002) ja positiivisten näytteiden osalta havaittujen viruskohteiden määrä (0,004 < p < 0,049) ja viruslaji. Päätelmät: Ylähengitystien näytteiden solukuorma on monitekijäinen ja esiintyy monille molekyylitunnistuksen herkkyydessä. Molekyylitason virusten molekyylitunnistamisen mahdollistavaa solupitoisuuden vähimmäiskynnystä ei kuitenkaan voitu määrittää. Virustyypin mukaisia eroja on vielä tutkittava laajemmassa mittakaavassa.

**Tulos**

Hengitystietnäytteiden solukuorman tutkiminen ja kiinnostavuus molekyylivirologisen diagnoosin optimoimiseksi kliinisessä käytännössä.

**Esimerkki 1.721**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) muistutti läheisesti vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusta (SARS-CoV) taudin ilmenemismuodon osalta nopeasti etenevänä akuuttina keuhkokuumeena, johon liittyy useiden elinten toimintahäiriö. Käyttämällä monosyyttiperäisiä dendriittisoluja (Mo-DC) havaitsimme perustavanlaatuisia eroja MERS-CoV- ja SARS-CoV-infektion lopputuloksessa. Ensinnäkin MERS-CoV infektoi Mo-DC:t tuottavasti, kun taas SARS-CoV-infektio oli epäonnistunut. Toiseksi MERS-CoV indusoi huomattavasti korkeampia IFN-γ-, IP-10-, IL-12- ja RANTES-ekspressiotasoja kuin SARS-CoV. Kolmanneksi MERS-CoV-infektio indusoi enemmän MHC-luokan II (HLA-DR) ja yhteisstimuloivan molekyylin CD86:n pintaekspressiota kuin SARS-CoV-infektio. Kaiken kaikkiaan tietomme viittaavat siihen, että dendriittiset solut voivat toimia viruksen replikaation tärkeänä kohteena ja leviämisen välineenä. MERS-CoV-infektio DC-soluissa johtaa sytokiinien ja kemokiinien runsaaseen yhdistelmään ja moduloi synnynnäistä immuunivastetta eri tavalla kuin SARS-CoV-infektio. Löydöksemme voivat auttaa selittämään MERS-CoV:n ja SARS-CoV:n patogeenisuuden ilmeisen eron.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen tuottava replikaatio monosyyttiperäisissä dendriittisoluissa moduloi synnynnäistä immuunivastetta.

**Esimerkki 1.722**

Alttiilla BALB/c-hiirillä havaittiin hiiren hepatiittivirus 3:n (MHV3) kokeellisen tartunnan jälkeen maksassa virustitterit, jotka kasvoivat vähitellen huippuunsa 8 x 10 5 PFU/g kudosta kolmen päivän tartunnan jälkeen, jolloin hiiret kuolivat akuuttiin hepatiittiin. BALB/c-hiiret infektoitiin MHV3:lla, jonka jälkeen ne leimattiin in vivo 3SS-metioniinilla, minkä jälkeen infektoitujen ja ei-infektoitujen eläinten maksavalmisteet tutkittiin kaksiulotteisella geelielektroforeesilla. Kuvioiden vertailu tietokonekuva-analyysin avulla paljasti 17 geenituotetta, joiden kaksiulotteisen geelipisteen intensiteetti lisääntyi ja 8 geenituotetta, joiden intensiteetti väheni virusinfektion yhteydessä. Päätelmämme on, että herkän hiirikannan MHV3-infektion aikana proteiinisynteesissä tapahtuu merkittävä muutos. Kuviomuutokset eivät liittyneet viruksen geenituotteisiin, vaan olivat enimmäkseen hiiren endogeenisiä proteiineja. Näytettäväksi jää, ovatko nämä proteiinit seurausta eläimen puolustusyrityksestä vai onko virus sanellut ne estääkseen suojavasteen syntymisen.

**Tulos**

Maksassa syntetisoituvien proteiinien malli muuttuu perusteellisesti, kun alttiita hiiriä infektoidaan hiiren hepatiittiviruksella 3.

**Esimerkki 1.723**

Ihmisen hengitystieoireyhtymävirus on tärkeä vakavien hengitystiesairauksien aiheuttaja pienillä lapsilla, vanhuksilla ja immuunipuutteisilla aikuisilla. Vastaavasti naudan hengitystieoireyhtymävirus (BRSV) aiheuttaa vasikoille vakavia, joskus kuolemaan johtavia hengitystiesairauksia. Molemmat virukset ovat pneumoviruksia, ja ihmisen hengitystieoireyhtymäviruksen ja BRSV:n aiheuttamilla infektioilla on samanlaiset kliiniset, patologiset ja epidemiologiset ominaisuudet. Tässä tutkimuksessa käytimme keuhkoputkien epiteelisoluja, kunnes apoptoosia ei enää havaittu, joten keuhkoputkissa ei ollut viitteitä suorasta kontaktista riippuvaisesta T-solujen välittämästä sytotoksisuudesta primaari-infektiossa. (Am J

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen replikaatio ja poistuminen Apoptoosi on tärkeä viruksen poistumisreitti naudan hengitystieoireyhtymäviruksen kokeellisen tartunnan jälkeen.

**Esimerkki 1.724**

Kollageenin aiheuttama niveltulehdus on B-solujen välittämä autoimmuunisairaus. Äskettäin julkaistut tutkimukset ovat osoittaneet, että joissakin harvoissa tapauksissa taudinaiheuttajat voivat antaa suojan autoimmuniteettia vastaan. Trypanosoma brucei -loiset ovat tsetse-kärpäsen levittämiä solunulkoisia alkueläimiä, jotka aiheuttavat uniapneumatautia ihmisille ja Nagana-tautia karjalle Saharan eteläpuolisilla endeemisillä alueilla. Aiemmin osoitimme, että trypanosomainfektiot heikentävät B-solujen homeostaasia ja poistavat rokotteen aiheuttaman suojan toisiinsa liittymättömiä antigeenejä vastaan. Näin ollen oletimme tässä, että trypanosomainfektio voi vaikuttaa CIA:n puhkeamiseen heikentämällä spesifisiä B-soluvasteet ja tyypin II kollageenin vasta-ainetitterit DBA/1-alttiissa hiirissä. T. brucei-infektoituneilla DBA/1-hiirillä havaitsimme kollageenin aiheuttaman niveltulehduksen puhkeamisen viivästyvän huomattavasti, mikä korreloi seerumin eri IgG-isotyyppien tyypin II kollageenin titterien jyrkän laskun kanssa. Tartunnan saaneiden hiirten hoito trypanosidilääkkeellä (Berenil) palautti CIA:han liittyvien kliinisten oireiden kehittymisen. Mielenkiintoista on, että nämä tiedot vahvistettiin immunisoitujen DBA/1-alttiiden hiirten haastamisella T. brucei-infektoituneilla tsetse-kärpäsillä. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että T. brucei -infektio heikentää antigeenispesifisen plasman B-solupoolin ylläpitoa, mikä johtaa CIA:n kehittymiseen DBA/1-alttiissa hiirissä.

**Tulos**

Kokeellinen afrikkalainen trypanosomi-infektio neulapassiolla tai luonnollisella Tsetse-kärpäshaasteella estää kollageenin aiheuttaman niveltulehduksen kehittymisen DBA/1-alttiissa hiirissä antigeenispesifisten B-solujen autovasta-ainetitterien heikentymisen kautta.

**Esimerkki 1.725**

SARS-koronaviruksen replikaatioon osallistuvien oletettujen solutekijöiden paljastamiseksi SARS-koronaviruksen helikaasia (Hel, nsp13) käytettiin rotan keuhkoepiteelisolujen cDNA-kirjaston seulontaan hiiva-kaksoishybridijärjestelmää käyttäen. Positiivisesti vuorovaikutuksessa olevia proteiineja testattiin edelleen nisäkässolujen hybridijärjestelmällä ja yhteisimmunoprecipitaatiolla ihmisen A549-solulinjassa, jonka on osoitettu tukevan SARS-koronaviruksen replikaatiota. Hiiva-kaksoishybridimäärityksessä havaituista seitsemästä positiivisesta kloonista ainoastaan Ddx5-proteiini (Asp-Glu-Ala-Asp-box polypeptidi 5) osoitti spesifistä vuorovaikutusta SARS-CoV-heliksaasin kanssa. Kun DdX5:n ilmentyminen estettiin pienellä häiritsevällä RNA:lla (siRNA), SARS-koronaviruksen replikaatio estyi merkittävästi sikiöaikaisissa Rhesusnuorisoluissa (FRhK-4). Koska Ddx5 on monitoiminen proteiini, jolla on tärkeä rooli transkription säätelyssä, sen vuorovaikutus SARS-koronaviruksen helikaasin kanssa tarjoaa mielenkiintoisia vihjeitä viruksen ja isäntäsolun vuorovaikutuksen tutkimiseksi SARS-CoV-infektioissa. Sähköinen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

SARS-CoV-heliksaasin ja monitoimisen soluproteiinin (Ddx5) välinen vuorovaikutus, joka paljastui hiiva- ja nisäkässolujen kaksihybridijärjestelmillä.

**Esimerkki 1.726**

Koronavirukset tarttuvat useisiin nisäkäs- ja lintulajeihin ja aiheuttavat vakavia sairauksia ihmisille, kissoille, hiirille ja linnuille vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS), kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen (FIP), hiiren hepatiitin ja lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen muodossa. Tehokasta rokotetta tai hoitoa ei ole kehitetty SARScoronavirusta tai FIP-virusta vastaan, jotka molemmat aiheuttavat tappavia tauteja. On raportoitu, että syklofiliinin estäjä, syklosporiini A (CsA), voisi estää koronavirusten lisääntymistä. CsA on tunnettu immunosuppressiivinen lääke, joka sitoutuu solujen syklofiliiniin estääkseen kalsium-kalmoduliinin aktivoimaa kalsium-kalmoduliinin aktivoimaa seriini-/treoniinispesifistä fosfataasia. Kalsineuriinin esto estää aktivoituneiden T-solujen ydintekijän translokaation sytosolista tumaan ja estää näin sytokiineja, kuten interleukiini-2:ta, koodaavien geenien transkriptiota. Syklofiliinit ovat peptidyyliprolyyli-isomeraaseja, joilla on fysiologisia toimintoja, joihin on jo vuosia kuvattu kuuluvan chaperoni- ja foldaasiaktiivisuutta. Myös monet virukset tarvitsevat syklofiinejä lisääntyäkseen; näitä ovat ihmisen immuunikatovirus, vesicular stomatitis virus ja hepatiitti C -virus. Viruksen replikaation estämiseen johtavat molekyylimekanismit vaihtelevat kuitenkin eri virusten välillä. Tässä katsauksessa kuvataan CsA:n estäviä vaikutuksia koronavirusten replikaatioon.

**Tulos**

Koronaviruksen replikaation tukahduttaminen syklofiliini-inhibiittoreilla

**Esimerkki 1.727**

Tavoite: Sen tehoon liittyvät erityiset reitit ovat kuitenkin edelleen tuntemattomia immuunivasteissa. Tässä arvioimme kasvainta hoitavien kenttien välittämää makrofagispesifisen immuunivasteen käynnistymistä. Materiaalit ja menetelmät: Altistimme RAW 264.7 -hiirimakrofagit kliinisesti merkityksellisille kasvainkäsittelykentille (0,9 V/cm, 150 kHz) ja arvioimme muutoksia sytokiinien ilmentymisessä ja vapautumisessa sekä solujen elinkelpoisuudessa. Lisäksi tutkimme immunomodulatoristen reittien tilaa määrittääksemme niiden roolin kasvainta käsittelevien kenttien välittämässä immuunijärjestelmän aktivoinnissa. Tulokset ja keskustelu: Tuloksemme osoittivat, että kasvainta käsittelevä kenttäkäsittely 0,9 V/cm:llä vähensi solujen elinkelpoisuutta ja lisäsi sytokiinien lähetti- RNA/proteiinipitoisuuksia sekä typpioksidin ja reaktiivisten happilajien pitoisuuksia suhteessa kontrolleihin. Tumorinekroositekijä a:n, interleukiini 1b:n ja interleukiini 6:n pitoisuudet kasvoivat selvästi kasvainkäsittelykentillä käsitellyissä RAW 264.7 -soluissa, joita oli kokulturoitu 4T1-hiiren rintarauhaskarsinoomasolujen kanssa, verrattuna 4T1- tai RAW 264.7 -solujen pitoisuuksiin kasvainkäsittelykenttäkäsittelyn kanssa tai ilman sitä. Lisäksi 4T1-solujen elinkelpoisuus, joita oli käsitelty kasvainkäsittelykenttiä stimuloivien RAW 264.7 -solujen konditionoidulla väliaineella, väheni, mikä osoittaa, että kasvainkäsittelykenttien aiheuttama makrofagien aktivaatio tappoi tehokkaasti kasvainsoluja. Lisäksi kasvainta käsittelevä kenttähoito aktivoi ydintekijä kB:n ja mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien reitit, jotka osallistuvat immunomodulatoriseen signalointiin. Johtopäätökset: Nämä tulokset tarjoavat kriittisen näkemyksen mekanismeista, joiden kautta kasvainta käsittelevät kentät vaikuttavat makrofagispesifisiin immuunivasteisiin, ja tämän menetelmän tehokkuudesta syövän hoidossa.

**Tulos**

Kasvainta käsittelevät kentät aiheuttavat RAW264.7-makrofagien aktivoitumista NK-kB/MAPK-signalointireittien kautta

**Esimerkki 1.728**

SARS-CoV-2 -koronavirus on tartuttanut yli 600 000 ihmistä ja kuormittanut sairaalajärjestelmiä kaikkialla maailmassa. Kuolemaan johtavien SARS-CoV-2-infektioiden välittäjäaineita tunnetaan kuitenkin huonosti. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että tupakansavu aiheuttaa SARS-CoV-2:n reseptorina toimivan angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2) annosriippuvaista säätelyä jyrsijöiden ja ihmisten keuhkoissa. Yksisoluisen sekvensointitiedon avulla osoitamme, että ACE2:ta ilmentyy hengitysteiden epiteelisolujen alaryhmässä, mukaan lukien puslasolut, kerhosolut ja alveolaariset tyypin 2 solut. Krooninen savulle altistuminen saa aikaan limaa erittävien mukulasolujen suojaavan laajenemisen ja samanaikaisen ACE2-ekspression lisääntymisen. Tupakoinnin lopettaminen sitä vastoin vähentää keuhkojen ACE2-tasoja. Yhdessä nämä tulokset voivat osittain selittää, miksi tupakoitsijat sairastuvat erityisen herkästi vakaviin SARS-CoV-2-infektioihin, ja ne viittaavat siihen, että tupakoinnin lopettaminen voisi vähentää koronavirusalttiutta.

**Tulos**

Savukesavu laukaisee SARS-CoV-2-reseptoria ACE2 ilmentävien hengitysteiden epiteelisolujen osapopulaation laajenemisen.

**Esimerkki 1.729**

HIV-tartunnan saaneiden henkilöiden on osoitettu olevan alttiita keuhkoinfektioille myös antiretroviraalisen hoidon aikana. Alveolaarimakrofageilla (AM) on tärkeä rooli keuhkojen synnynnäisessä immuniteetissa, mutta niiden toiminnasta HIV-infektion jälkeen on saatu ristiriitaisia tuloksia. Tässä dokumentoimme SIV-viruksen aiheuttaman rhesusmakakkimallin avulla SIV-infektion vaikutuksen AM:ien fenotyyppisiin ja toiminnallisiin ominaisuuksiin. SIV mac251 -infektion jälkeen verrattiin 2-20 viikkoa infektion jälkeen (wpi) otettujen bronkoalveolaarisen huuhtelunäytteiden (BAL) AM:eja naiivien makakoiden BAL-näytteiden AM:eihin. Proinflammatoristen sytokiinien TNF-α, IL-6, IL-1β ja kemokiini RANTES:n AM-ekspressio lisääntyi huomattavasti 2 wpi verrattuna naiivien makakoiden AM-eritteisiin (p < 0,0001 kaikkien osalta), mutta väheni merkittävästi kroonisen infektion edetessä. AM:ien fagosyyttinen aktiivisuus 2- ja 4-wpi oli kohonnut verrattuna naiivien eläinten AM:iin (p = 0,0005, p = 0,0004), mutta väheni merkittävästi 12-wpi:ssä (p = 0,0022, p = 0,0019). Kroonisesti infektoituneista eläimistä peräisin olevien AM:ien kyky suorittaa SIV-spesifistä vasta-aineesta riippuvaista fagosytoosia (ADP) oli myös vähentynyt 20-wpi mennessä (p = 0,028). Akuutti SIV-infektio liittyi lisääntyneeseen FcγRIII-ekspressioon, joka myöhemmin väheni taudin edetessä. FcγRIII + AM:ien esiintymistiheys korreloi voimakkaasti SIV-spesifisen ADP:n kanssa, ja 2wpi:n kohdalla FcγRIII-ekspressio korreloi negatiivisesti viruskuorman kanssa (r = -0,6819; p = 0,0013), mikä viittaa siihen, että se vaikuttaa viremian hallintaan. Tärkeää on, että PD-1:n havaittiin ilmentyvän AM-soluissa, ja se korreloi vahvasti plasman viruskuorman kanssa (r = 0,8266; p = 0,058), mikä osoittaa, että samoin kuin T-solujen yli-ilmentyminen, PD-1:n ilmentyminen AM-soluissa voi myös liittyä taudin etenemiseen. Lisäksi AM-solut ilmentivät pääasiassa PD-L2:ta, mikä pysyi samana infektion aikana. PD-1:n esto lisäsi kroonisen infektion AM-solujen SIV-spesifistä ADP:tä, mikä viittaa siihen, että PD-1/PD-L2-reitti saattaa muokata AM-solujen toiminnallista aktiivisuutta kyseisessä vaiheessa. Nämä havainnot tarjoavat uutta tietoa SIV-infektion dynamiikasta, joka johtaa AM:n toimintahäiriöön ja keuhkojen synnynnäisen immuniteetin muuttumiseen. Tuloksemme viittaavat uusiin reitteihin, joita voidaan hyödyntää kehitettäessä hoitoja, jotka kohdistuvat keuhkosairauksien alttiuteen HIV-tartunnan saaneilla henkilöillä.

**Tulos**

Alveolaaristen makrofagien toimintahäiriöt ja lisääntynyt PD-1-ekspressio Rhesusmakakoiden kroonisen SIV-infektion aikana.

**Esimerkki 1.730**

Clough, E.R. ja Dean, H.J., 1988. Lymfosyyttien eristäminen ja karakterisointi naudan suoliston epiteelistä ja lamina propriasta. Vet. Immunol. Immunopathol., Naudan suoliston lamina propriumin (LP) ja epiteelikudoksen lymfosyyttipopulaatiot eristettiin ja karakterisoitiin niiden solujen osalta, joilla oli pinnan ja sytoplasman immunoglobuliinia (Ig). Lisäksi arvioitiin näiden kahden kudoksen solujen toiminnalliset ominaisuudet, mukaan lukien reagointi Concanavalin A:lle (Con A), naudan immunoglobuliinille (anti-Ig), naudan perifeerisen veren lymfosyyttien Con A supernatantille (bConA sup) ja ihmisen rekombinantti IL-2:lle (rhIL-2). Alle 1 % epiteelikudoksen (IEL) mononukleaarisista soluista värjäytyi sytoplasmiselle Ig:lle ja 9 % värjäytyi positiivisesti pinta-Ig:lle. IEL ei lisääntynyt vastauksena anti-Ig:hen, vaikka tämän populaation solut vastasivat Con A:han, bConA sup:iin ja rhIL-2:een. Naudan suoliston LP-lymfosyyteistä 27 prosenttia värjäytyi pinta-Ig:lle, kun taas 39 prosenttia näistä soluista oli positiivisia sytoplasmisen Ig:n suhteen. LP-lymfosyytit lisääntyivät vasteena kaikille neljälle käytetylle stimulaattorille, Con A:lle, anti-Ig:lle, bConA sup:lle ja rhIL-2:lle.

**Tulos**

Lymfosyyttien eristäminen ja karakterisointi naudan suoliston epiteelistä ja Lamina Propriasta

**Esimerkki 1.731**

Respiratory Syncytial Virus (RSV) on erittäin patogeeninen Paramyxoviridae-heimon jäsen, joka aiheuttaa vakavia hengitystieinfektioita. Kirjallisuudessa on raportoitu, että infektoidakseen soluja saapuvat virukset joko sulauttavat kuorensa suoraan plasmakalvoon tai hyödyntävät klatriinivälitteistä endosytoosia. Tutkiaksemme viruksen pääsyä ihmisen kudosviljelysoluihin (HeLa, A549) käytimme fluoresenssimikroskopiaa ja kehitimme kvantitatiivisia, FACS-pohjaisia määrityksiä, joilla voimme seurata viruksen sitoutumista soluihin, endosytoosia, solunsisäistä kulkeutumista, kalvon fuusioitumista ja infektiota. Erilaisia häiriötekijöitä käytettiin soluprosessien luonnehtimiseksi. Havaitsimme, että heti soluihin sitoutumisen jälkeen RSV aktivoi signaalikaskadin, johon osallistuvat EGF-reseptori, Cdc42, PAK1 ja alavirran efektorit. Tämä johti sarjaan dramaattisia aktiinin uudelleenjärjestelyjä; solut pyöristyivät, plasmakalvoon muodostui rakkuloita ja nesteen otto lisääntyi merkittävästi. Jos näitä vaikutuksia estettiin käyttämällä yhdisteitä, jotka kohdistuvat Na + /H + -vaihtajiin, myosiini II:een, PAK1:een ja muihin tekijöihin, infektiota ei havaittu. RSV sisäistettiin nopeasti ja tehokkaasti aktiinista riippuvaisella prosessilla, jolla oli kaikki makropinosytoosin tunnusmerkit. Sen sijaan, että virukset olisivat fuusioituneet plasmakalvoon, ne siis pääsivät Rab5-positiivisiin, nestetäytteisiin makropinosomeihin ja fuusioituivat niiden kalvoihin keskimäärin 50 minuutin kuluttua internalisaatiosta. Rab5:tä tarvittiin infektioon. Löytääksemme selityksen endosytoosivaatimukselle, joka on epätavallinen paramyksovirusten keskuudessa, analysoimme fuusioproteiinia F ja pystyimme osoittamaan, että vaikka furiiniperheen proteaasi oli jo kerran pilkkonut sen, se koki toisen, kriittisen proteolyyttisen pilkkoutumisen sisäistämisen jälkeen. Tämä furiinin kaltaisen proteaasin suorittama pilkkominen poisti pienen peptidin F1-alayksiköistä ja teki viruksesta tarttuvan.

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen pääsy isäntäsoluun edellyttää makropinosytoosia, jota seuraa F-proteiinin proteolyyttinen aktivoituminen.

**Esimerkki 1.732**

Taustaa: Borna-taudin virus (BDV) replikoituu ytimessä ja aiheuttaa pysyviä infektioita nisäkäsisännissä. Ihmisen BDV-kantaa käytettiin ensimmäistä kertaa selvittämään, miten BDV-infektio vaikuttaa ihmisen oligodendrogliasolujen (OL) proteomiin ja histonilysiiniasetylaatioon (Kac), mikä mahdollistaa paremman ymmärryksen infektion aiheuttamasta patofysiologiasta in vitro. Menetelmät: Proteomia ja histonin lysiiniasetylaatiota profiloitiin soluviljelyssä käytettävän stabiiliin isotooppimerkintään (SILAC) perustuvan kvantitatiivisen proteomiikan avulla. Määrällinen proteomi annotoitiin bioinformatiikan avulla. Histoniasetylaatiomuutokset validoitiin biokemiallisilla määrityksillä. Tulokset: BDV-infektion jälkeen tunnistettiin 4383 kvantitatiivisesti määritettävää erilaista proteiinia, jotka annotoitiin toiminnallisesti aineenvaihduntareitteihin, immuunivasteeseen, DNA:n replikaatioon, DNA:n korjaukseen ja transkription säätelyyn. Kuudessatoista kolmestakymmenestä tunnistetusta ydinhistonien Kac-kohdasta kuudessatoista oli muuttunut asetylaatiotaso infektion jälkeen. Päätelmät: BDV-infektio ihmiskannalla vaikutti koko proteomiin ja histonien lysiiniasetylaatioon OL-soluissa.

**Tulos**

Ihmisen Borna-taudin virusinfektio vaikuttaa isännän proteomiin ja histonin lysiiniasetylaatioon ihmisen oligodendrogliasoluissa.

**Esimerkki 1.733**

Kosketusvarotoimia suositellaan laajalti moniresistenttien organismien (MDRO) leviämisen estämiseksi. Niiden tehokkuudesta on kuitenkin ristiriitaisia tietoja. Aikaisemmissa järjestelmällisissä katsauksissa kosketusvarotoimia on tarkasteltu osana laajempaa kokonaisvaltaista lähestymistapaa, mikä rajoittaa mahdollisuuksia ymmärtää niiden tehokkuutta. Tämän katsauksen tavoitteena oli luonnehtia, kuinka tehokkaasti pelkät kosketusvarotoimet estävät MDRO:iden leviämistä aikuisten akuuttihoitopotilaiden keskuudessa. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses -standardin mukaisesti tehtiin kattavat haut neljästä sähköisestä tieteellisestä tietokannasta englanninkielisten tutkimusten osalta, jotka oli julkaistu tammikuun 2004 ja kesäkuun 2014 välisenä aikana. Tutkimukset otettiin mukaan, jos ne olivat interventiotutkimuksia, alkuperäistutkimuksia, joissa arvioitiin kosketuksen eristämistä koskevia varotoimia MDRO:iden leviämisen estämiseksi sairaalapotilaiden keskuudessa. Hakujen tuloksena saatiin 284 tutkimusta, joista kuusi otettiin mukaan katsaukseen. Näissä tutkimuksissa mitattiin neljää eri MDRO:ta, ja yksi tutkimus osoitti tartunnan vähenevän. Tutkimusten laatu oli korkea tulosten operationalisoinnin ja tilastollisten analyysien osalta, mutta kokonaislaatu oli kohtalainen tai heikko, koska interventioiden kuvaus, populaation luonnehdinta ja mahdolliset vääristymät olivat puutteellisia. Jos vaatimustenmukaisuutta mitattiin (N ¼ 4), se uhkasi validiteettia, koska se sisälsi valittuja osia interventiosta, vaihteli 21 prosentista 87 prosenttiin ja oli merkittävästi erilainen eri tutkimusvaiheissa (N ¼ 2). Tätä aihetta koskevan näytön heikko laatu rajoittaa edelleen näiden tietojen tulkintaa. Näin ollen tämä ristiriitainen kirjallisuus ei muodosta näyttöä kosketusvarotoimien puolesta tai niitä vastaan. Suosittelemme, että tutkijat ottavat huomioon teholaskennan, vaatimustenmukaisuuden seurannan ja ei-ekvivalentit samanaikaiset kontrollit suunnitellessaan tulevia tutkimuksia tästä aiheesta.

**Tulos**

Kosketusvarotoimien tehokkuus moniresistenttien organismien leviämisen estämiseksi akuuttihoidossa: systemaattinen kirjallisuuskatsaus.

**Esimerkki 1.734**

Nisäkkäillä karsinoembryonisen antigeenin soluadheesiomolekyyleillä (CEACAMit) ja raskaudelle spesifisillä glykoproteiineilla (PSG:t) on tärkeä rooli patogeenien välittämisen, kasvainten synnyn, insuliinisignaalin vaihdon ja fetalmaternaalisten vuorovaikutusten säätelyssä. Sitä, miten nämä geenit ovat kehittyneet ja missä määrin ne ovat eronneet ihmisessä, on kuitenkin vielä erityisesti tutkittava. Chordattien genomien synteettisen kartoituksen perusteella paljastamme, että erilaistuvat homologit, joilla on prototyyppinen CEACAM-arkkitehtuuri - mukaan lukien solunulkoinen domeeni, jossa on immunoglobuliinin vaihtelevan ja vakion domeenin kaltaisia alueita, ja solunsisäinen domeeni, joka sisältää ITAM-motiivin - esiintyvät rustokaloilta ihmisiin, mutta puuttuvat merilampareilta, kefalokordatilta tai urokordatilta. Mielenkiintoista on, että CEACAM/PSG-geenivarasto erosi radikaalisti eri selkärankaisten sukulinjoissa: nollasta lintulajeissa kymmeniin nisäkkäisiin. Lisäksi ihmispopulaatioiden geneettisten variaatioiden analyysit osoittivat, että CEACAM/PSG-paikannuksessa esiintyy erityyppisiä kopiolukuvariaatioita (CNV). Näiden kopiolukupolymorfismien esiintymistiheys on 3-80 prosenttia tietyissä populaatioissa, ja ne kattavat yhdestä useampaan kuin kuuteen PSG-geeniin. Lisäksi havaitsimme, että CEACAM/PSG-geeneissä on huomattavasti enemmän ei-synonyymisiä yksittäisiä nukleotidipolymorfismeja (SNP) kuin kromosomissa keskimäärin, ja monissa CEACAM/PSG- SNP:issä on suurta populaatiodifferentiaalisuutta. Kaiken kaikkiaan tutkimuksemme viittaa siihen, että CEACAM/PSG-geeneillä on ollut selkärankaisilla dynaamisempi evoluutiohistoria kuin aiemmin on ajateltu. Kun otetaan huomioon, että CEACAM/PSG-geeneillä on tärkeä rooli äidin ja sikiön vuorovaikutuksessa ja patogeenien tunnistamisessa, nämä tiedot ovat luoneet pohjan tuleville analyyseille, jotka koskevat adaptiivisten CEACAM/PSG-genotyyppien ja fenotyyppien välisiä suhteita normaaleissa ja komplisoituneissa raskauksissa sekä muissa etiologioissa.

**Tulos**

CEACAM/PSG-geenien laajalle levinnyt ero selkärankaisilla ja ihmisillä viittaa herkkyyteen valinnalle.

**Esimerkki 1.735**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) -koronavirus on aiheuttanut toistuvia taudinpurkauksia Arabian niemimaalla vuodesta 2012 lähtien. Vaikka MERS-viruksen yleinen tartuntamahdollisuus ihmisestä ihmiseen on vähäinen, se on satunnaisesti lisääntynyt terveydenhuollossa, mikä muistuttaa vuoden 2003 vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) taudinpurkausten dynamiikkaa. Tässä vertailemme MERS- ja SARS-tautien suurten sairaalakeskittymien altistumismalleja ja tartuntadynamiikkaa, mukaan lukien Etelä-Korean viimeisin MERS-taudinpurkaus vuonna 2015. Menetelmät: Arvioidaksemme viimeisimmän Etelä-Korean nosokomiaalisen MERS-taudinpurkauksen odottamattomuutta ja arvioidaksemme tulevien suurten sairaalaklusterien todennäköisyyttä, vertasimme aiemmin raportoitujen MERS- ja SARS-tautien sairaalaklusterien altistumis- ja siirtymismalleja yksilötason tietojen ja siirtymispuiden tietojen perusteella. Simuloimme MERS:n ja SARS:n sairaalahoitoon liittyviä taudinpurkauksia käyttäen haarautuvan prosessin malleja, joiden juuret ovat tartuntapuutiedoissa, ja päättelimme suurten taudinpurkausten todennäköisyyttä ja ominaisuuksia. Tulokset: Merkittävä osa MERS-tapauksista liittyi terveydenhuoltoympäristöön: 43,5 prosenttia vuonna 2014 Jeddassa, Saudi-Arabiassa, tapahtuneesta sairaalahoitoon liittyvästä taudinpurkauksesta ja 100 prosenttia sekä vuonna 2013 Al-Hasassa, Saudi-Arabiassa, tapahtuneesta taudinpurkauksesta että vuonna 2015 Etelä-Koreassa tapahtuneesta taudinpurkauksesta. Sekä MERS- että SARS-taudin nosokomiaalisille taudinpurkauksille on ominaista varhainen nosokomiaalinen superlevinneisyys, jolloin lisääntymisluku putoaa alle yhden kolmen tai viiden tautisukupolven kuluessa. MERS- ja SARS-tapausten altistumismalleissa oli systemaattinen ero: suurin osa MERS-tapauksista esiintyi potilailla, jotka hakeutuivat hoitoon samoihin tiloihin kuin indeksitapaus, kun taas SARS-tapauksia esiintyi enemmän terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa koko taudinpurkauksen ajan. Altistumismallit erosivat kuitenkin hieman tautipolveittain, erityisesti SARSin osalta. Lisäksi sekundaaritapausten jakaumat yksittäistä primaaritapausta kohti vaihtelivat suuresti yksittäisten sairaaloiden taudinpurkausten välillä (Kruskal-Wallisin testi; P < 0,0001), ja sekundaaritapausten jakauma oli huomattavasti heterogeenisempi MERS:n kuin SARS:n osalta. Simulaatiot osoittavat, että suurten taudinpurkausten (> 100 tapausta) esiintymistodennäköisyys on SARSin osalta 2 kertaa suurempi kuin MERSin osalta (2 % vs. 1 %); suuremman siirtoheterogeenisuuden vuoksi MERSin suurimmille taudinpurkauksille on kuitenkin ominaista jyrkemmät esiintymishuiput. Etelä-Korean klusteria (n = 186) suurempien MERS-taudinpurkausten esiintymistodennäköisyys on 1 prosentin luokkaa. Tutkimuksemme osoittaa, että Etelä-Korean taudinpurkaus noudatti samanlaista etenemistä kuin aiemmin kuvatut koronaviirien aiheuttamat sairaalaklusterit: varhaiset superlevinneisyystapahtumat synnyttivät suhteettoman suuren määrän sekundaarisia infektioita, ja tartuntamahdollisuudet vähenivät huomattavasti myöhemmissä sukupolvissa. Erot MERS:n ja SARS:n suhteellisissa altistumismalleissa ja tartunnan heterogeenisuudessa voivat viitata sairaalakäytäntöjen muutoksiin vuoden 2003 jälkeen tai eroihin näiden koronavirusten tartuntamekanismeissa.

**Tulos**

MERS:n ja SARS:n tarttumisominaisuudet terveydenhuollossa: vertaileva tutkimus.

**Esimerkki 1.736**

Taustaa: Virusperäinen hengitystieinfektio on yleisin syy akuuttiin yskään, ja sen ilmoitetaan puhkeavan noin kolmasosalla kroonista yskää sairastavista potilaista. Jatkuva infektio on näin ollen yksi mahdollinen selitys kroonista yskää sairastavien potilaiden yskänrefleksin yliherkkyydelle ja keuhkotulehdukselle. Menetelmät: Kymmeneltä terveeltä vapaaehtoiselta ja kahdeltakymmeneltä hoitoresistentiltä kroonista yskää sairastavalta potilaalta (10 valittua potilasta lavage-lymfosytoosin perusteella) otettiin keuhkoputkien tähystysbiopsiat ja bronkoalveolaarisen huuhtelun solulaskennat. Biopsiakudoksesta tehtiin tunnettujen hengitystiepatogeenien seulonta. Kroonista yskää sairastaville potilaille tehtiin myös yskänrefleksiherkkyystesti sitruunahapolla. Tulokset: Infektioiden esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa terveiden vapaaehtoisten ja kroonista yskää sairastavien potilaiden (p = 0,115) tai ei-lymfosyyttisten ja lymfosyyttisten ryhmien (p = 0,404) välillä. BAL-soluprosentit eivät eronneet merkitsevästi terveiden vapaaehtoisten ja kroonisten yskäpotilaiden välillä, joilla ei ollut lymfosytoosia. Lymfosyyttisillä potilailla lymfosyyttien (p < 0,01), neutrofiilien (p < 0,05) ja eosinofiilien (p < 0,05) osuus oli kuitenkin merkitsevästi suurempi ja makrofagien (p < 0,001) osuus pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Yskänrefleksiherkkyydessä ei ollut merkittävää eroa ei-lymfosyyttisten ja lymfosyyttisten potilaiden välillä (p = 0,536). Johtopäätökset: Tämä tutkimus osoittaa, että keuhkoissa piilevällä infektiolla ei todennäköisesti ole merkittävää merkitystä kroonisessa yskässä, mutta havaitsemattomien tai havaitsemattomien patogeenien merkitystä joko keuhkoissa tai distaalisessa paikassa ei voitu sulkea pois.

**Tulos**

PCR-pohjainen bronkoskooppinen yleisten hengitystiepatogeenien osoittaminen kroonisessa yskässä: tapauskontrollitutkimus.

**Esimerkki 1.737**

Viimeaikainen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) taudinpurkaus, joka aiheutti lähes 800 uhria, edellyttää tehokkaan SARS-koronaviruksen (SCV) estäjän kehittämistä. Tässä tutkimuksessa SCV:n NTPaasi/Helikaasia (nsP10) vastaiset RNA-aptameerit eristettiin RNA-kirjastosta, joka sisälsi satunnaisia 40 nts:n sekvenssejä, käyttäen in vitro -valintatekniikkaa. Rikastetun RNA-ptameeripoolin (ES15 RNA) nukleotidisekvenssit sisältävät 10-11 nukleotidin AG-rikkaan konservoidun sekvenssin [AAAGGR(G)GAAG; R, puriiniemäs] ja/tai 5 nukleotidin lisäsekvenssin [GAAAG], jotka sijaitsevat pääasiassa silmukan alueella kaikissa ennustetuissa sekundäärirakenteissa. Eristettyjen RNA:iden havaittiin estävän tehokkaasti helikaasin kaksijuosteisen DNA:n purkautumisaktiivisuutta jopa 85 %:lla IC 50 -arvon ollessa 1,2 nM, mutta niillä oli vähäinen vaikutus proteiinin ATPaasiaktiivisuuteen kofaktorin, poly(rU):n, läsnä ollessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että valittujen aptameerien pooli saattaa olla mahdollisesti hyödyllinen SCV:n vastaisena aineena.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen NTPase/Helikaasi-virusta inhiboivien RNA-aptameerien eristäminen.

**Esimerkki 1.738**

Rotavirus on epäkoteloitunut virus, joka on riippuvainen solulipideistä soluun pääsyssä ja joka assosioituu lipidilaattoihin kokoamisen aikana. Solulipidien vaikutuksia rotaviruksen kokoonpanoon ei kuitenkaan vielä täysin tunneta. Tässä tutkimuksessa analysoidaan lovastatiinin, kolesterolin biosynteesin estäjän, vaikutuksia MA104-solujen rotavirusinfektion aikana viruksen kasvuun ja hiukkasten kokoamiseen. Virusinfektion jälkeen lääkkeellä käsitellyissä soluissa havaittiin virustitterien suhteellinen väheneminen 2 login verran, kun taas viruksen mRNA-tasot infektoituneissa soluissa pysyivät muuttumattomina molemmissa ryhmissä. Lisäksi joidenkin virusproteiinien tasot olivat koholla lääkkeellä käsitellyissä soluissa. Havaittu epäsuhta viruksen RNA- ja proteiinitasojen välillä ja viruksen jälkeläisten infektiivisyystitterien lasku lääkkeellä käsitellyissä soluissa viittasi siihen, että lääke vaikuttaa viruksen kokoonpanoon, jolloin virusproteiinit eivät pääse kunnolla rakentumaan virioneihin. Transmissioelektronimikroskooppinen (TEM) analyysi osoitti, että lääkkeellä käsitellyissä soluissa lisääntyi "tyhjän näköisten" rotaviruspartikkelien määrä, joilla ei ollut elektronitiheää ydintä, verrattuna normaaleihin, elektronitiheisiin partikkeleihin, joita nähtiin käsittelemättömissä infektoiduissa soluissa. Tässä tutkimuksessa saadaan näin ollen visuaalista näyttöä rotavirushiukkasten virheellisestä kokoonpanosta kolesterolin puutteen seurauksena.

**Tulos**

Rotaviruksen hiukkasten virheellinen kokoaminen lovastatiinilla käsitellyissä MA104-soluissa.

**Esimerkki 1.739**

S2 Sisältö S1. Yleistä ...S3 Plasmidin rakentaminen ...S3 MRNA:n ja 70S-initiaatiokompleksin valmistaminen nopeaa kinetiikkaa varten ...S6 Täydentävät viitteet. ...S7 S3 Plasmidi-DNA:n monistamiseen käytettiin Escherichia coli -kanta DH5α:ta. Oligonukleotidit ostettiin Invitrogenilta. Tässä tutkimuksessa käytetyt yhdisteet NCTn (n = 5, 6, 7 ja 8) syntetisoitiin aiemmin raportoidulla tavalla (1). Kemikaalit olivat peräisin Rochelta, Sigmalta tai Merckiltä. Radioaktiiviset yhdisteet olivat peräisin Hartmann Analyticilta. Ribosomit E. coli MRE 600:sta, fMet-tRNA fMet , Leu-tRNA Leu , EF-Tu, EF-G ja initiaatiotekijät valmistettiin kuvatulla tavalla (2-5). tRNA Gly , tRNA Lys , tRNA Val valmistettiin E. coli:n tRNA:n kokonaismäärästä peräkkäisillä pylväs-kromatografioilla Sepharose 4B:llä (GE Healthcare), fenyylisepharoosilla (GE Healthcare) ja DEAE Toyopearlilla (Tosoh Bioscience). Aminoasyloituneet tRNA:t puhdistettiin käänteisfaasi-HPLC:llä RP-18 HPLC-kolonnilla (250 mm × 10,5 mm, Merck), joka oli tasapainotettu puskurilla (20 mM ammoniumasetaattia, pH 5,0, 10 mM magnesiumasetaattia, 400 mM NaCl) käyttäen etanolin 0-15 %:n gradienttia. Aa-tRNA:t saostettiin etanolilla ja liuotettiin veteen; pitoisuudet määritettiin fotometrisesti absorbanssin avulla 260 nm:ssä.

**Tulos**

Pieni synteettinen molekyyli -1 ribosomaalisen kehystensiirron S2 aktivaattorina

**Esimerkki 1.740**

Tutkimuksessa arvioitiin sian toroviruksen (PToV) seroprevalenssia ja infektioita kolmella monipaikkaisella tilalla Koillis-Espanjassa. Seeruminäytteet 120 porsaalta ja ulostenäytteet 36 porsaalta kerättiin pitkittäisleikkauksena 1, 3, 7, 11 ja 15 viikon iässä. Emojen (n = 30) seeruminäytteet otettiin myös 1 viikko poikimisen jälkeen. Seerumin PToV-vasta-aineita seurattiin ELISA-menetelmällä, kun taas virustartunta arvioitiin ulosteen reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Yli 11 viikkoa vanhoilla eläimillä ja täysikasvuisilla emakoilla havaittiin korkea seroprevalenssi (noin 100 %). Lisäksi kaikki yhden viikon ikäiset eläimet olivat seropositiivisia, mikä viittaa ternimaidon kautta tapahtuvaan emän vasta-aineiden siirtymiseen. Vasta-ainetitterit laskivat lähelle ELISA:n raja-arvoa tai sen alapuolelle vieroitusikään mennessä (3 viikon iässä). Merkittävän vasta-ainevasteen kehittyminen PToV:lle tapahtui ennen 7 viikon ikää noin 50 prosentilla porsaista, ja lopuilla eläimillä vaste kehittyi viikoilla 11 tai 15. Nämä tulokset osoittavat, että PToV-tartunta tapahtui pian vieroituksen jälkeen. Vaikka tartunnan esiintyvyys imettävissä porsaissa vaihteli tutkittujen tilojen välillä, PToV:n esiintyvyys 7 ja 11 viikon ikäisissä porsaissa oli kaikilla tiloilla 50-67 prosenttia ja 58-75 prosenttia. Sekvensointitulokset osoittivat, että tutkituilla tiloilla esiintyi useampia PToV-kantoja. Nykyiset tiedot viittaavat siihen, että PToV oli endeeminen tutkituilla tiloilla, ja ne tarjoavat uutta tietoa PToV:n epidemiologiasta. ß 2010 Elsevier B.V. Kaikki oikeudet pidätetään. Lyhenteet: ELISA, entsyymi-immunomääritys; CPS, kaupallinen sikaseerumi; RT-PCR, käänteinen transkriptio ja polymeraasiketjureaktio.

**Tulos**

Pitkittäinen serologinen ja virologinen tutkimus sian toroviruksesta (PToV) espanjalaisilta tiloilta peräisin olevissa porsaissa.

**Esimerkki 1.741**

Viime vuosina on osoitettu, että mesenkymaalisten kantasolujen (MSC) biologinen aktiivisuus välittyy parakriinisten tekijöiden vapautumisen kautta. Monet näistä tekijöistä vapautuvat eksosomeihin, jotka ovat pieniä kalvomaisia vesikkeleitä, jotka osallistuvat solu-solu-viestintään. MSC-soluista peräisin olevilla eksosomeilla uskotaan olevan samanlaisia tehtäviä kuin MSC-soluilla, kuten vaurioituneen kudoksen korjaaminen ja uudistaminen, mutta näiden vesikkelien immunomoduloivasta vaikutuksesta tiedetään vain vähän. Perustuen laajaan kirjallisuusluetteloon, jossa on osoitettu MSC:n immunomodulatorinen kyky, tässä hypoteesimme, että MSC:stä vapautuvilla eksosomeilla voi olla immunomodulatorinen rooli eri lymfosyyttien osajoukkojen erilaistumisessa, aktivoitumisessa ja toiminnassa. Tämän hypoteesin mukaisesti suoritettiin in vitro -kokeet, joilla luonnehdittiin ihmisen rasvakudoksesta peräisin olevien MSC:stä peräisin olevien eksosomien (exo-hASC) immunomoduloivaa vaikutusta in vitro stimuloituihin T-soluihin. Sytotoksisten ja helperT-solujen fenotyyppinen karakterisointi (aktivaatio- ja erilaistumismarkkerit) sekä toiminnalliset määritykset (proliferaatio ja IFN-γ-tuotanto) osoittivat, että exo-hASCs:llä oli inhiboiva vaikutus T-solujen erilaistumiseen ja aktivaatioon sekä vähentynyt T-solujen proliferaatio ja IFN-γ-päästö in vitro stimuloiduissa soluissa. Yhteenvetona tässä osoitamme, että MSC:stä peräisin olevat eksosomit ovat soluperäinen tuote, jota voitaisiin pitää terapeuttisena aineena tulehdukseen liittyvien sairauksien hoidossa.

**Tulos**

Ihmisen rasvakudoksen mesenkymaalisista kantasoluista peräisin olevien eksosomien immunomodulatiivinen potentiaali in vitro stimuloiduissa T-soluissa

**Esimerkki 1.742**

Interferoni suojaa hiiriä vesicular stomatitis -viruksen (VSV) infektiolta ja patogeneesiltä; ei kuitenkaan tiedetä, mitkä lukuisista interferonin stimuloimista geeneistä (ISG) välittävät viruksen vastaisen vaikutuksen. Eräs merkittävä ISG-geeniperhe on interferoni-indusoidut tetratrikopeptidikerrat (Ifit) -geenit, joihin kuuluu hiirillä kolme jäsentä: Ifit1/ISG56, Ifit2/ISG54 ja Ifit3/ISG49. Pienellä annoksella VSV:tä saatu intranasaalinen infektio ei ole tappava villityyppisille hiirille, ja kaikki kolme Ifit-geeniä indusoituvat tartunnan saaneiden hiirten keskushermostossa. Testasimme niiden mahdollista osuutta villityypin hiirten havaittuun suojautumiseen VSV:n patogeneesiltä hyödyntämällä äskettäin luotuja knockout-hiiriä, joista puuttuu joko Ifit2 tai Ifit1. Havaitsimme, että Ifit2:n tyrmäyshiirillä (Ifit2 2/2 ) intranasaalinen VSV-infektio oli tasaisesti tappava ja kuolemaa edelsivät neurologiset oireet, kuten ataksia ja takaraajojen halvaus. Sitä vastoin villityyppiset ja Ifit1 2/2 -hiiret olivat hyvin suojattuja ja selvisivät hengissä ilman tällaisia sairauksia. Kun VSV:tä ruiskutettiin kallonsisäisesti, viruksen lisääntyminen ja eloonjääminen eivät kuitenkaan eronneet merkittävästi villityypin ja Ifit2 2/2 -hiirten välillä. Kun VSV annettiin intranasaalisesti, se pääsi keskushermostoon hajulohkojen kautta, jossa se lisääntyi yhtä paljon villityypin ja Ifit2 2/2 -hiirissä ja indusoi interferoni-b:tä. Kun infektio kuitenkin levisi muille aivojen alueille, VSV-tiitterit nousivat Ifit2 2/2 -hiirissä monisatakertaisiksi verrattuna villityypin hiiriin. Tämä ei johtunut laajemmasta solutrooppisuudesta Ifit2 2/2 -hiirten aivoissa, joissa VSV replikoitui edelleen selektiivisesti neuroneissa. Yllättäen tätä etua VSV:n replikaatiolle Ifit2 2/2 -hiirten aivoissa ei havaittu muissa elimissä, kuten keuhkoissa ja maksassa. Toisen neurotrooppisen RNA-viruksen, enkefalomyokardiittiviruksen, patogeneesi ei tehostunut Ifit2 2/2 -hiirten aivoissa. Tutkimuksemme osoittaa selvästi interferonin kudos-, virus- ja ISG-erityisen viruksenvastaisen vaikutuksen. Viittaus: (2012) Interferonin indusoima Ifit2/ISG54 suojaa hiiriä tappavalta VSV:n neuropatogeneesiltä. PLoS Pathog 8(5): e1002712.

**Tulos**

Interferonin indusoima Ifit2/ISG54 suojaa hiiriä tappavalta VSV:n neuropatogeneesiltä.

**Esimerkki 1.743**

Äskettäin on raportoitu, että katekpsiini B:n estäjä CA-074Me heikentää ekotrooppisen hiirileukemiaviruksen (Eco-MLV) infektiota NIH3T3-soluissa, mikä viittaa siihen, että katekpsiini B:tä tarvitaan Eco-MLV-infektioon. Katekpsiini B:n aktiivisuus oli kuitenkin negatiivinen tai erittäin alhainen NIH3T3-soluissa. Miten CA-074Me vaimensi Eco-MLV-infektiota? NIH3T3-solujen CA-074Me-käsittely esti kathepsiini L:n aktiivisuutta, ja kathepsiini L:lle spesifinen inhibiittori CLIK148 vaimensi Eco-MLV-vektorin infektiota. Nämä tulokset osoittavat, että katekpsiini L:n aktiivisuuden tukahduttaminen CA-074Me:llä indusoi Eco-MLV-infektion estämisen, mikä viittaa siihen, että katekpsiini L:ää tarvitaan Eco-MLV-infektioon NIH3T3-soluissa. CA-074Me-hoito esti Eco-MLV-infektion ihmisen soluissa, jotka ilmentävät eksogeenista hiiren ekotrooppista reseptoria ja endogeenisiä katekpiinejä B ja L, mutta CLIK148-hoito ei estänyt, mikä osoittaa, että vain CLIK148:n aiheuttama katekpsiini L:n suppressio ei riitä estämään Eco-MLV-infektiota soluissa, jotka ilmentävät sekä katekpiinejä B että L, ja CA-074Me estää Eco-MLV-infektion tukahduttamalla sekä katekpiinejä B että L. Nämä tulokset viittaavat siihen, että joko B- tai L-kateksiini riittää Eco-MLV-infektioon.

**Tulos**

Katekpsiini L:ää tarvitaan ekotrooppisen hiirileukemiaviruksen infektioon NIH3T3-soluissa.

**Esimerkki 1.744**

Taustaa: PRF:stä kärsivien lasten arviointi on kiistanalaista. Vaikka monilla heistä on virusinfektioita, joskus tällaisilla potilailla voi olla Neisseria meningitidis -tartunta. Kuvasimme kaikki 0e18-vuotiaat lapset, joilla oli PRF Etelä-Israelissa vuosina 2005-2016, ja vertasimme heidän mikrobiologisia, laboratorio-, kliinisiä ja lopputulosominaisuuksiaan suhteessa tämän oireyhtymän eri etiologioihin. Menetelmät: Tiedot koottiin yhteen sähköisistä potilas- ja mikrobiologisista tiedostoista. Virusdiagnoosit tehtiin serologian ja/tai PCR:n avulla. Tulokset: Kuusikymmentäyhdeksän lasta, joilla oli PRF, otettiin hoitoon; 30:llä (43,48 %), 9:llä (13,04 %) ja 30:llä (43,48 %) oireyhtymällä oli bakteeri-, virus- tai ei-vakiintunut etiologia. N. meningitidis -infektio diagnosoitiin 16/69 (23,19 %) potilaalla ja 16/30 (53,33 %) potilaalla, joilla oli bakteeriperäinen etiologia; 14/30 (46,67 %) potilasta sairasti ei-invasiivista bakteeriperäistä tautia (9 potilasta sairasti riketsiasairautta). Adenovirus (3 tapausta) ja influenssa B (2 tapausta) olivat yleisimmät etiologiset aiheuttajat potilailla, joilla oli virusperäinen etiologia. Useammat potilaat, joilla oli bakteeriperäinen PRF, olivat iäkkäämpiä, olivat beduiinien etnistä alkuperää, näyttivät sairailta hoitoon tullessaan, heillä oli korkeampi aivokalvontulehduksen osuus Pediatrics and Neonatology (2019) 60, 556e563 ja heitä hoidettiin useammin antibiooteilla verrattuna potilaisiin, joilla oli ei-bakteeriperäinen PRF. Bakteeri-, virus- ja ei-vakiintuneen etiologian omaavien potilaiden kuolleisuusasteet olivat 5/30 (16,7 %), 0 % ja 2/39 (5,1 %). Päätelmät: Vaikka PFR oli harvinainen, meningokokki-infektioita todettiin runsaasti lapsilla, joilla oli PRF, mikä liittyi korkeisiin kuolemantapauksiin. Riketsi-infektiot olivat yleisiä, mikä korostaa tarvetta korkeaan epäilyasteeseen tämän taudin suhteen endeemisillä maantieteellisillä alueilla.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli

**Esimerkki 1.745**

Taustaa. Hengitystieinfektiot ovat usein virusperäisiä, mutta niitä hoidetaan usein antibiooteilla, mikä tarjoaa potilaille merkittävän mahdollisuuden antibioottien käytön vähentämiseen. Pyrimme selvittämään, voisiko automaattinen sähköisen potilastietojärjestelmän parhaita käytäntöjä koskeva hälytys (BPA), joka perustuu prokalsitoniinin ja hengitysteiden polymeraasiketjureaktion (PCR) tuloksiin, auttaa vähentämään epäasianmukaista antibioottien käyttöä potilailla, joilla on todennäköinen virusperäinen hengitystiesairaus. Menetelmät. Tähän monipaikkaiseen, pre-post- ja kvasikokeelliseen tutkimukseen osallistui 18-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita, joiden prokalsitoniinipitoisuus oli <0,25 ng/ml ja hengitysteiden PCR:llä tunnistettu virus 48 tunnin sisällä toisistaan ja joille oli tilattu yksi tai useampi systeeminen antibiootti. Tutkimusryhmässä BPA varoitti palveluntarjoajia virusinfektioon viittaavista diagnostisista tuloksista ja kehotti heitä arvioimaan antibioottien tarpeen uudelleen. Ensisijainen mitattu tulos oli antibioottihoitopäivien kokonaismäärä. Tulokset. BPA vähensi sairaalahoidon antibioottihoitopäiviä keskimäärin 2,2 päivää verrattuna potilaisiin, jotka täyttivät kriteerit, mutta joilla ei ollut hälytystulitusta (8,0 vs. 5,8 päivää, P < .001). BPA vähensi myös niiden potilaiden prosenttiosuutta, joille määrättiin antibiootteja kotiutuksen yhteydessä (20 % vs. 47,8 %, P < .001), kun taas antibioottien käytön lisäämistarpeessa ei ollut eroa alkuperäisen lopettamisen jälkeen (7,6 % vs. 4,3 %, P = .198). Päätelmät. Automaattinen mikrobilääkkeiden käytön seurantajärjestelmä BPA vähensi tehokkaasti antibioottien käyttöä ja kotiutuslääkkeiden määräämistä, kun diagnostiikka viittasi virusperäiseen hengitystieinfektioon, ilman että antibioottien uudelleenkäyttöä olisi aloitettu uudelleen keskeytyksen jälkeen.

**Tulos**

M A J O R A R T I C L E PCT ja PCR EMR:n kautta antibioottien käytön vähentämiseksi - cid 2019:XX (XX XXXX) - 1 Clinical Infectious Diseases Clinical Infectious Diseases ® 2019;XX(XX):1-6 Prokalsitoniinin ja hengitystiepolymeraasiketjureaktiopaneelin käyttö antibioottien käytön vähentämiseksi sähköisen potilastietojärjestelmän hälytyksen kautta.

**Esimerkki 1.746**

Pro tai Ala P1-paikalla. Substraatin tunnistamismekanismi on täysin selvitetty nisäkkäiden DPP IV:n osalta kiderakenneanalyysien avulla, mutta ei bakteerien ortologien osalta. Tässä raportoimme bakteerin DPP IV:n (PmDAP IV) kiderakenteet vapaassa muodossaan ja kompleksien kanssa kahdenlaisten dipeptidien sekä ei-peptidyyli-inhibiittorin kanssa 1,90-2,47 Å:n resoluutiolla. PmDAP IV:n dipeptidikompleksien osalta havaittiin asyylientsyymivälituotteita, kun taas nisäkkäiden DPP IV:n oligopeptidikompleksien osalta raportoitiin tetraedrisiä välituotteita. Tämä vaihtelu heijastaa nisäkkäiden ja bakteerien entsyymien aktiivisen alueen Arg-jäämien, jotka osallistuvat substraatin karbonyyliryhmän tunnistamiseen, erilaisia rakenteellisia ympäristöjä. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että PmDAP IV on läheisempi sukulainen dipeptidyylipeptidaaseille 8 ja 9 (DPP8 ja DPP9, DPP IV-perheen entsyymit) kuin DPP IV:lle. Nämä tulokset tarjoavat uutta tietoa bakteerien DAP IV:n substraatin tunnistamismekanismista ja voivat auttaa kehittämään selektiivisiä inhibiittoreita patogeenisten asakkarolyyttisten bakteerien DAP IV:lle, jotka käyttävät proteiineja tai peptidejä energianlähteenä. Peptidaasit katalysoivat peptidisidosten hydrolyysiä. Nämä entsyymit ovat luonnossa laajalti levinneet ja osallistuvat monenlaisiin biologisiin toimintoihin 1 . Peptidaasit voidaan ryhmitellä proteolyysin mallin mukaan joko endo- tai ekso-peptidaaseiksi. Eksopeptidaasit katalysoivat aminohappojen (tai lyhyiden peptidien) poistamista polypeptidiketjun lopusta, kun taas endopeptidaasit pilkkovat peptidisidoksen muiden kuin lopullisten aminohappojen välillä. Kansainvälisen biokemian ja molekyylibiologian liiton (International Union of Biochemistry and Molecular Biology, IUBMB) nimikkeistön mukaan eksopeptidaasit jaetaan aminopeptidaaseihin, dipeptidaaseihin, dipeptidyylipeptidaaseihin, tripeptidyylipeptidaaseihin, karboksypeptidaaseihin ja omegapeptidaaseihin. Dipeptidyylipeptidaasi IV (DPP IV tai DPP4, EC 3.4.14.5) on homodimeerinen seriinipeptidaasi, jonka kukin alayksikkö koostuu noin 700 aminohaposta, ja se luokitellaan MEROPS-tietokannassa 2 SC-perheeseen S9 . Tämä entsyymi pilkkoo mieluiten substraattipeptidejä, joiden peptidien toiseksi viimeisessä asemassa on Pro tai Ala [NH 2 -P2-P1Julkaistu: xx xx xxxx AVOIN www.nature.com/scientificreports/ 2 Tieteelliset RAPORTIT | (2018) 8:2714 |

**Tulos**

Bakteerien dipeptidyylipeptidaasi IV:n kiderakenteet paljastavat uudenlaisen, nisäkkäiden ortologeista poikkeavan substraatin tunnistamismekanismin.

**Esimerkki 1.747**

Ihmisen norovirus (HuNoV) GII.P17-GII.17 (Kawasaki2014-variantti) ilmaantui tiettävästi vuonna 2014 ja aiheutti gastroenteriitti-epidemioita maailmanlaajuisesti. Selvittääksemme GII.P17-GII.17:n VP1- ja RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasi (RdRp) -alueiden evoluutiota analysoimme sekä maailmanlaajuisia että uusia japanilaisia kantoja, jotka havaittiin vuosina 2013-2017. Aika-asteikolliset fylogeneettiset puut osoittivat, että GII.17:n esi-isän VP1-alue erosi noin vuonna 1949, kun taas GII.P17:n esi-isän RdRp-alue erosi noin vuonna 2010. VP1- ja RdRp-alueiden evoluutionopeudeksi arvioitiin ∼2,7 × 10 -3 ja ∼2,3 × 10 -3 substituutiota/paikka/vuosi. VP1-alueen fylogeneettisissä etäisyyksissä ei ollut päällekkäisyyksiä klusterin sisäisten ja klusterien välisten huippujen välillä GII.17-kannoissa, kun taas RdRp-alueen etäisyydet jakautuivat GII.P17-kannoissa yhdenmukaisesti. GII.P17- ja GII.17-kantojen VP1-proteiinin konformaatioepitooppien sijainnit olivat samankaltaisia, vaikka joitakin substituutioita, insertioita ja deletioita oli tapahtunut. Samaan klusteriin kuuluvissa kannoissa oli myös substituutioita VP1-proteiinin histo-veriryhmäantigeenien sitoutumiskohtien ympärillä. Lisäksi joidenkin aminohappojen substituutioiden arvioitiin olevan lähellä monomeerien välistä rajapintaa ja RdRp-proteiinin aktiivista aluetta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että GII.P17-GII.17-virus on tuottanut muunnoksia, jotka voivat muuttaa viruksen antigeenisyyttä, isännän sitoutumiskykyä ja replikaatio-ominaisuutta viimeisten 10 vuoden aikana.

**Tulos**

Ihmisen Norovirus GII.P17-GII:n VP1- ja RNA-riippuvaisten RNA-polymeraasialueiden evolutiivinen analyysi.

**Esimerkki 1.748**

Toistaiseksi ei ole vielä löydetty tehokasta terapeuttista hoitoa, joka heikentäisi voimakkaasti koronavirusten (CoV) vaikutusta. Kaikista mahdollisista lääkekohteista CoV:ien helikaasia pidetään yhtenä tärkeimmistä. Tässä esitellään ensin SARS-CoV:n täyspitkän Nsp13-eliksaasin (SARS-Nsp13) rakenne ja tutkitaan sen viiden domeenin rakenteellista koordinaatiota ja sitä, miten ne vaikuttavat sen translokaatio- ja purkautumisaktiivisuuteen. Upf1:n kaltaisille helikaasijäsenille ehdotetaan translokaatiomallia kolmen erilaisen rakenteellisen tilan mukaan liuoksessa, jotka on karakterisoitu H/D-vaihtomäärityksellä, mukaan lukien substraattitila (SARS-Nsp13-dsDNA sidottuna AMPPNP:hen), siirtymätila (sidottuna ADP-AlF 4 - ) ja tuotetila (sidottuna ADP:hen). Havaitsimme, että 1A-domeenin ␤19-␤20-silmukka osallistuu suoraan purkautumisprosessiin. Lisäksi osoitimme, että RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RdRp), SARS-Nsp12, voi tehostaa SARS-Nsp13:n helikaasiaktiivisuutta olemalla vuorovaikutuksessa sen kanssa suoraan. Vuorovaikutusalueet tunnistettiin, ja niitä voidaan pitää yhteisinä kaikissa CoV:issä, mikä antaa uutta tietoa CoV:iden replikaatio- ja transkriptiokompleksista (RTC).

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen Nsp13:n herkkä rakenteellinen koordinointi ATP-hydrolyysin yhteydessä.

**Esimerkki 1.749**

Astma on krooninen hengityselinsairaus, jolle on ominaista palautuva hengitysteiden tukkeutuminen ja hengitysteiden yliherkkyys epäspesifisille keuhkoputkia supistaville agonisteille ensisijaisena patofysiologisena syynä. Astman maailmanlaajuinen esiintyvyys on lisääntynyt dramaattisesti viimeisten 40 vuoden aikana. Maailman terveysjärjestön (WHO) arvioiden mukaan yli 300 miljoonaa lasta ja aikuista maailmassa kärsii tällä hetkellä tästä parantumattomasta sairaudesta, ja 255 000 kuolee siihen vuosittain. Nykyään on yleisesti hyväksytty, että astma on heterogeeninen oireyhtymä, ja sille on kuvattu monia kliinisiä alatyyppejä. Virusinfektioiden, kuten hengitystieinfektioviruksen (RSV) ja ihmisen rinoviruksen (hRV), on katsottu olevan osasyynä lasten astman pahenemisvaiheeseen, koska ne pystyvät aiheuttamaan vakavan hengitystietulehduksen ja hengityksen vinkumisen. Epätyypillisten bakteerien aiheuttamilla infektioilla näyttää myös olevan merkitystä astman puhkeamisessa ja pahenemisessa sekä lapsilla että aikuisilla. Viimeaikaiset tutkimukset vahvistavat, että astman etiologiana on infektio, jota välittävät Chlamydia pneumoniae (CP) ja mahdollisesti muut virus-, bakteeri- ja sienimikrobit. On myös todennäköistä, että CP:n kaltaisten mikrobien aiheuttamat varhaisvaiheen infektiot voivat johtaa keuhkojen mikrobiomin muutoksiin, jotka vaikuttavat merkittävästi astman riskiin ja hoitotuloksiin. Nämä infektiomikrobit voivat pahentaa vakiintuneen kroonisen astman oireita ja jopa edistää taudin kliinisen puhkeamisen alkukehitystä. Nyt on alettu laajemmin hyväksyä, että hengitysteiden tulehdusmuodot vaihtelevat astman alkamisen ja pahenemisen aiheuttajan mukaan. Siksi astman alatyyppien parempaa ymmärtämistä tutkitaan nyt entistä aggressiivisemmin paitsi patofysiologisten mekanismien selvittämiseksi myös hoidon valitsemiseksi ja ennusteiden ohjaamiseksi. Tässä katsauksessa tarkastellaan infektiovälitteistä astmaa painottaen erityisesti CP-keuhkoinfektion proteiinimaisia ilmenemismuotoja, infektiovälitteisen astman kliinisiä ominaisuuksia, siihen liittyviä mekanismeja ja antibioottihoidon tuloksia.

**Tulos**

Infektiovälitteinen astma: etiologia, mekanismit ja hoitovaihtoehdot, painopisteenä Chlamydia pneumoniae ja makrolidit.

**Esimerkki 1.750**

Solunsisäisten patogeenien torjumiseksi tarvittavien vastatoimien kehittämiselle on maailmanlaajuisesti suuri, tyydyttämätön tarve. Uusien mikrobilääkkeiden kehittäminen on kallista ja hidasta, ja siinä keskitytään yleensä yhden patogeenin koodaamien proteiinien valikoivaan estämiseen, jolloin kattavuus on kapea. Hyväksyttyjen lääkkeiden uudelleenkäytössä, joka kohdistuu mikrobien aiheuttamien infektioiden edellyttämiin isännän toimintoihin, on lupaava vaihtoehto. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto edistyksestä ja haasteista, joita on saavutettu hyväksyttyjen lääkkeiden uudelleenkäytössä isäntään kohdistuvina laajakirjoisina aineina solunsisäisten patogeenien hoidossa. Näihin strategioihin kuuluu sekä sellaisten solutekijöiden kohdentaminen, joita tarvitaan erilaisten virusten, solunsisäisten bakteerien ja/tai alkueläinten aiheuttamien infektioiden syntymiseen, että sellaisten tekijöiden kohdentaminen, jotka muokkaavat isännän immuunivastetta näitä mikrobi-infektioita vastaan. Uudelleen kohdennettu lähestymistapa tarjoaa täydentäviä keinoja kehittää terapioita nykyisiä ja uusia solunsisäisiä mikrobiologisia uhkia vastaan.

**Tulos**

Solunsisäisten taudinaiheuttajien torjunta isäntäkohtaisilla lääkkeillä

**Esimerkki 1.751**

Yhdysvaltain kansanterveyslaitoksen (PHS) palveluksessa olevien henkilöiden yleistehtävänä on suojella, edistää ja edistää kansakunnan terveyttä ja turvallisuutta. Joukkoihin kuuluu yli 6400 aktiivista kansanterveysalan ammattilaista, jotka kehittävät ja toteuttavat monenlaisia kansanterveysohjelmia. Koska se on yksi Amerikan seitsemästä yhtenäisestä yksiköstä (laatikko 1), se täyttää keskeiset kansanterveyden johto- ja palvelutehtävät tärkeimmissä liittovaltion virastoissa ja ohjelmissa. Joukot ovat elintärkeä osa PHS:ää, maailman suurinta kansanterveysohjelmaa. 1 Tässä artikkelissa esitetään yleiskatsaus PHS:ään ja siihen, miten komission upseerit vastaavat kansallisten ja maailmanlaajuisten tarpeiden aikana.

**Tulos**

Yhdysvaltain kansanterveyslaitoksen palveluksessa olevat sairaanhoitajat: Vastaaminen kansallisen tarpeen aikana

**Esimerkki 1.752**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) on prototyyppinen keskushermoston (CNS) tulehduksellinen sairaus, jolle on ominaista multifokaaliset demyelinaatioalueet, aksonivauriot, gliasolujen aktivoituminen ja immuunisolujen infiltraatio. Huolimatta vuosien intensiivisestä tutkimuksesta tämän neurologisen sairauden etiologia on edelleen vaikeasti selvitettävissä. Immuunisolujen, kuten T-lymfosyyttien ja niiden tuotteiden runsaus MS-potilaiden keskushermostovaurioissa tukee kuitenkin käsitystä siitä, että MS-tauti on immuunivälitteinen sairaus. MS-tautiin liittyvistä eläinmalleista, kuten kokeellisesta autoimmuuni enkefalomyeliitistä (EAE), kerätty merkittävä todistusaineisto viittaa CD4-T-lymfosyyttien keskeiseen osuuteen taudin patogeneesissä. MS-taudin ja EAE:n patobiologiaan on yhdistetty sekä Th1- (interferoni-γ:tä tuottavat) että Th17- (interleukiini 17:ää tuottavat) CD4 T-lymfosyytit, jotka kohdistuvat keskushermoston itseantigeeneihin. Lisäksi useat julkaisut viittaavat siihen, että myös CD8-T-lymfosyytit osallistuvat MS-taudin leesioiden kehittymiseen. Aktivoituneiden T-lymfosyyttien siirtyminen periferiasta keskushermostoon on todettu ratkaisevaksi vaiheeksi MS-taudin leesioiden muodostumisessa. Useat tekijät edistävät tällaista T-solujen ekstravasaatiota, kuten T-solujen ja veriaivoesteen vuorovaikutukseen osallistuvat molekyylit (esim. soluadheesiomolekyylit) ja hermosolujen tuottamat kemokiinit. Lopuksi, kun T-lymfosyytit ovat saapuneet keskushermostoon, paikallisten antigeenin esittelevien solujen on aktivoitava ne uudelleen ennen kuin ne pääsevät parenkyymiin, jossa ne voivat aiheuttaa vaurioita. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan selvittää ympäristötekijöiden (esim. suolistomikrobisto) ja keskushermoston sisäisten ominaisuuksien (esim. mikroglian aktivaatio) vaikutusta tähän tulehdukselliseen neurologiseen sairauteen.

**Tulos**

Multippeliskleroosi ja T-lymfosyytit: Kietoutunut tarina

**Esimerkki 1.753**

Houttuynia cordata on tärkeä perinteinen kiinalainen yrtti, jonka genetiikkaa ja taksonomiaa ei ole selvitetty, mikä aiheuttaa mahdollisia ongelmia resurssin suojelussa ja käytössä. ISSR-markkereita (inter-simple sequence repeat) käytettiin arvioimaan geneettisen monimuotoisuuden tasoa ja jakautumista 226 yksilössä, jotka olivat peräisin 15 H. cordata -populaatiosta Kiinasta. ISSR-analyysi paljasti vähäistä geneettistä vaihtelua populaatioiden sisällä mutta suurta geneettistä erilaistumista populaatioiden välillä. Tämä geneettinen rakenne heijastaa todennäköisesti pääasiassa populaatioiden välistä historiallista yhteyttä. Geneettinen klusterianalyysi osoitti, että peruskladi muodostuu Lounais-Kiinan populaatioista, ja muilla populaatioilla on jatkuva ja itään suuntautuva levinneisyys. H. cordatan geneettisen monimuotoisuuden rakenne osoitti, että tämä laji on saattanut säilyä Lounais-Kiinassa jääkauden aikana, minkä jälkeen se on laajentunut itään jääkauden jälkeen. Geneettisen analyysin tulosten perusteella ehdotettiin, että mukaan otettaisiin mahdollisimman monta suojelun kohteena olevaa populaatiota.

**Tulos**

Geneettinen vaihtelu ja populaation erilaistuminen lääketieteellisessä yrtissä Houttuynia cordata Kiinassa ISSR:ien (Inter-Simple Sequence Repeats) avulla paljastettuna

**Esimerkki 1.754**

Taustaa: Vaikean yhdistetyn immuunipuutoksen (SCID) ainoa käytettävissä oleva parantava hoito on allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto (HSCT). Varhainen puuttuminen on ratkaiseva ennustetekijä, ja HLA-haploidenttinen vanhempien luovuttaja on usein saatavilla. Haploidenttiset HSCT-protokollat, joissa käytetään laajasti ex vivo T-solujen köyhdytettyjä siirteitä (CliniMACs-järjestelmä), ovat osoittautuneet tehokkaiksi GvHD:n ehkäisemisessä, mutta ne aiheuttavat viiveen T-solujen varhaisessa palautumisessa, mikä lisää virusinfektioiden riskiä. Tässä esitellään uusi lähestymistapa SCID:n hoitoon, jossa yhdistetään GvHD:tä aiheuttavien alfa/beta (α/β) T-solujen selektiivinen poisto haploidenttisestä HSCT-siirteestä ja sitä seuraava luovuttajan lymfosyytti-infuusio (DLI), joka on rikastettu CD45RO+-muisti-T-soluilla. Tulokset: Potilaallamme todettiin SCID (T-B + NK+ -fenotyyppi). Hän sai 9 kuukauden iässä haploidenttiseltä äidiltään T-solureseptorilla (TCR)α/β-soluilla köyhdytetyn siirteen, jonka jälkeen hänelle annettiin vähennetyn intensiteetin ilmastointihoito ilman ylimääräistä GvHD-profylaksiaa. Elinsiirto kehittyi nopeasti, ja luovuttajan kimerismi oli täydellinen eikä merkkejä GvHD:stä ilmennyt. Kuitenkin 12 viikkoa HSCT:n jälkeen potilas oli edelleen T-solulymfopeeninen, ja hänellä oli kliinisiä oireita useista vakavista virusinfektioista. Tämän vuoksi aloitettiin terapeuttiset DLI:t virusten vastaisen immuniteetin vahvistamiseksi. Potilasta hoidettiin CD45RA+ -vähennetyillä haploidenttisillä äidinluovuttajan haploidenttisillä lymfosyyteillä, jotka oli rikastettu mobilisoimattomasta kokoverestä, ja siirrettiin T-solujen kokonaisannos, joka oli enintään 25 x10 3 CD3+ -solua/kg ja jossa CD3+ CD45RO+ -muisti-T-solujen puhtausaste oli >99,9 %. DLI:n jälkeen havaittiin CD3+ CD4+ ja CD3+ CD8+ -solujen määrän nopea lisääntyminen ja sen jälkeen virusinfektioiden häviäminen. Akuuttia tai kroonista GvHD:tä ei havaittu. Päätelmät: CD45RA+ naivien T-solujen automatisoitu poistaminen mobilisoimattomasta kokoverestä on yksinkertainen ja nopea strategia, jolla voidaan tuottaa manipuloimattomia DLI:itä, joilla on mahdollisesti laaja valikoima patogeenispesifisiä muistia tuottavia T-soluja. Haploidenttisessä ympäristössä CD45RA+-luokan tyhjennettyjä DLI-soluja voidaan antaa turvallisesti pienillä T-soluannoksilla, mikä parantaa tehokkaasti virusimmuniteettia ja rajoittaa GvHD:n riskiä. Osoitamme tämän lähestymistavan onnistuneen käytön TCR-α/β-soluista tyhjennetyn HSCT:n jälkeen SCID:n hoidossa.

**Tulos**

Vaikean yhdistetyn immuunipuutoksen uusi hoito, jossa käytetään ex-vivo T-soluista tyhjennettyjä haploidenttisiä hematopoieettisia kantasolusiirtoja ja CD45RA+ tyhjennettyjä luovuttajan lymfosyytti-infuusioita.

**Esimerkki 1.755**

Maaliskuussa 2013 Kiinassa raportoitiin potilaasta, joka oli saanut tartunnan uudesta lintuinfluenssa A H7N9 -viruksesta. Sen jälkeen on vahvistettu 458 tartuntatapausta ja 177 kuolemantapausta. Viruksessa on useita ihmisiin sopeutuneita merkkiaineita, mikä viittaa siihen, että H7N9-viruksella on pandemiapotentiaalia. Tämän uuden influenssaviruksen puhkeaminen on korostanut tarvetta kehittää yleisiä influenssarokotteita. Aiemmin osoitimme, että H5N1-viruksen matriisiproteiini 2:n ektodomeeniin (M2e) perustuva tetrameerinen peptidirokote (H5N1-M2e) pystyi suojaamaan hiiriä tappavalta infektiolta H5N1- ja vuoden 2009 pandemisten H1N1-influenssavirusten eri kladeilla. Tässä tutkimuksessa selvitimme H5N1-M2e:n ristikkäissuojaa uuden H7N9-viruksen tappavaa infektiota vastaan. Vaikka H5N1- ja H7N9-viruksen M2e:n välillä oli viisi aminohappoeroa paikoissa 13, 14, 18, 20 ja 21, H5N1-M2e-rokotus joko Freundin adjuvanttia tai Sigma-adjuvanttijärjestelmää (SAS) käyttäen aiheutti suuren määrän anti-M2e-vasta-aineita, jotka reagoivat ristiin H7N9-M2e-peptidin kanssa. Eläinkokeissa käytettiin hiirelle mukautettua H7N9-kantaa, A/Anhui/01/2013m, tappavaan haasteeseen. H5N1-M2e-rokotukset antoivat voimakkaan ristisuojan H7N9-viruksen tappavaa haastetta vastaan. Rokotetuilla hiirillä havaittiin myös vähentynyt viruksen lisääntyminen ja hiiren keuhkojen histopatologiset vauriot. Tuloksemme viittaavat siihen, että tetrameerinen H5N1-M2e-peptidirokote voisi suojata influenssaviruksen eri alatyypeiltä. Näin ollen tämä rokote voi olla ihanteellinen ehdokas universaalin rokotteen kehittämiseksi estämään lintuinfluenssa A H7N9 -viruksen uudelleen esiintymistä ja mahdollisten uusien influenssaviruksen uudelleenmuodostumien syntymistä.

**Tulos**

H5N1-pohjainen matriisiproteiini 2:n ektodomeenin tetrameerinen peptidirokote antaa ristikkäissuojan H7N9-influenssaviruksen aiheuttamaa tappavaa tartuntaa vastaan.

**Esimerkki 1.756**

Epäsuora sikojen epidemiaripuliviruksen (PEDV) anti-immunoglobuliini (Ig) G ELISA, joka perustuu piikkiproteiinin S1-osaan, validoitiin ja sitä verrattiin epäsuoraan immunofluoresenssimääritykseen. Kokeellisesti tartunnan saaneiden sikojen (n = 35) seeruminäytteissä havaittiin anti-IgG-PEDV-vasta-aineita jo 7 päivää tartunnan jälkeen. Kentällä otetuissa seeruminäytteissä (n = 239) S1-ELISA-testin diagnostinen herkkyys oli 100 prosenttia ja diagnostinen spesifisyys 94 prosenttia. S1-ELISA-testillä ei havaittu ristireaktiivisuutta muiden sikojen koronavirusten vasta-aineiden kanssa. Ternimaitonäytteistä (n = 133) testattiin myös PEDV:n IgG- ja IgA-vasta-aineet. Diagnostinen herkkyys oli 92 % IgG:n osalta ja 100 % IgA:n osalta, ja diagnostinen spesifisyys oli 90 % IgG:n osalta ja 99,4 % IgA:n osalta. Nämä tiedot viittaavat siihen, että S1 ELISA on herkkä ja spesifinen testi, jota voitaisiin käyttää myös PEDV:n kolostraalisen immuniteetin arviointiin.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen vasta-aineiden osoittaminen seerumista ja ternimaidosta epäsuoralla ELISA-testillä.

**Esimerkki 1.757**

Ruumiinavauksella on edelleen tärkeitä vaikutuksia potilaan hoitoon kriittisen sairauden yhteydessä. Se ei ole vanhentunut. Ruumiinavaustiedot auttavat meitä seuraamaan tautien esiintyvyyden muutoksia ajan mittaan ja tehostamaan sellaisten vakavien diagnoosien valvontaa, jotka jäävät usein huomaamatta. Nämä tiedot auttavat meitä tunnistamaan tärkeitä kuoleman aiheuttajia, joita voidaan korjata laadunvarmistus- ja valvontaohjelmilla. Erillisissä potilasryhmissä ruumiinavauksista saadut tiedot voivat lisätä elämän loppuvaiheen päätöksentekoon liittyvää varmuutta.

**Tulos**

Ruumiinavaus kriittisessä sairaudessa: onko se vanhentunut?

**Esimerkki 1.758**

Ravintorasvat ja natrium ovat molemmat maistuvia, ja niiden oletetaan synergisesti vaikuttavan syömiskäyttäytymiseen ja siten lihavuuteen. Vastoin tätä hypoteesia C57BL/6J-hiirillä, joita ruokittiin 45-prosenttisesti runsasrasvaisella ruokavaliolla, todettiin painonnousua, joka estettiin lisäämällä ruokavalion natriumpitoisuutta. Ruokavalion natriumin painonnousua estävä vaikutus välittyi erityisesti ruoansulatuksen tehokkuuden vähenemisen kautta, eikä sillä ollut vaikutusta ruoanottokäyttäytymiseen, fyysiseen aktiivisuuteen tai lepoaineenvaihduntaan. Verenkierrossa olevien angiotensiini II -tasojen korvaaminen kumosi suuren ravintonatriumin vaikutukset ruoansulatuskyvyn vähentämiseen. AT 1 -reseptorin antagonistilla losartaanilla ei ollut vaikutusta hiirissä, joita ruokittiin matalalla natriumsyötöllä, mutta AT 2 -reseptorin antagonisti PD-123,319 tukahdutti ruoansulatuksen tehokkuutta. Vastaavasti AT 2 -reseptorin geneettinen poisto FVB/NCrl-hiirissä johti ruoansulatuskyvyn heikkenemiseen jopa tavanomaisella ruokavaliolla. Yhdessä nämä tiedot korostavat ruoansulatuskanavan tehokkuuden merkitystä lihavuuden patogeneesissä ja osoittavat, että ruokavalion natrium, reniini-angiotensiinijärjestelmä ja AT 2 -reseptori osallistuvat ruoansulatuskanavan tehokkuuden säätelyyn hiirikannasta tai ruokavalion makroravintokoostumuksesta riippumatta. Nämä havainnot korostavat tarvetta ymmärtää paremmin ravintoaineiden imeytymisen ohjauksen fysiologiaa ja kehottavat arvioimaan ruoansulatuksen tehokkuutta yhtenäisemmin energiatasapainoa koskevissa eläintutkimuksissa.

**Tulos**

Ruokavalion natrium heikentää ruoansulatuskanavan tehokkuutta reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta OPEN

**Esimerkki 1.759**

Meritaudit yleistyvät, ja tarvitaan välineitä taudinaiheuttajien ja tautivarastojen tunnistamiseksi, jotta voidaan ehkäistä ja lieventää eläinkulkutauteja. Meta-transkriptomiikan avulla saadaan tietoa tautien etiologiasta luetteloimalla ja vertailemalla epäiltyjen taudinaiheuttajien sekvenssejä. Tämä menetelmä on tehokas lähestymistapa, jolla voidaan arvioida samanaikaisesti sekä virus- että bakteeriyhteisöjä, mutta vain harvat tutkimukset ovat soveltaneet tätä tekniikkaa merijärjestelmissä. Vuonna 2009 Kalifornian rannikolla hukkui seitsemän Phoca vitulina -merihyljettä, jotka kärsivät samankaltaisesta aivosairaudesta, jonka kuolinsyy on tuntematon. Arvioimme eroja UCD-tautiin sairastuneiden ja tunnetun kuolinsyyn saaneiden satamahylkeiden viromin ja mikrobiomin välillä. Tässä tutkimuksessa totesimme, että UCD-taudista kärsivien strandoituneiden eläinten aivokudoksessa ei ollut viruksia. Bakteeriyhteisössä tunnistimme kuitenkin Burkholderia- ja Coxiella burnetii -bakteerit tärkeiksi patogeeneiksi, jotka liittyvät tähän rantautumistapahtumaan. Burkholderia-bakteerit olivat 100-prosenttisesti yleisiä ja ~2,8 log2-kertaisesti runsaampia UCD-eläimissä. Lisäksi, vaikka C. burnetii -bakteeria löytyi vain 35,7 prosentista kaikista näytteistä, se oli erittäin runsas (~94 prosenttia koko mikrobiyhteisöstä) yhdessä yksilössä. Tässä satamahylkeessä C. burnetii osoitti suurta transkriptiota tunkeutumis- ja translaatiogeeneissä, mikä osoittaa sen olevan osallisena tämän eläimen patogeneesissä. Näiden tietojen perusteella ehdotamme, että Burkholderia-taksonit ja C. burnetii ovat potentiaalisesti tärkeitä opportunistisia neurotrooppisia patogeeneja UCD:n rannalle joutuneissa satamahylkeissä.

**Tulos**

Aivojen metatranskriptomiikka satamahylkeiden aivoista mikrobiomin ja viromin roolin selvittämiseksi rannalle joutumisessa.

**Esimerkki 1.760**

Rickettsia felis -bakteerin on raportoitu aiheuttavan kuumetta Saharan eteläpuolisessa Afrikassa, mutta tätä yhteyttä on arvioitu heikosti Gabonissa. Arvioimme tämän bakteerin esiintyvyyttä alle 15-vuotiaiden lasten keskuudessa neljällä alueella Gabonissa; sijainnit olivat kaupunki-, puolikaupunki- ja maaseutualueita. Kvantitatiivisella PCR:llä analysoitiin 410 kuumeisen lapsen ja 60 kuumeettoman lapsen DNA-näytteet. R. felis -bakteerin esiintyvyys kuumeisten lasten keskuudessa oli 10,2 % (42/410 lasta) ja 3,3 % (2/60 lasta). Esiintyvyys vaihteli kaupunkialueilla (Franceville, 1,3 % [1/77]), puolikaupunkialueilla (Koulamoutou, 2,1 % [3/141]) ja maaseutualueilla (Lastourville, 11,2 % [15/134]; Fougamou, 39,7 % [23/58]) asuvien kuumeisten lasten välillä. Lisäksi maaseutualueella (Fougamou) R. felis oli huomattavasti yleisempi kuumeisilla (39,7 % [23/58]) kuin kuumeettomilla lapsilla (5,0 % [1/20]). Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta R. felis -bakteerin patogeeninen merkitys tässä osassa maailmaa voitaisiin ymmärtää paremmin.

**Tulos**

Rickettsia felis -bakteerin mahdollinen merkitys lasten akuutissa kuumeisessa sairaudessa Gabonissa.

**Esimerkki 1.761**

Taustaa. Hiv-tartunnan epidemiologiseen seurantaan Japanissa liittyy kaksi teknistä ongelmaa, jotka vaikeuttavat klassisen takautuvan laskennan menetelmän suoraa soveltamista: i) kaikkia aids-tapauksia ei lasketa ajan mittaan ja ii) HIV-diagnoosin saaneet henkilöt ovat saaneet antiretroviraalista hoitoa, mikä pidentää itämisaikaa. Tässä tutkimuksessa pyrittiin puuttumaan näihin ongelmiin ja arvioimaan hivin ilmaantuvuus ja diagnosoitujen hiv-tartuntojen osuus käyttämällä yksinkertaista tilastollista mallia. Menetelmät. Japanin kansalaisten joukosta analysoitiin hiv-diagnoosien ja aids-potilaiden, joita ei ollut aiemmin diagnosoitu hiv-positiivisiksi, vuotuiset ilmaantuvuustiedot vuodesta 1985 vuoteen 2017. McKendrickin osittaisdifferentiaaliyhtälön avulla johdettiin yleiset konvoluution kaltaiset yhtälöt, joiden avulla voitiin arvioida HIV-esiintyvyys ja ajasta riippuvainen diagnoosinopeus. Parametriestimaattien saamiseksi käytettiin todennäköisyyteen perustuvaa lähestymistapaa. Tulokset. Olettaen, että itämisaika oli keskimäärin 10,0 vuotta, HIV-tartuntojen kumulatiivisen määrän arvioitiin olevan 29 613 (95 prosentin luottamusväli (CI): 29 059, 30 167) vuoden 2017 loppuun mennessä, ja diagnosoitujen HIV-tartuntojen osuudeksi arvioitiin 80,3 prosenttia (95 prosentin CI [78,7-82,0 %]). Kun otetaan huomioon, että inkubaatioajan mediaani vaihtelee 7,5 ja 12,3 vuoden välillä, arvio diagnosoitujen osuudesta voi vaihdella 77 prosentista 84 prosenttiin. Keskustelu. Diagnosoitujen HIV-tartuntojen osuus ei näytä vielä saavuttaneen 90 prosenttia Japanin kansalaisten keskuudessa. Vuosien 2005-2008 huipputapauksiin verrattuna uudet hiv-tartunnat ovat selvästi vähentyneet, mutta uusia hiv-tartuntoja on kuitenkin edelleen yli 1 000 vuodessa Japanissa. Hiv-tartuntojen diagnosoidun osuuden lisäämiseksi on ratkaisevan tärkeää tunnistaa ihmiset, joilla on vaikeuksia päästä neuvontaan, testaukseen ja hoitoon, ja tutkia heterogeenisiä tartuntamalleja. . Brookmeyer R, Gail MH. 1986. Hankitun immuunipuutosoireyhtymän (AIDS) epidemian vähimmäiskoko Yhdysvalloissa. Lancet 2:1320-1322. Brookmeyer R, Gail MH. 1994. AIDS-epidemiologia: kvantitatiivinen lähestymistapa. New York: Oxford University Press. Brookmeyer R, Goedert JJ. 1989. Censoring in an epidemic with an application to hemophilia-associated AIDS. Biometrics 45:325-335.

**Tulos**

HIV-tartuntojen esiintyvyyden ja diagnosoidun osuuden arviointi Japanissa: tilastollinen mallintamistutkimus.

**Esimerkki 1.762**

Kliinisiä tietoja eri rinoviruslajien aiheuttamista ensimmäisistä hengityksen vinkumisen jaksoista on vielä vähän. Tarkoituksenamme oli tutkia RV-genotyyppien esiintyvyyttä, herkistymistilaa ja kliinisiä ominaisuuksia potilailla, joilla on joko eri RV-lajien tai muiden hengitystievirusten aiheuttama hengitystieinfektio. Tutkimukseen osallistui 111 potilasta (iältään 3-23 kuukautta, 79 % sairaalahoidossa, 76 %:lla RV-infektio), joilla oli ensimmäinen hengityksen vinkuminen. RV-spesifiset sekvenssit tunnistettiin VP4/VP2:n ja 5′ ei-koodaavien alueiden osittaisella sekvensoinnilla 80 prosentin onnistumisprosentilla. Tutkittuihin kliinisiin ja laboratoriomuuttujiin kuuluivat atooppiset ominaisuudet ja sairauden vaikeusaste, vanhempien atooppiset sairaudet ja vanhempien tupakointi. Tutkimuslapsista 56 %:lla prosentilla oli ≥1 atooppinen ominaisuus (atopia, ekseema ja/tai veren eosinofiilien määrä ≥0,4×10 9 /L) ja 23 % oli herkistynyt allergeeneille. RV-C todettiin 58 prosentissa RV-positiivisista näytteistä, ja seuraavina olivat RV-A (20 %) ja RV-B (1,2 %). Lapset, joilla oli RV-A:n ja RV-C:n aiheuttama hengityksen vinkuminen, olivat vanhempia (p = 0,014) ja heillä oli enemmän atooppisia piirteitä (p = 0,001) kuin niillä, joilla ei ollut RV:tä. RV-A- ja RV-C-sairailla oli lyhyempi oireiden kesto ennen sairaalaan tuloa ja he tarvitsivat osastolla enemmän keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden käyttöä kuin ei-RV-sairaat (molemmat p < 0,05) RV-C on yleisin vaikean varhaisen hengityksen vinkumisen syy. Atooppiset ja sairauden vaikeusasteeseen liittyvät piirteet liittyvät pikemminkin lapsiin, joilla on RV-A tai RV-C:n aiheuttama ensimmäinen hengityksen vinkuminen, kuin lapsiin, joilla on ei-RV:n aiheuttama hengityksen vinkuminen.

**Tulos**

Rhinoviruslajit ja kliiniset ominaisuudet lasten ensimmäisessä hengityksen vinkumisjaksossa HHS Public Access

**Esimerkki 1.763**

Lukuisat uudet kehitystavoitteet ja rahoituslaitokset ovat viime vuosina lisänneet huomattavasti kansainvälisesti vertailukelpoisten terveysarvioiden kysyntää ja tuoneet uusia tärkeitä toimijoita terveysarvioiden tuottamisen kentälle. Nämä muutokset ovat herättäneet uudelleen keskustelua maailmanlaajuisten terveysarvioiden pätevyydestä ja oikeutuksesta. Tässä asiakirjassa tukeudutaan maakohtaisiin tapaustutkimuksiin ja henkilökohtaisiin kokemuksiin, jotka tukevat näkemystämme siitä, että estimaattien tuottaminen ja käyttö ovat syvällä sosiaalisissa, taloudellisissa, poliittisissa ja ideologisissa yhteyksissä, jotka vaihtelevat globaalin terveysarkkitehtuurin eri tasoilla. Yleisesti ottaen useimmat maailmanlaajuiset terveysarviot tehdään yleensä kaukana niistä paikallisista olosuhteista, joissa niiden perustana olevat tiedot kerätään ja joissa arviointiprosessien tuloksia on lopulta käytettävä, jos niillä halutaan vaikuttaa yksilöiden terveyteen. Kansainvälisesti standardoidut indikaattorit ovat välttämättömiä, mutta ne eivät korvaa tietoja, jotka vastaavat paikallisia tarpeita ja jotka sopivat paikallisiin käsityksiin siitä, mikä on uskottavaa ja hyödyllistä. Toisin sanoen tarvitaan tietoja, jotka ovat sekä teknisesti että sosiaalisesti luotettavia niille, jotka tekevät terveyttä koskevia tärkeitä päätöksiä. Ehdotamme, että paikallisten toimijoiden (ja paikallisten tietojen) laajempi osallistuminen terveysarvioiden laatimiseen, välittämiseen ja tulkintaan lisäisi todennäköisyyttä, että näitä tietoja käyttäisivät ne, jotka pystyvät parhaiten muuttamaan ne terveyshyötyjä pitkällä aikavälillä. Kansallisten tietojärjestelmien vahvistamisen lisäksi tämä edellyttää jatkuvaa vuorovaikutusta, luottamuksen rakentamista ja viestintäinfrastruktuurin luomista. Paikallisia valmiuksia käyttää tietoa terveyden parantamiseksi on tuettava. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Katsojien silmissä: jotta globaalit terveysarviot olisivat hyödyllisiä, niistä on tehtävä sosiaalisesti kestävämpiä Tuodaan indikaattorit kotiin: Maiden näkökulma terveysindikaattoreiden maailmanlaajuisten arvioiden hyödyllisyyteen (WHO).

**Esimerkki 1.764**

Tartuntatautien diagnosointimenetelmät ovat pysähtyneet viimeisten 20-30 vuoden aikana. Kliinisessä diagnostiikassa on tapahtunut vain vähän merkittävää edistystä PCR:n käyttöönoton jälkeen, vaikka uusia tekniikoita tutkitaankin. Monet testit, jotka muodostavat "modernin" mikrobiologian laboratorion selkärangan, perustuvat hyvin vanhoihin ja työvoimavaltaisiin tekniikoihin, kuten malarian mikroskopointiin. Kiireellisiä tarpeita ovat muun muassa nopeammat testit herkkyyttä uhraamatta, lisäarvoa tuottavat testit ja hoitopaikkatestit sekä korkean että matalan resurssin ympäristöissä. Viime vuosina tutkimuksessa on keskitytty vaihtoehtoisiin menetelmiin loistautien diagnosoinnin parantamiseksi. Näitä ovat muun muassa immunomääritykset, molekyylipohjaiset lähestymistavat ja proteomiikka massaspektrometria-alustatekniikkaa käyttäen. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto loisdiagnostiikan uusien lähestymistapojen edistymisestä ja käsitellään näiden testien hyviä ja huonoja puolia.

**Tulos**

Loistautien diagnosointi: Sairaudet: Vanhat ja uudet lähestymistavat

**Esimerkki 1.765**

A b s t r a c t Objective: Rakenteettomat sähköiset tietolähteet, kuten uutisraportit, ovat osoittautuneet arvokkaiksi lähteiksi kansanterveyden seurannassa. Ajankohtaisten tautiepidemioiden seuraaminen edellyttää kuitenkin jatkuvasti kasvavan määrän erilaisten uutislähteiden ja hälytyspalvelujen läpikäymistä, mikä johtaa tiedon ylikuormitukseen. Tavoitteenamme on vastata tähän haasteeseen HealthMap.org-verkkosovelluksella, joka on automatisoitu järjestelmä tautitapauksia koskevien jäsentymättömien raporttien hakemiseen, suodattamiseen, yhdistämiseen ja visualisointiin. Suunnittelu: Tässä raportissa kuvataan HealthMapin suunnitteluperiaatteet, ohjelmistoarkkitehtuuri ja toteutus sekä käsitellään keskeisiä haasteita ja tulevaisuuden suunnitelmia. Kuvaamme prosessin, jonka avulla HealthMap kerää ja integroi taudinpurkaustietoja eri lähteistä, kuten uutismedioista (esim. Google News), asiantuntijoiden kuratoimista tileistä (esim. ProMED Mail) ja validoiduista virallisista hälytyksistä. Tekstinkäsittelyalgoritmien avulla järjestelmä luokittelee hälytykset sijainnin ja taudin mukaan ja asettaa ne sitten interaktiiviselle maantieteelliselle kartalle. Mittaamme luokittelualgoritmien tarkkuutta virheellisten luokitusten korjaamiseen tarvittavan inhimillisen kuratoinnin tason perusteella ja tarkastelemme maantieteellistä kattavuutta. Tulokset: Osana järjestelmän arviointia analysoimme HealthMapin avulla 778 raporttia, jotka edustivat 87 tautiluokkaa ja 89 maata. Automaattisen luokittelijan tarkkuus oli 84 prosenttia, mikä osoittaa, että se on erittäin hyödyllinen järjestelmän käsittelemän suuren tietomäärän hallinnassa. ProMED-ilmoitusten tarkkuus on 91 prosenttia verrattuna Google Newsin raportteihin, joiden tarkkuus on 81 prosenttia, koska ProMEDin viestit noudattavat säännöllisempää rakennetta. HealthMap on hyödyllinen ilmainen ja avoin resurssi, joka käyttää tekstinkäsittelyalgoritmeja tärkeiden tautitapauksia koskevien tietojen tunnistamiseen käyttäjäystävällisen käyttöliittymän avulla. Ⅲ J Am Med Inform Assoc. 2008;15:150 -157.

**Tulos**

JAMIA Focus on Media-based Biosurveillance Model Formulation Ⅲ HealthMap: Maailmanlaajuinen tartuntatautien seuranta internetin mediaraporttien automaattisen luokittelun ja visualisoinnin avulla.

**Esimerkki 1.766**

Integrative Physiology, joka on Frontiers in Physiology -lehden osa ADAM17 on metalloproteaasi ja disintegriini, joka asettuu useiden solutyyppien plasmakalvoon ja pystyy pilkkomaan monenlaisia solun pintaproteiineja. Se ilmentyy somaattisesti nisäkkäissä, ja sen proteolyyttinen toiminta vaikuttaa useisiin fysiologisiin ja patologisiin prosesseihin. Tässä katsauksessa keskitytään ADAM17:n rakenteeseen, sen signalointiin sydän- ja verisuonijärjestelmässä ja sen osallistumiseen tiettyihin häiriöihin, jotka liittyvät sydämeen, verisuoniin sekä autonomisen ja kardiovaskulaarisen modulaation hermostolliseen säätelyyn.

**Tulos**

Disintegriini- ja metalloproteaasi 17 sydän- ja verisuonijärjestelmässä ja keskushermostossa.

**Esimerkki 1.767**

Taustaa: Raskasmetallien vaikutuksesta T-helperisolujen (Th-solujen) vasteisiin ja siten erilaisten patologisten ilmenemismuotojen syntymiseen on yhä enemmän näyttöä. Interleukiini (IL)-12:n, joka on keskeinen synnynnäinen sytokiini, on todettu olevan tällaisten ksenobioottisten aineiden säätelemä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin testaamaan, voivatko IL-12-profiilit viitata raskasmetallien aiheuttamaan immunomodulaatioon. Menetelmät: Ihmisen immunokompetentteja soluja, jotka oli aktivoitu joko monoklonaalisilla vasta-aineilla tai kuumennetulla Salmonella enterica -bakteerilla, kasvatettiin kadmiumasetaatin (Cd) tai elohopeakloridin (Hg) läsnäollessa tai poissa ollessa. In vivo -kokeissa BALB/c-hiiret altistettiin subletaalisille Cd- tai Hg-suolaannoksille 3 tai 5 viikon ajan. Sytotoksisuutta arvioitiin MTT-pelkistysmäärityksellä. Sytokiiniprofiilien modulaatiota arvioitiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA), sytometrisellä helmi-pohjaisella array-määrityksellä (CBA) ja reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR); näiden sytokiinien kvantifiointimenetelmien merkitystä tutkittiin. Tulokset: IL-12-profiilien modulaatio Cd- tai Hg-altistetuissa ihmisen PBMC:ssä oli annosriippuvainen ja merkittävästi yhteydessä IFN-γ-tasoihin sekä Th1- tai Th2-polarisoituneisiin vasteisiin. Samoin Th1/Th2-suhteiden vinoutuminen in vivo korreloi merkittävästi IL-12-tasojen ylös- tai alas-sääntelyn kanssa molemmissa tutkituissa metallien tapauksissa. Voidaan päätellä, että: (i) IL-12-profiilit yksinään voivat olla relevantti indikaattori raskasmetallien aiheuttamasta immuunimodulaatiosta; (ii) sytokiiniprofiilien arviointi CBA:lla on merkityksellistä ja voi korvata asianmukaisesti muut menetelmät, kuten ELISA ja RT-PCR, perustutkimuksessa sekä immuunidiagnostiikassa; ja (iii) IL-12:n kohdentaminen terapeuttisissa lähestymistavoissa voi olla lupaavaa Th1/Th2-assosioituneiden immuunihäiriöiden muuttamiseksi.

**Tulos**

Journal of Occupational Medicine and Toxicology Interleukiini-12:n rooli raskasmetallien aiheuttamassa immunomodulaatiossa: erilaisten arviointimenetelmien merkitys.

**Esimerkki 1.768**

Tässä luvussa tarkastellaan tiedejournalismin roolia Singaporen tiedekasvatuksen edistämisessä, jota ei ole tutkittu riittävästi kirjallisuudessa. Vaikka keskeisiä foorumeita, joilla edistetään yleisön ymmärrystä tieteestä, ovat pääasiassa epävirallista tiedeopetusta edistävät instituutiot ja oppineita yhdistyksiä, myös sanomalehtien panos on tärkeä. Erään valtakunnallisen sanomalehden sisällönanalyysi yhden viikon ajalta osoitti, että tiedettä ja teknologiaa käsiteltiin vain vähän ja pääasiassa uutispainotteisesti. Paikallisesti tapahtuvissa uutisjutuissa korostui selvästi institutionaalisten toimijoiden käyttö tekstissä sekä lainaukset. Lehdistössä uutisoitiin eniten terveyttä/lääketiedettä ja geotieteitä käsittelevistä artikkeleista. Tutkimuksessa käsitellään joitakin ehdotuksia sanomalehtiartikkelien käyttämiseksi luonnontieteiden luokanopetuksessa.

**Tulos**

Tiedekasvatus Singaporessa: Tiedejournalismin rooli sanomalehtien välityksellä

**Esimerkki 1.769**

Taustaa: Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kissan yleisin keskushermoston (CNS) infektiosairaus, joka johtaa poikkeuksetta kuolemaan. Kliinisen päätöksenteon helpottamiseksi tarvitaan parempia antemortem-diagnoosimenetelmiä. Neurologisen FIP:n magneettikuvauslöydöksistä on tällä hetkellä vain vähän tietoa, minkä vuoksi tarvitaan parempia kuvauksia, jotta magneettikuvauksen käyttöä diagnoosivälineenä voitaisiin optimoida. Tavoite: Kuvata kliinispatologiset piirteet ja magneettikuvauslöydökset vahvistetun neurologisen FIP:n tapauksissa. Eläimet: Kaksikymmentäneljä asiakkaan omistamaa kissaa, joilla oli histopatologisesti vahvistettu neurologinen FIP. Menetelmät: Viiden laitoksen arkistoidut tiedot käytiin takautuvasti läpi sellaisten tapausten tunnistamiseksi, joissa oli vahvistettu neurologinen FIP ja joissa oli tehty keskushermoston magneettikuvaus kuoleman jälkeen. Signaalit, kliinispatologiset, magneettikuvaus- ja histopatologiset löydökset arvioitiin. Tulokset: Tunnistettiin kolme erillistä kliinistä oireyhtymää: T3-L3-myelopatia (3), keskeinen vestibulaarinen oireyhtymä (7) ja multifokaalinen keskushermostosairaus (14). Kaikissa tapauksissa havaittiin magneettikuvauksessa poikkeavuuksia, kuten aivokalvojen kontrastin lisääntyminen (22), ependyymin kontrastin lisääntyminen (20), ventrikulomegalia (20), syringomyelia (17) ja foramen magnum -hartiatyrät (14). Aivo-selkäydinneste analysoitiin 11 tapauksessa; kaikissa tapauksissa kokonaisproteiinipitoisuus ja nukleoidien solujen kokonaismäärä olivat selvästi lisääntyneet. Kaikki 24 kissaa lopetettiin, ja elossaoloajan mediaani oli 14 päivää (vaihteluväli 2-115) kliinisten oireiden ilmaantumisesta. Histopatologisessa analyysissä todettiin perivaskulaarisia pyogranulomatoottisia infiltraatteja, lymfoplasmaattisia infiltraatteja tai molempia, jotka vaikuttivat leptomeningesiin (16), suonikalvopleksuksiin (16) ja periventrikulaariseen parenchymaan (13). Päätelmät ja kliininen merkitys: Magneettikuvaus on herkkä keino havaita neurologinen FIP, erityisesti yhdistettynä yhteensopivaan signaaliin, kliiniseen oireiluun ja CSF-analyysiin.

**Tulos**

Kliinipatologiset piirteet ja magneettikuvauslöydökset 24 kissalla, joilla oli histopatologisesti varmistettu neurologinen kissan tarttuva peritoniitti.

**Esimerkki 1.770**

Tavoite - Arvioida hypertrofista osteodystrofiaa (HOD) sairastavien weimarinseisojien kliinisiä oireita, hoitovastetta ja lopputulosta. Suunnittelu - Retrospektiivinen tapaussarja. Menettelyt - Lääkärin arkistoista käytiin läpi merkintä, rokotushistoria, kliiniset oireet, laboratoriotutkimustulokset, hoitovasteet ja relapsit. Röntgenkuvat tarkistettiin. Tulokset-Kliinisiin oireisiin kuuluivat pyreksia, letargia ja ostealgia; ruoansulatuskanavan, silmien tai ihon oireita havaittiin. 53 koirasta 28:lla (52,8 %) oli HOD-tautia sairastavia pentuetovereita. Koirilla, joilla oli HOD-sairaita pentuetovereita, oli suurempi todennäköisyys sairastua uudelleen, verrattuna koirien, joilla ei ollut HOD-sairaita pentuetovereita, sairastumisen todennäköisyyteen. Kaikki 53 koiraa oli rokotettu 1-30 päivää ennen HOD:n puhkeamista; ei havaittu eroa niiden koirien lukumäärän välillä, jotka oli aiemmin rokotettu rekombinanttirokotteella (n = 21) tai ei-rekombinanttirokotteella (32). Viidelläkymmenellä (94,3 %) koiralla oli HOD:n kanssa yhteensopivia röntgenvaurioita taudin puhjetessa, ja kolmella muulla (5,7 %) oli HOD-vaurioita 48-72 tuntia kliinisten oireiden alkamisen jälkeen. Kaksitoista 22:sta (54,5 %) NSAID-lääkkeillä hoidetusta koirasta ei ollut saavuttanut remissiota 7 päivään mennessä hoidon aloittamisesta. Kaikilla aluksi kortikosteroideilla hoidetuilla koirilla tilanne korjaantui 8-48 tunnin kuluessa. Niistä 33 koirasta, jotka saavuttivat aikuisiän, 28 (84,8 %) oli terveitä ja 5 (15,2 %) sairasti pyreksiaa ja huonovointisuutta. Johtopäätökset ja kliininen merkitys - Kortikosteroidihoito oli parempi kuin NSAID-hoito Weimaranereilla, joilla oli HOD. HOD-diagnoosin vahvistamiseksi saattaa olla tarpeen arvioida toistuvia röntgenkuvia. Useimmilla HOD:n sairastaneilla weimarinseisojilla tila korjaantui, kun fyysi sulkeutui.

**Tulos**

Hypertrofista osteodystrofiaa sairastavien weimarinseisojien kliiniset oireet, hoitovasteet ja kliiniset tulokset: 53 tapausta (2009-2011) NIH Public Access

**Esimerkki 1.771**

Tällä vuosisadalla Kiinan talouskehitys on ollut ennennäkemätöntä, mikä on johtanut tieteelliseen tutkimukseen tehtävien investointien räjähdysmäiseen kasvuun. Tutkimusrahoituksen kysyntä on kuitenkin suuri, ja nykyisen tietämyksen jäljittäminen on keskeinen askel ensisijaisten tutkimusaiheiden määrittelyssä. Samalla ajanjaksolla Kiinan lepakoita koskevat tutkimukset ovat paljastaneet unohdetun monimuotoisuuden ja paljastaneet uutuuksia lepakoiden evoluutiohistoriassa ja elämänhistoriallisissa näkökohdissa. Kaikki tämä 2000-luvun tietämys on kuitenkin hajallaan, ja suuri osa siitä on suurimmalta osalta kansainvälistä tiedeyhteisöä piilossa mandariininkielisissä artikkeleissa. Tässä teemme yhteenvedon vuosituhannen vaihteen jälkeisestä (2000-2017) lepakoita koskevasta tutkimuksesta Kiinassa ja osoitamme suuntauksia ja tulevia suuntia, jotka perustuvat laiminlyötyihin aiheisiin, ryhmiin ja alueisiin. Lisäksi tarjoamme ajantasaisen luettelon Kiinan lepakkolajeista. Haimme 594 lepakoihin liittyvää julkaisua Kiinasta, joista lähes puolet oli kirjoitettu mandariinikielellä. Kiinassa esiintyy ainakin 147 lepakkolajia, mikä nostaa sen maailman lepakkorikkaimpien maiden joukkoon. Julkaisujen määrässä oli merkittävä myönteinen suuntaus, joka oli 12,5 julkaisua vuodessa keskimäärin vuosina 2000-2005 ja 46,5 julkaisua viime vuosina, mikä kuvastaa Kiinan taloudellista ja tieteellistä kehitystä tällä vuosisadalla. Havaittiin selviä taksonomisia ja alueellisia vääristymiä. Puolet tämän vuosisadan tutkimuksista keskittyi Rhinolophus-, Myotis- ja Hipposideros-eläimiin, ja eteläisiä ja itäisiä maakuntia tutkittiin eniten. Systemaattinen/taksonomia ja ekologia olivat hallitsevia aiheita vuosituhannen jälkeen, kun taas vain 10 artikkelilla oli selkeät suojelupainotteiset tavoitteet. Katsauksemme osoittaa, että suurin osa tutkimuksista keskittyi vähiten huolestuttaviin, luolassa eläviin lajeihin ja lepakkorikkaisiin maakuntiin. Tulevissa hankkeissa olisi käsiteltävä ihmisen muokkaamien maisemien vaikutuksia lepakkoyhteisöön, jotta voidaan määritellä asianmukaiset suojelutoimet. Keskustelemme joistakin ensisijaisista toimista ja hankkeista, joiden avulla voidaan parantaa lepakoiden suojelua Kiinassa.

**Tulos**

Lepakoita koskevat tutkimussuuntaukset Kiinassa: vuosisadan katsaus

**Esimerkki 1.772**

Tavoite Aktiivisen ja vakaan entsyymin valmistamiseksi kovalenttisen immobilisoinnin avulla käytettiin Ubl-spesifistä proteaasia (Ulp1) pilkkomaan pieniä ubikvitiinin kaltaisia modifioivia (SUMO) fuusioproteiineja. Tulokset Immobilisoimme Ulp1:n N-hydroksisukkinimidillä (NHS) aktivoituun Sepharoseen, jonka kytkentätehokkuus oli 1,7 mg/ml. Immobilisoitu Ulp1 säilyttää 95 % substraatin pilkkomiskyvyn ja parantaa merkittävästi pH- ja lämpöstabiilisuutta, erityisesti kestää pH:n 10,5. Joidenkin pienten molekyylien vastustuskyvyn lisäksi immobilisoitu Ulp1 sietää 15 % (v/v) DMSO:ta ja 20 % (v/v) etanolia. Sitä voidaan käyttää uudelleen yli 15 erän reaktioissa 90 prosentin aktiivisuuden säilyttäen. Tämä tarjoaa nopean puhdistusjärjestelmän, jolla saadaan nopeasti pilkottuja rekombinanttiproteiineja, joiden puhtausaste on 95 %, solulysaateista immobilisoidun Ulp1:n avulla. Johtopäätökset Immobilisaatiomuodossa käytetty Ulp1 on potentiaalisesti hyödyllinen väline SUMO-merkittyjen proteiinien pilkkomiseen, ja se voi vähentää proteiinien puhdistukseen kuluvaa aikaa ja kustannuksia.

**Tulos**

Ulp1-proteaasin immobilisointi NHS-aktivoituun sefaroosiin: hyödyllinen väline rekombinanttiproteiinien SUMO-tagin pilkkomiseen.

**Esimerkki 1.773**

Denguepotilaiden erottaminen muista akuuteista kuumeisista sairauksista on suuri haaste lääkäreille. WHO suosittelee useita denguediagnoosimenetelmiä. Spesifisten laboratoriotestien käyttö on edelleen rajallista korkeiden kustannusten, laitteiden puutteen ja epävarman validiteetin vuoksi. Sen vuoksi kliininen diagnoosi on edelleen yleinen käytäntö erityisesti resursseiltaan rajallisissa ympäristöissä. Bayesin verkkojen on osoitettu olevan hyödyllinen väline diagnostisen päätöksenteon tukena. Tässä tutkimuksessa pyrittiin rakentamaan Bayes-verkkomalleja, joissa käytettiin akuutin kuumeisen sairauden potilaiden demografisia, kliinisiä ja laboratorioprofiileja dengue-taudin diagnosoimiseksi. Mallin rakentamisessa ja validoinnissa käytettiin 397:ää akuuttia, erilaistumatonta kuumeista sairautta sairastavaa potilasta, jotka kävivät Bangkokin trooppisten tautien sairaalan kuumepoliklinikalla Thaimaassa. Lopullisista malleista valittiin kaksi parasta: toinen NS1-pikatestituloksen kanssa ja toinen ilman NS1-pikatestitulosta. Mallien diagnostista tarkkuutta verrattiin lääkäreiden tekemiin diagnooseihin samalla potilasjoukolla. Bayesin verkostomallit antoivat hyvän diagnoositarkkuuden dengue-infektiolle, kun ROC AUC oli 0,80 ja 0,75 malleille, joissa oli NS1-pikatestitulos, ja malleille, joissa ei ollut NS1-pikatestitulosta. Mallien spesifisyys oli noin 80 % ja herkkyys 70 %, mikä vastaa sairaalan infektiosairauksien apulaislääkärin diagnostista tarkkuutta. NS1-pikatestin tietojen sisällyttäminen paransi spesifisyyttä, mutta vähensi herkkyyttä sekä mallien että lääkäreiden diagnooseissa. Tässä tutkimuksessa kehitetty Bayesin verkostomalli voisi olla hyödyllinen lääkäreiden apuna dengue-taudin diagnosoinnissa erityisesti alueilla, joilla kokeneita lääkäreitä ja laboratoriovahvistustestejä on vähän.

**Tulos**

Kliinisen denguediagnoosin tarkkuus NS1-antigeenin pikatestillä ja ilman sitä: Vertailu ihmisen ja Bayesin verkkomallin päätöksen välillä.

**Esimerkki 1.774**

Taustaa: Mikrobilääkeresistenssi on aliarvostettu uhka kansanterveydelle eri puolilla maailmaa. Globalisaation lisääntyessä on tärkeää ymmärtää resistenssin kansainvälisiä malleja. Jos maissa esiintyy jo samanlaisia resistenssimalleja, voi olla liian myöhäistä huolehtia kansainvälisestä leviämisestä. Jos suurilla mailla tai maaryhmillä, jotka todennäköisesti etenevät nopeasti integroitumisessaan muuhun maailmaan - Kiina on tästä poikkeava tapaus - on korkea ja ominainen vastustuskyky, koordinoitu toiminta voisi auttaa merkittävästi vastustuskyvyn leviämisen hillitsemisessä. Tähänastinen kirjallisuus tarjoaa vain vähän näyttöä näistä kysymyksistä. Tutkimme antibioottiresistenssin viimeaikaisia malleja kolmessa maantieteellisesti erillisessä ja kulttuurisesti ja taloudellisesti erilaisessa maassa - Kiinassa, Kuwaitissa ja Yhdysvalloissa - arvioidaksemme tämän maailmanlaajuisen terveysuhan laajuutta ja syvyyttä sekä sen kasvupotentiaalia globalisaation laajentuessa. Ensisijaiset mittarimme ovat tiettyjen bakteerien resistenssin esiintyvyys tiettyjä antibiootteja vastaan. Lisäksi ehdotamme ja havainnollistamme menetelmiä, joilla voidaan aggregoida erityisiä "bakteeri-lääke"-tietoja. Käytämme näitä aggregoituja mittareita tiivistääksemme kunkin maan resistenssimallin ja tutkiaksemme, missä määrin maiden lääkeresistenssimallit korreloivat keskenään. Tutkimuksessa, joka koski useiden yleisimpien bakteerien resistenssimalleja Kiinassa vuosina 1999 ja 2001, resistenssin keskimääräinen esiintyvyys sairaalainfektioissa oli 41 prosenttia (vaihteluväli 23-77 prosenttia) ja yhteisötartuntojen resistenssin esiintyvyys 26 prosenttia (vaihteluväli 15-39 prosenttia). Resistenssin kasvuvauhti on Kiinassa myös nopeinta (keskimääräinen kasvu 22 prosenttia vuosina 1994-2000 tehdyssä tutkimuksessa). Kuwait on toiseksi suurin (17 prosentin keskimääräinen kasvu vuosina 1999-2003) ja Yhdysvallat pienin (6 prosenttia vuosina 1999-2002). Mikrobilääkeresistenssi ei korreloi kovinkaan paljon keskenään; eniten korreloivat Kiina ja Kuwait, sitten Kuwait ja Yhdysvallat, ja vähiten korreloivat Kiina ja Yhdysvallat. Mikrobilääkeresistenssi on vakava ja kasvava ongelma kaikissa kolmessa maassa. Toistaiseksi maiden resistenssimallit eivät ole lähentyneet voimakkaasti kansainvälisesti. Tämä havainto saattaa muuttua globalisaation myötä lisääntyvän kansainvälisen matkustamisen myötä. Tulevaisuudessa olisi ensisijaisesti tutkittava lääkeresistenssimallien määrääviä tekijöitä ja niiden kansainvälistä lähentymistä tai eroavaisuutta.

**Tulos**

Globalisaatio ja terveys Antibioottiresistenssi maailmanlaajuisena uhkana: Kuwaitista ja Yhdysvalloista saadut todisteet.

**Esimerkki 1.775**

Isännän ja taudinaiheuttajan välinen vuorovaikutus on kiehtova esimerkki siitä, miten kaksi tai useampi aktiivinen genomi vaikuttaa suoraan toisiinsa. Nämä kohtaamiset voivat johtaa moniin eri lopputuloksiin symbioottisesta homeostaasista keskinäiseen tuhoutumiseen, käydä läpi useita latenssi- ja lysogeenisyklejä ja johtaa vuorovaikutuksessa olevien genomien yhteisevoluutioon. Tällaiset järjestelmät asettavat mallintamiselle lukuisia haasteita, mutta tarjoavat myös joitakin etuja, erityisesti funktionaalisten, matemaattisten genomikuvausten osalta. Mallintamisprosessin suurimmat haasteet alkavat genomin käsitteellisestä määrittelystä esimerkiksi isäntään integroituneiden virusgenomien tapauksessa. Lisäksi genomien toiminnan yhtenäisen kuvauksen tarvetta lisää se, että kumman tahansa genomin aktiivisuus vaikuttaa toiseen genomiin suorien ja epäsuorien mekanismien kautta, joita ei juuri tunneta. Lopuksi on otettava huomioon sekä isännän solu- että patogeenipopulaatioiden geneettiset ja paikalliset ympäristöheterogeenisyydet monitasoisissa mallinnuspyrkimyksissä. Tarkastelemme tässä kahta merkittävää esimerkkiä isännän ja patogeenin vuorovaikutuksesta genomitasolla, keskustelemme nykyisistä mallinnuspyrkimyksistä ja niiden puutteista ja tutkimme uusia ideoita aktiivisten genomien esittämiseksi, jotka lupaavat soveltua erityisesti isännän ja patogeenin vuorovaikutuksen aiheuttamien mallinnushaasteiden käsittelyyn.

**Tulos**

Kriittinen dynamiikka isäntä-patogeenijärjestelmissä

**Esimerkki 1.776**

Vakavimmat SARSin aiheuttamat kuntoutuksen jälkeiset seuraukset ovat reisiluun pään nekroosi ja keuhkofibroosi. Teimme 15 vuoden seurannan SARS-potilaiden keuhkojen ja luuston tilasta. Arvioimme keuhkovauriosta ja reisiluunpään nekroosista toipumista SARS-potilaiden havainnollisessa kohorttitutkimuksessa käyttäen keuhkojen tietokonetomografiakuvauksia, lonkkanivelen magneettikuvauksia, keuhkojen toimintakokeita ja lonkkanivelen toimintakyselylomakkeita. Kahdeksankymmentä hoitohenkilökuntaan kuuluvaa sairastui SARSiin vuonna 2003. Kaksi potilasta kuoli SARSiin, ja 78 potilasta osallistui tähän tutkimukseen elokuun 2003 ja maaliskuun 2018 välisenä aikana. Seitsemänkymmentäyksi potilasta sai päätökseen 15 vuoden seurannan. Keuhkoleesioiden osuus tietokonetomografiassa väheni vuodesta 2003 (9,40 ± 7,83)% vuoteen 2004 (3,20 ± 4,78)% (P < 0,001) ja pysyi sen jälkeen vakaana vuoteen 2018 (4,60 ± 6,37)%. Vuosien 2006 ja 2018 välillä niiden potilaiden osuus, joilla oli interstitiaalisia muutoksia ja joiden keuhkojen toiminta oli parantunut, oli pienempi kuin niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut vaurioita, kuten yhden sekunnin suhde (FEV 1 /FVC %, t = 2,21, P = 0,04) ja maksimaalisen uloshengityksen keskivirtaus (FEF 25-75 % , t = 2,76, P = 0,01) osoittivat. Reisiluunpään nekroosin määrä väheni merkittävästi vuodesta 2003 (38,83 ± 21,01)% vuoteen 2005 (30,38 ± 20,23)% (P = 0,000 2), väheni sitten hitaasti vuodesta 2005 vuoteen 2013 (28,99 ± 20,59)% ja pysyi tasaisella tasolla vuoteen 2018 (25,52 ± 15,51)%. SARSin aiheuttamat keuhkojen väliset vauriot ja toiminnallinen heikkeneminen toipuivat enimmäkseen, ja toipuminen oli suurimmillaan kahden vuoden kuluessa kuntoutuksesta. SARS-potilaiden suurten steroidipulssiannosten aiheuttama reisiluun pään nekroosi ei ollut etenevä ja osittain palautuva. Bone Research (2020) 8:8 ; https://doi.

**Tulos**

Sairaalassa todettuun vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvät pitkäaikaiset luusto- ja keuhkovauriot: 15 vuoden seuranta prospektiivisesta kohorttitutkimuksesta.

**Esimerkki 1.777**

Etnofarmakologinen merkitys: Pelargonium sidoides DC. (Geraniaceae), suosittu lääkekasvi, jota käytetään perinteisessä lääketieteessä ruoansulatuskanavan vaivojen hoitoon, on muutettu kasvilääkkeeksi (EPs s 7360) hengitystieinfektioiden hoitoon. Pelargonium sidoidesin kasvava kansainvälinen kysyntä on johtanut sen luonnonvaraisten populaatioiden paikalliseen liikakäyttöön eteläisessä Afrikassa. Katsauksen tavoitteena on esittää yhteenveto tieteellisen tiedon nykytilasta Pelargonium sidoidesin fytokemiallisista, farmakologisista ja toksikologisista ominaisuuksista sekä kasvibioteknologian mahdollisesta roolista sen suojelussa. Katsauksessa tuodaan esiin näiden tutkimusalojen tietämyksen puutteet. Materiaalit ja menetelmät: Julkaistujen tietojen kokoamiseksi ja syntetisoimiseksi käytettiin kattavaa kirjallisuushakua, jossa käytettiin pääasiassa elektronisia ja kirjastojen tietolähteitä. Tulokset: In vitro -tutkimuksista saadut kokeelliset tulokset osoittavat, että Pelargonium sidoides -kasvin bioaktiivisilla fytokemiallisilla ainesosilla ei ehkä ole suoraa antimikrobista vaikutusta, vaan ne vaikuttavat sen sijaan häiritsemällä mikrobien sitoutumista isäntäsolujen reseptoreihin, inhiboimalla keskeisiä entsyymejä ja tuottamalla isäntäsoluissa antimikrobisia efektorimolekyylejä, kuten typpioksidia ja interferoneja (IFN). Lisäksi kliiniset arvioinnit satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa ovat osoittaneet Pelargonium sidoidesin hyödyllisen vaikutuksen hengitystieinfektioiden hoidossa vähäisin sivuvaikutuksin. Kasvin turvallisuusarvioinnista ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa. Toisaalta Pelargonium sidoidesin kasvava kysyntä on johtanut luonnonvaraisten kasvien paikalliseen laittomaan keräämiseen. Päätelmät: Kirjallisuudessa esitetyt farmakologiset tiedot viittaavat siihen, että Pelargonium sidoides vaikuttaa suotuisasti hengitystieinfektioiden hoitoon. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia, jotta voidaan selvittää hengitystieinfektioiden ja muiden mikrobien aiheuttamien terveystilojen hoidossa vaikuttavien aktiivisten ainesosien toimintatapa. Lisäksi Pelargonium sidoidesin farmakologisessa hyödyllisyydessä on otettava huomioon laajempi asiayhteys, johon liittyy tarve säilyttää sen käyttö ympäristöystävällisillä lähestymistavoilla. Tältä osin kasvibioteknologian sovelluksilla voi olla merkittävä rooli kokonaisvaltaisessa suojelustrategiassa.

**Tulos**

Pelargonium sidoides DC:n lääkinnälliset ominaisuudet ja säilyttäminen

**Esimerkki 1.778**

Marmosetti (Callithrix jacchus) on nousemassa kliinisesti merkitykselliseksi kädellisten malliksi eri sairauksien tutkimiseen, mutta sitä haittaa marmosettisolulinjojen saatavuus, sillä ne ovat ratkaisevan tärkeitä tautien patogeneesin ymmärtämiseksi ja lääkkeiden/toksikologisten aineiden seulomiseksi ennen eläinkokeita. Tässä kuvaamme kuolemattomien marmosetin maksan esisolujen (MHPC) tuottamista siirtämällä simian virus 40 large T -antigeenigeenin lentivirusvälitteisesti sikiön maksan polygonisoluihin. MHPC-solut lisääntyvät rajoittamattomasti in vitro ilman kromosomimuutoksia ja telomeerien lyhenemistä. Näillä soluilla on maksan esiasteen soluille ominaiset geeniekspressioprofiilit, ja ne voivat erilaistua sekä hepatosyyttiseksi että kolangiosyyttiseksi linjaksi in vitro ja in vivo, ja niitä voidaan myös muuttaa geneettisesti. Tärkeää on, että injektoidut MHPC-solut asuttivat fumarylaasetetoasetaattihydrolaasi (Fah)-puutteisten hiirten vahingoittuneen maksan uudelleen hepatosyyttien kaltaisilla soluilla. MHPC-solut siirtyivät myös sappisolusoluiksi 3,5-dietoksikarbonyyli-1,4-dihydrokolidiini (DDC) -indusoimien sappitiehyiden vaurioituneiden hiirten sappitiehyeisiin. MHPC:t tarjoavat välineen, jonka avulla voidaan tehokkaasti johtaa ja geneettisesti muunnella sekä hepatosyyttejä että sappisoluja käytettäväksi sairauksien mallintamisessa, kudostekniikassa ja lääkeseulonnassa.

**Tulos**

Immortalisoidut marmosetin (Callithrix jacchus) maksan esiasteen solut ovat bipotentiaalisia in vitro ja in vivo.

**Esimerkki 1.779**

Jotta patogeenien ilmaantumista voidaan ennustaa, on erotettava toisistaan eri prosessien kautta tapahtuvat ilmaantumisilmiöt. Keskityn viruspatogeenien ilmaantumiseen uusissa isäntälajeissa ja hahmotan kehyksen, jossa käytetään erityisiä molekyyliominaisuuksia virussukujen luokittelemiseksi sen mukaan, miten hyvin ne kykenevät ennakolta suorittamaan jokaisen ilmaantumisprosessin kolmesta vaiheesta (kohtaaminen, tartunta ja leviäminen). Sitten keskustelen siitä, missä määrin pelkästään molekyylitason rakenteellisiin ominaisuuksiin perustuvat odotetut mallit vastaavat havaintoja, jotka koskevat eläinvirusten kykyä tartuttaa ihmisiä. Tämä lähestymistapa tuottaa ennusteita, jotka ovat yhdenmukaisia empiiristen havaintojen kanssa, jotka koskevat tiettyjen virusperheiden kykyä infektoida uusia isäntälajeja, mutta korostaa tarvetta ottaa huomioon muita tekijöitä, kuten isäntävuorovaikutusten ekologia ja solujen herkkyyttä ja sallivuutta tietyille virusryhmille, kun yritetään ennustaa, kuinka usein virus kohtaa uuden isäntälajin tai kuinka todennäköisesti virus leviää uudessa isäntälajissa tartunnan tapahduttua.

**Tulos**

Viruksen isäntä hyppää: Liikkuminen kohti ennakoivaa viitekehystä

**Esimerkki 1.780**

Koirien monosyyttinen Ehrlichioosi (CME) on vakava punkkien levittämä riketsiasairaus, joka vaikuttaa koirapopulaatioihin maailmanlaajuisesti. Paitsi muutamia raportteja kulkukoirista ja lemmikkikoirista paikallisilta maantieteellisiltä alueilta (kaupungit/kaupungit/pienet osavaltiot), kattava tutkimus Ehrlichia canis -bakteerin (E. canis) esiintyvyydestä Intian eri geoklimaattisilta vyöhykkeiltä tulevien työkoirien keskuudessa puuttui. CME:tä tutkittiin näiden koirapopulaatioiden keskuudessa siten siten, että tutkimuksessa otettiin huomioon kliiniset näkökohdat ja erilaiset diagnostiset menetelmät eli mikroskooppi, serologia ja molekyylibiologia. Kahden vuoden tutkimusjakson aikana tutkittiin 225 koiran ehrlichioosia epäilevän tapauksen kliiniset näytteet kliinisen patologian ja hematoparasiittien esiintymisen osalta. Ehrlichioosin kokonaisprevalenssin arvioitiin olevan mikroskooppitutkimuksen, kaupallisen piste-ELISA-pakkauksen ja pesäkkeisen PCR-määrityksen avulla 1,3 prosenttia, 19,1 prosenttia ja 5,8 prosenttia, mikä todettiin tilastollisesti merkitseväksi McNemarin khiin neliö -testillä (p < 0,05). Havaittiin myös, että mahdollisesti doksisykliinihoidon laajamittaisen käytön vuoksi CME ei ole nykyisin enää potentiaalinen uhka, jota se aiemmin aiheutti. Samanaikaiset E. canis- ja Babesia gibsoni -infektiot osoittautuivat kuitenkin useimmiten kuolemaan johtaviksi. Kun otetaan huomioon, että tutkimuksen aikana havaituista positiivisista tapauksista (46) suuri määrä oli ilmeisen terveitä koiria (24), suositellaan, että CME:n esiintyvyystutkimuksiin olisi sisällytettävä myös ilmeisen terveiden koirien seulonta. E. canis -kantojen 16S rRNA:n osittaisen sekvensoinnin perusteella tehty fylogeneettinen analyysi osoitti, että kaikki intialaiset kannat ryhmittyivät samaan klusteriin muiden Intiasta ja muualta maailmasta peräisin olevien E. canis -lajien kanssa. Brasilialaisten ja amerikkalaisten isolaattien sekvensseissä havaittiin molekyylisiä eroja, ja ne sisällytettiin myös tähän tutkimukseen. Nämä havainnot ovat näin ollen avanneet uuden paradigman käytännönläheisten CME:n torjuntastrategioiden suunnittelua varten.

**Tulos**

Koirien monosyyttinen Ehrlichioosi järjestäytyneiden kennelien työkoirien keskuudessa Intiassa: Kokonaisvaltainen kliinis-patologinen, serologinen ja molekyyliepidemiologinen analyysi.

**Esimerkki 1.781**

Koronavirukset ovat ihmisten ja kotieläinten hengitystie- ja suolistosairauksien aiheuttajia, joista esimerkkinä on SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttama hengenvaarallinen vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS). Tehokkaita keinoja koronavirusten torjumiseksi ei kuitenkaan vielä ole. Rakenteeseen kuulumattoman proteiinin (nsp) 10 ja nsp16:n välinen vuorovaikutus on osoitettu ja SARS-CoV:n nsp16/10-kompleksin kiderakenne on paljastettu. Koska nsp10 toimii olennaisena laukaisijana nsp16:n 2 -O-metyylitransferaasiaktiivisuuden aktivoimiseksi, nsp10:stä johdetuilla lyhyillä peptideillä voi olla viruksen 2 -O-metyylitransferaasiaktiivisuutta estävä vaikutus. Tässä tutkimuksessa paljastui, että nsp10:n aa 65-107-domeeni riitti sen vuorovaikutukseen nsp16:n kanssa ja nsp10:n aa 42-120-alue, joka on vuorovaikutusdomeenia suurempi, tarvittiin nsp16:n 2 -O-metyylitransferaasiaktiivisuuden stimuloimiseen. Osoitimme lisäksi, että kaksi lyhyttä nsp10:n vuorovaikutusalueesta peräisin olevaa peptidiä pystyi estämään SARS-CoV:n nsp16/10-kompleksin 2 -O-metyylitransferaasiaktiivisuutta, mikä tarjoaa uuden strategian ja periaatetutkimuksen peptidi-inhibiittorien kehittämiseksi SARS-CoV:tä vastaan.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen ei-rakenteellisen proteiinin nsp10 vuorovaikutusalueesta peräisin olevat lyhyet peptidit voivat tukahduttaa nsp10/nsp16-kompleksin 2 -O-metyylitransferaasiaktiivisuuden.

**Esimerkki 1.782**

Monien akuuttien tarttuvien keuhkosairauksien itämisaika on niin pitkä, että matkustajat voivat saada oireita palattuaan kotiin terveydenhuoltojärjestelmään, joka ei tunne "vieraita" infektioita. Hengitystieinfektioilla on suhteellisen rajallinen valikoima kliinisiä oireita, joten usein mikään ei ole niin tyypillistä tietylle infektiolle, että diagnoosi olisi ilmeinen. Näin ollen sellaisten infektioiden diagnosointi, jotka eivät ole alueella endeemisiä, riippuu pitkälti siitä, että otetaan perusteellinen anamneesi sekä matkareitistä että erityisistä altistumisista. Yksi tärkeä varoitus on se, että toisinaan viimeisimmän matkan historia aiheuttaa arvioivalle terveydenhuollon tarjoajalle "tunnelinäön". On houkuttelevaa liittää henkilön ongelma tuohon äskettäiseen matkaan; äskettäin palanneita henkilöitä arvioitaessa on kuitenkin aina tärkeää muistaa, että matkalla ei välttämättä ole mitään tekemistä potilaan oireiden kanssa. Äskettäinen matka voi lisätä diagnostisia näkökohtia mahdollisuuksien luetteloon, mutta tarkkanäköinen kliinikko ei saa jättää huomiotta sitä mahdollisuutta, että potilaan sairaudella ei ole mitään tekemistä äskettäisen matkan kanssa. (CHEST 2008; 134:163-171)

**Tulos**

Akuutit hengitystieinfektiot äskettäin teidän maailmankolkkaan saapuneella matkustajalla\*

**Esimerkki 1.783**

Uusi molekyylipainatuksella varustettu kiinteän faasin uuttamisprotokolla (MISPE) kehitettiin glykyrriinihapon (GL) selektiiviseen uuttamiseen ja puhdistamiseen lakritsijuurista. Ei-kovalenttinen MIP syntetisoitiin käyttämällä metakryylihappoa (MAA), 2-(dimetyyliamino)etyylimetakrylaattia (DMAEM) tai 2-hydroksietyylimetakrylaattia (HEMA) funktionaalisena monomeerinä ja etyleeniglykolidimetakrylaattia (EGDMA) ristisilloitusaineena. GL-printattujen polymeerien selektiivisyyden arvioinnin jälkeen tutkittiin näiden materiaalien suorituskykyä kiinteän faasin uuttamisen (SPE) sorbentteina. MIP:ien, joissa HEMA oli funktionaalisena monomeerinä, havaittiin pystyvän erottamaan selektiivisesti lähes 80 prosenttia lakritsijuurten GL-pitoisuudesta. Ehdotetulla MISPE-HPLC-menetelmällä on hyvä tarkkuus, joten sitä voidaan käyttää menestyksekkäästi GL:n puhdistamiseen luonnollisista lähteistä.

**Tulos**

Molekyylipainetut polymeerit glykyrritsiinihapon selektiiviseen uuttamiseen lakritsijuurista

**Esimerkki 1.784**

Virus kiinnittyy isäntäsoluihin virionin proteiinien avulla, jotka tunnistavat spesifisesti yhden tai korkeintaan rajoitetun määrän solunpintamolekyylejä. Reseptoreihin sitoutumiseen liittyy usein proteiini-proteiini-interaktioita, mutta myös hiilihydraatit voivat toimia reseptorimääritteinä. Itse asiassa monet eri virukset käyttävät sialiinihappoperheen jäseniä joko pääasiallisena reseptorinaan tai ensimmäisenä kiinnittymistekijänä. Sialiinihapot (Sias) ovat 9-hiilisiä negatiivisesti ladattuja monosakkarideja, jotka esiintyvät yleisesti glykokonjugaattien päätejäännöksinä. Niitä on monenlaisia, ja ne ilmentyvät eri tavoin soluissa ja kudoksissa. Kohdistumalla tiettyihin Sia-alatyyppeihin virukset saavuttavat isäntäsolujen selektiivisyyden, mutta vain tietyssä määrin. Valittu Sia saattaa edelleen esiintyä runsaasti muissa kuin soluun assosioituneissa molekyyleissä, muissa kuin kohdesoluissa (mukaan lukien jo infektoituneet solut) ja jopa itse viruspartikkeleissa. Tämä aiheuttaa vaaran, sillä virionin korkeaaffiniteettinen sitoutuminen mihin tahansa tällaiseen "väärään" reseptoriin johtaisi infektiivisyyden menetykseen. Jotkin kuorelliset RNA-virukset ratkaisevat tämän ongelman koodaamalla virioniin liittyviä reseptoreita tuhoavia entsyymejä (RDE). Nämä entsyymit tekevät kiinnittymisestä Siaan palautuvaa, mikä antaa virukselle pakomatkan. RDE:itä on kahta tyyppiä: neuraminidaaseja ja sialaatti-O-asetylesteraaseja. Jälkimmäisiä, jotka on alun perin löydetty influenssa C -viruksesta, esiintyy myös tietyissä nidoviruksissa, nimittäin ryhmän 2 koronaviruksissa ja toroviruksissa sekä lohen tarttuvassa anemiaviruksessa, joka on teleostien ortomyxovirus. Tässä artikkelissa tarkastellaan uudelleen virusperäisten sialaatti-O-asetylesteraasien rakennetta, toimintaa ja evoluutiota. R.J.d. Groot ( ) Virologian osasto,

**Tulos**

Korona- ja torovirusten hemagglutiniini-esteraasiproteiinien rakenne, toiminta ja evoluutio

**Esimerkki 1.785**

Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että solunulkoisella α-synukleiinilla (eSNCA) on tärkeä rooli Parkinsonin taudin tai siihen liittyvien synukleiinisairauksien patogeneesissä aiheuttamalla neurotoksisuutta suoraan tai epäsuorasti mikroglian tai astroglian aktivoitumisen kautta. Mekanismeja, joilla tämä tapahtuu, ei kuitenkaan vielä tunneta. Näiden mekanismien tutkimiseksi yhdistimme kolme biokemiallista tekniikkaa - aminohappojen stabiili isotooppileimaus soluviljelmissä (SILAC); plasmakalvoproteiinien biotiinileimaus, jota seuraa affiniteettipuhdistus; ja SNCA-peptideihin sitoutuvien ainutlaatuisten proteiinien analyysi membraanirakenteissa. SILAC-proteomianalyysissä tunnistettiin 457 proteiinia, joista 245 tai 172 proteiinia kuului membraaniin tai membraaniin assosioituneisiin proteiineihin riippuen tulkinnassa käytetyistä bioinformatiikan työkaluista. Dopamiinineuronisoluissa, joita oli käsitelty eSNCA:lla, 86 kalvoproteiinin pitoisuudet olivat lisääntyneet ja 35:n vähentyneet verrattuna käsittelemättömiin soluihin. Peptidiryhmäanalyysissä 127 proteiinia tunnistettiin mahdollisesti vuorovaikutuksessa eSNCA:n kanssa. Näistä seitsemän proteiinia oli päällekkäisiä niiden kalvoproteiinien kanssa, joiden suhteellinen runsaus oli muuttunut eSNCA-hoidon jälkeen. Yksi näistä proteiineista oli ciliary neurotrophic factor receptor alpha (CNTFRα), joka näytti moduloivan eSNCA:n välittämää neurotoksisuutta JAK1/ STAT3-signalointiin liittyvien mutta eSNCA:n endosytoosista riippumattomien mekanismien kautta.

**Tulos**

Siliän neurotrofisen tekijän alfa-reseptorin tunnistaminen α-synukleiinin aiheuttaman neurotoksisuuden välittäjäksi.

**Esimerkki 1.786**

Useita MHV-A59:n ORF 1 a:n polypeptidituotteita karakterisoitiin MHV-A59:n infektoimissa DBT-soluissa käyttämällä ORFla:n ensimmäisten 6,5 kb:n koodattuja fuusioproteiineja vastaan suunnattuja antiseerumeita. Näihin sisältyi aiemmin tunnistettu N-terminaalinen ORF 1 a -tuote ~28 sekä 290-, 240- ja 50 kDa:n polypeptidit. P28 havaittiin aina erillisenä kaistana ilman suurempia esiasteita, mikä viittaa p28:n nopeaan pilkkoutumiseen välittömästi sen synteesin jälkeen. Kun p28 oli pilkkoutunut, proteiini ei juurikaan hajonnut 2 tunnin aikana. Proteaasi-inhibiittori leupeptiini ei estänyt p28:n solunsisäistä pilkkoutumista, toisin kuin genomin RNA:n in vitro-kääntämisen aikana saadut tulokset (Denison ja Perlman, 1986). Nämä tiedot viittaavat siihen, että p28:n pilkkoutuminen in vitro ja Go:ssa voi tapahtua eri proteaasiaktiivisuudella. 290 kDa:n proteiini oli välituote, joka oli peräisin yli 400 kDa:n esiasteesta. Tämän jälkeen 290 kDa:n tuote pilkottiin 50 ja 240 kDa:n sekundaarituotteiksi. Leupeptiini esti 290 kDa:n polypeptidin solunsisäisen pilkkoutumisen sellaisilla pitoisuuksilla, jotka eivät estäneet p28:n varhaista pilkkoutumista tai 290 kDa:n tuotteen pilkkoutumista suuremmasta polyproteiinin esiasteesta. Sinkkikloridin läsnä ollessa havaittiin >320 kDa:n tuote, joka näyttää sisällyttävän p28:n aminoterminaaliinsa. Tämä viittaa siihen, että ORFl a -proteiinien prosessoinnissa voi olla tarpeen ainakin kaksi proteaasiaktiivisuutta, joista toinen pilkkoo p28:n ja on herkkä sinkkikloridille mutta resistentti leupeptiinille ja toinen pilkkoo 290 kDa:n esiasteen ja on herkkä molemmille inhibiittoreille. Sekä 290- että 240-kDa:n proteiinien pitäisi sisältää sekvenssejä, joiden ennustetaan koodaavan kahta papaiinin kaltaista prOtesS? toimintaa. 0 1992 Academic PVE.S. Inc.

**Tulos**

Coronavirus MHV-A59:n N-terminaalisten ORF la -proteiinien solunsisäinen prosessointi vaatii useita proteolyyttisiä tapahtumia.

**Esimerkki 1.787**

Keuhkorakkuloihin kohdistuvat vammat johtavat yleensä tehottomaan kaasujenvaihtoon tai jopa hengitysvajaukseen, jota on vaikea mallintaa eläinkokeissa. Viime vuosikymmenen aikana kantasoluista peräisin olevat itseorganisoituvat kolmiulotteiset organoidit ovat nousseet esiin uutena keinona jäljitellä hengityselinsairauksia maljassa. Alveolaariset organoidit ovat parantaneet ymmärrystämme kudosten homeostaasin ja patologisten muutosten taustalla olevista mekanismeista alveoleissa. Tästä näkökulmasta tarkastelemme alveolaaristen organoidien perustamiseen endogeenisistä keuhkoepiteelin kantasoluista/progenitorisoluista tai pluripotenttisista kantasoluista käytettävää uusinta teknologiaa sekä alveolaaristen organoidien käyttöä hengityselinsairauksien, kuten idiopaattisen keuhkofibroosin, tuberkuloosi-infektion ja hengitystievirusinfektion, tutkimiseen. Keskustelemme myös haasteista, jotka on ratkaistava, jotta alveolaarisia organoideja voidaan tulevaisuudessa soveltaa yksilöllisessä lääketieteessä.

**Tulos**

Organoidit tehokkaana hengityselinsairauksien mallina

**Esimerkki 1.788**

Leijona Panthera leo on yksi maailman karismaattisimmista lihansyöjistä ja yksi Afrikan tärkeimmistä petoeläimistä. Tässä tutkimuksessa käytimme 357 leijonan suurta tietokokonaisuutta, joka sisälsi 1,13 megatavua sekvenssidataa ja genotyyppejä 22 mikrosatelliittilokista, luonnehtimaan leijonan viimeaikaista evoluutiohistoriaa. Molekyyligeneettisen vaihtelun malleja useissa äidin (mtDNA), isän (Y-kromosomi) ja kahden vanhemman ydinkudoksen (nDNA) geneettisissä markkereissa verrattiin leijonien kissan immuunikatoviruksen (FIV Ple ), ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) kaltaisen linssiviruksen, sekvenssi- ja alatyyppivaihtelun malleihin. Huolimatta leijonien kyvystä levittäytyä pitkien etäisyyksien päähän, leijonien geneettisen monimuotoisuuden mallit viittaavat huomattavaan populaatioiden jakautumiseen (mtDNA W ST = 0,92; nDNA F ST = 0,18) ja vähäiseen geenivirtaan, mikä yhdessä leijonapopulaatioiden välisten suurten erojen kanssa kuuden erilaisen FIV Ple -alatyypin seroprevalenssissa kumoaa hypoteesin, jonka mukaan afrikkalaiset leijonat muodostaisivat yhtenäisen panmiktiivisen populaation. Tuloksemme viittaavat siihen, että nykyiset leijonapopulaatiot ovat peräisin useista Itä- ja Etelä-Afrikan pleistoseenisista refugioista ( 324 000-169 000 vuotta sitten), jotka laajenivat myöhäispleistoseenin aikana ( 100 000 vuotta sitten) Keski- ja Pohjois-Afrikkaan ja Aasiaan. Pleistoseenin ja holoseenin siirtymävaiheen aikana (,14 000-7 000 vuotta) tapahtui toinen laajeneminen eteläisistä refugioista pohjoiseen kohti Itä-Afrikkaa, mikä aiheutti populaatioiden risteytymistä. Erityisesti leijona- ja FIV Ple -vaihtelu vahvistaa, että suuri, hyvin tutkittu leijonapopulaatio, joka asuu suuressa Serengetin ekosysteemissä, on peräisin kolmesta erillisestä populaatiosta, jotka sekoittuivat hiljattain. Tämä on avoin artikkeli, jota jaetaan Creative Commons Public Domain -julistuksen ehtojen mukaisesti, joiden mukaan kuka tahansa voi vapaasti kopioida, levittää, lähettää, muokata, rakentaa sen pohjalta tai muuten käyttää tätä teosta mihin tahansa lailliseen tarkoitukseen, kun se on saatettu yleiseen käyttöön.

**Tulos**

Leijona Panthera leon evoluution dynamiikka paljastuu isäntä- ja viruspopulaatioiden genomiikan avulla.

**Esimerkki 1.789**

Viimeaikainen koronavirus-pandemia noudattelee alkuvaiheessaan lähes eksponentiaalista laajenemista, ja tapausten määrä ajan funktiona sopii kohtuullisen hyvin yhteen N (t) ∝ e αt , monissa maissa. Analysoimme vauhtia α eri maissa valitsemalla lähtökohdaksi kussakin maassa ensimmäisenä päivänä 30 tapausta ja sovittamalla seuraavat 12 päivää, jolloin alkuvaiheen eksponentiaalinen kasvu on melko homogeeninen. Etsimme yhteyttä nopeuden α ja kunkin maan keskilämpötilan T välillä epidemian kasvukuukautena. Analysoimme 42 maan perusjoukkoa, joissa epidemia kehittyi aikaisemmin, ja 88 maan laajennettua joukkoa, joissa epidemia kehittyi hiljattain. Sovittamalla lineaarista käyttäytymistä α(T ) löydämme molemmissa aineistoissa todisteita kasvuvauhdin pienenemisestä T:n funktiona, 99,66 prosentin todennäköisyydellä 99,86 prosentin todennäköisyydellä perusaineistossa ja 99,66 prosentin todennäköisyydellä 99,66 prosentin todennäköisyydellä laajennetussa aineistossa. Perusjoukossa näyttää olevan lineaarista mallia pidemmälle menevä huippu noin (7,7 ± 3,6) - C:n kohdalla. Tuloksemme antavat toivoa siitä, että pohjoisen pallonpuoliskon maissa kasvuvauhdin pitäisi laskea merkittävästi sekä lämpimämmän sään että sulkupolitiikan seurauksena. Yleisesti ottaen leviäminen olisi toivottavasti pysäytettävä voimakkailla sulkemis-, testaus- ja seurantapolitiikoilla ennen seuraavan kylmän kauden saapumista. I.

**Tulos**

COVID-19-lähetyksen lämpötilariippuvuus

**Esimerkki 1.790**

Tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) lisääntyy ohutsuolessa ja aiheuttaa suolitulehduksen ja vetisen ripulin. Paikallisen immuniteetin luominen suolistoon estäisi siten TGEV:n tarttumisen. CpG-DNA:n on raportoitu olevan lupaava limakalvon adjuvantti joillakin eläimillä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin CpG-DNA:n ja inaktivoidun TGEV:n (ITGEV) oraalisen immunisoinnin vaikutuksia. Siat (6 viikon ikäiset) immunisoitiin suun kautta ITGEV:llä ja CpG-DNA:lla. TGEV-spesifinen IgA-taso suolistossa ja TGEV-spesifinen IgG-taso seerumissa nousivat merkittävästi ITGEV:llä ja CpG DNA:lla tehdyn immunisoinnin jälkeen (P ≤ 0,05). Lisäksi IgA:ta erittävien solujen, CD3+ T-lymfosyyttien ja intraepiteliaalisten lymfosyyttien (IEL) populaatiot suolistossa lisääntyivät merkittävästi ITGEV:llä ja CpG-DNA:lla tehdyn immunisoinnin jälkeen (P ≤ 0,05). Lisäksi IL-6:n, IL-12:n ja interferoni-␥:n (IFN-␥) ilmentyminen ligoiduissa suolen segmenteissä lisääntyi merkitsevästi ITGEV plus CpG-DNA -injektion jälkeen (P ≤ 0,05). Kaiken kaikkiaan nämä tiedot viittaavat siihen, että ITGEV plus CpG DNA:n oraalinen immunisointi saa aikaan paikallisen immuunivasteen. Tarvitaan lisätutkimuksia sen määrittämiseksi, antaako tämä immuniteetti suojan TGEV:tä vastaan sioilla.

**Tulos**

CpG-DNA helpottaa inaktivoidun tarttuvan gastroenteriittiviruksen käyttöä sikojen paikallisen ja systeemisen immuunivasteen tehostamisessa suun kautta annosteltuna.

**Esimerkki 1.791**

Taustaa: Mikään tähänastinen tutkimus ei ole osoittanut mikrobien mahdollista leviämistä todellisen ensihoitopalvelun (EMS) aikana. Tutkimuksessamme esitellään uudenlainen lähestymistapa EMS-ympäristön kontaminaation aiheuttajien tunnistamiseen ja infektioiden torjuntastrategioiden kehittämiseen käyttämällä patogeenisten organismien bakteriofaagin korviketta. Menetelmät: Bakteriofagi FX174:ää käytettiin ristikontaminaation jäljittämiseen ja nykyisten desinfiointikäytäntöjen ja vetyperoksidilla (H 2 O 2 ) pyyhkimällä toteutetun toimenpiteen arviointiin hätäajoneuvoissa. Ennen ensihoitokutsuja 2 pintaa kylvettiin FX174:llä. Kutsun päätyttyä ensihoitoajoneuvojen ja -laitteiden pinnoilta otettiin näytteet ennen dekontaminaatiota, nykyisten käytäntöjen mukaisen dekontaminaation jälkeen ja toimenpiteen toteuttamisen jälkeen. Tulokset: Nykyiset dekontaminaatiokäytännöt eivät vähentäneet merkittävästi viruksen määrää pinnoilla (P ¼,3113), mutta H 2 O 2 -pyyhintäinterventio vähensi sitä (P ¼,0065). Bakteriofagi levisi 56 %:iin (27/48) kohteista, ja se väheni 54 %:iin (26/48) ja 40 %:iin (19/48) nykyisillä dekontaminaatiokäytännöillä ja interventiokäytännöillä. Päätelmät: Tulokset viittaavat siihen, että palomiesten kädet olivat tärkeimmät mikrobien siirtymisen välittäjät. Nykyisiä käytäntöjä ei sovellettu johdonmukaisesti tai standardoitu, ja ne vähensivät mikrobikontaminaation esiintyvyyttä ja määrää EMS-pinnoilla vain vähän. Vaikka H 2 O 2 -pyyhkeiden johdonmukaisen protokollan käyttö vähensi merkittävästi virusten prosentuaalista esiintyvyyttä ja pitoisuutta, olisi tarjottava koulutusta ja edistettävä pintojen desinfiointia.

**Tulos**

Tartuntavaarallisten mikrobien leviäminen lääketieteellisen hätätilanteen aikana

**Esimerkki 1.792**

Taustaa: Hengitysteiden bakteerikolonisaatio on yleisesti kuvattu, eikä sillä yleensä katsota olevan kliinistä merkitystä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia bakteerien ja virusten esiintymistä ja merkitystä terveydenhuollon työntekijöiden ylähengitysteissä sekä yhteyttä hengitystieoireisiin. Menetelmät: Kiinassa tehtiin prospektiivinen kohorttitutkimus, ja 223 terveydenhuollon työntekijää rekrytoitiin kuumeen hoitoon tarkoitetuilta klinikoilta sekä hengitystie-, lasten-, päivystys- ja tehohoito-osastoilta. Osallistujia seurattiin neljän viikon ajan (7. toukokuuta 2015-4. kesäkuuta 2015) kliinisen hengitystiesairauden kehittymisen varalta. Nenänielusta otettiin pyyhkäisynäytteet tutkimuksen alussa ja lopussa. Ensisijaiset päätetapahtumat olivat laboratoriossa vahvistettu bakteerikolonisaatio ja virusperäinen hengitystieinfektio. Seuraavien infektioiden määriä verrattiin oireilevilla ja oireettomilla osallistujilla tutkimuksen alussa tai lopussa: 1) kaikki bakteeri- ja virusinfektiot, 2) bakteeri-infektio ja bakteeri-viruskoinfektiot, lukuun ottamatta pelkkiä virusinfektioita, ja 3) pelkät bakteeri-infektiot. Tulokset: Bakteerikolonisaatio todettiin 88 prosentilla (196/223) osallistujista tutkimuksen alussa tai lopussa. Näistä osallistujista 66 %:lla (148/223) oli vain bakteerikolonisaatio ja 22 %:lla (48/223) samanaikainen virusinfektio. Bakteereja eristettiin 170 (76,2 %) osallistujasta tutkimuksen alussa ja 127 (57 %) osallistujasta tutkimuksen lopussa. Laboratoriossa vahvistettuja virusinfektioita todettiin 53 (23,8 %) osallistujalla - 35 (15,7 %) lähtötilanteessa ja 20 (9,0 %) tutkimuksen lopussa. CRI-oireita todettiin 12 osallistujalla (4,5 %), ja kaikilla oli positiivinen bakteerieristys lähtötilanteessa (n = 11) tai tutkimuksen lopussa (n = 1). Oireettomista osallistujista 187:llä (87 %) oli bakteerikolonisaatio tai bakteeri-viruskoinfektio lähtötilanteessa tai tutkimuksen lopussa. Viruksia eristettiin myös viidestä (2,4 %) oireettomasta tapauksesta. Kaikkien infektioiden määrä oli suurempi oireisilla osallistujilla, mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Päätelmät: Sairaalahenkilökunnan ylemmistä hengitysteistä eristettiin runsaasti bakteereja ja viruksia, mikä saattaa heijastaa suurempaa altistumista hengitystieinfektioille sairaalassa. Vaikka hengitystieinfektiot ovat useimmiten oireisia, bakteerikolonisaation ja oireisen sairauden välinen yhteys ei ole selvä. Terveydenhuoltoalalla terveydenhuollon työntekijät voivat hankkia infektioita ja levittää niitä potilaille ja muille ympärillään oleville terveydenhuollon työntekijöille. Tarvitaan laajempia tutkimuksia, jotta voidaan tutkia sairaaloiden terveydenhuoltohenkilöstön jatkuvaa ammatillista hengitystieinfektioriskiä.

**Tulos**

Virus- ja bakteeri-infektiot ylempien hengitysteiden infektiot sairaaloiden hoitohenkilökunnalla ajan mittaan ja yhteys oireisiin.

**Esimerkki 1.793**

Siipikarjassa esiintyvien H5- ja H7- LPAI- ja HPAI-virusten lisääntyneillä taudinpurkauksilla on merkittäviä vaikutuksia kansanterveyteen ja eläinten terveyteen. Näiden alatyyppien jatkuva nopea kehitys ja uusien varianttien ilmaantuminen vaikuttavat kykyyn toteuttaa tehokasta valvontaa. Retrovirusten pseudotyypit, jotka kantavat influenssan hemagglutiniini- (HA) ja neuraminidaasi (NA) -kuoriglykoproteiineja, tarjoavat joustavan alustan herkille, helposti standardoitaville influenssan serologisille määrityksille. Kuvaamme multiplex-määrityksen, jolla tutkitaan neutraloivia vasta-aineita, jotka kohdistuvat sekä influenssan H5- että H7-HA:ta vastaan. Tämä määritys mahdollistaa neutraloivien vasta-ainevasteiden mittaamisen kahta antigeenisesti erilaista HA:ta vastaan samasta seerumin/plasmanäytteestä, mikä lisää arvokkaista seerumeista saatavan serologisen tiedon määrää ja laatua. Tällä määrityksellä arvioitiin monovalenttisella H5N2-rokotteella rokotetuista kanoista, bivalentilla H7N1/H5N9-rokotteella rokotetuista kanoista tai H7N3-viruksella luonnollisesti tartunnan saaneista kalkkunoista saatuja seerumeita, ja tulokset korreloivat vahvasti HI-määrityksellä saatujen tietojen kanssa. Osoitamme, että pseudotyypit ovat erittäin stabiileja kylmäketjun perusvarastointiolosuhteissa ja useiden jäädytys-sulatuskierrosten jälkeen. Ehdotamme, että tästä kestävästä määrityksestä voi olla käytännön hyötyä kenttätutkimusten serologisessa seurannassa ja rokotetutkimuksissa resursseiltaan rajallisilla alueilla kaikkialla maailmassa.

**Tulos**

Influenssaa neutraloivien vasta-aineiden multipleksiarviointi, jota voidaan mahdollisesti soveltaa kentällä tehtäviin serologisiin tutkimuksiin.

**Esimerkki 1.794**

Tiivistelmä Itsemurhakuolleisuus Itsemurhayritykset Terveydenhuoltojärjestelmä ja yhteiskunnalliset riskitekijät Yhteisön ja ihmissuhteiden riskitekijät Mikä suojaa ihmisiä itsemurhariskeiltä? Itsemurhien ehkäisyn nykytilanne Mitä maat tekevät itsemurhien ehkäisemiseksi nyt? Itsemurhien oikeudellinen nykytila eri puolilla maailmaa ja muutosnäkymät Miten maat voivat luoda kattavan kansallisen strategian ja miksi se on hyödyllinen? Miten edistymistä voidaan seurata arvioitaessa kansallista itsemurhien ehkäisystrategiaa? Itsemurhien ehkäisytoimien kustannukset ja kustannustehokkuus Itsemurhien ehkäisyn etenemistapa Mitä voidaan tehdä ja kenen on osallistuttava? Eteenpäin suuntautuminen Miltä onnistuminen näyttää? Keskeiset viestit VIITTEET LIITTEET Liite 1. Itsemurhien arvioidut lukumäärät ja luvut sukupuolen ja iän mukaan vuosina 2000 ja 2012 Liite 2: WHO:n jäsenvaltiot ryhmiteltynä WHO:n alueen ja keskimääräisen tulon asukasta kohti mukaan.

**Tulos**

WHO:n kirjaston julkaisuluettelointitiedot KONSEPTUALISOINTI JA SUUNNITTELUOHJEET

**Esimerkki 1.795**

Seuraava influenssapandemia saattaa olla lähellä. Koska viruslääkkeet ja rokotteet eivät ole saatavilla useimmissa maissa, meidän on selvitettävä, voisivatko muut aineet tarjota kliinistä hyötyä. Influenssaan liittyy akuuttien sydän- ja verisuonitautien lisääntyminen, ja influenssavirukset indusoivat proinflammatorisia sytokiineja. Statiinit ovat sydäntä suojaavia ja niillä on tulehdusta ehkäiseviä ja immunomodulatorisia vaikutuksia, joten niistä voisi olla hyötyä influenssapotilaille. Tätä hypoteesia olisi arvioitava käyttämällä hallinnollisia tietokantoja ja etsimällä statiineja käyttävien henkilöiden keskuudessa vähentyneitä influenssaan liittyvien sairaalahoitojen ja kuolemantapausten määriä. Näiden tutkimusten jälkeen olisi tehtävä laboratoriotutkimuksia statiinien käytöstä influenssavirusinfektion eläin- ja solupohjaisissa malleissa ja myöhemmin kliinisiä tutkimuksia. Tällaisten tutkimusten myönteiset tulokset antaisivat lääkäreille kaikissa maissa jotakin, jota he voisivat tarjota potilaille influenssapandemian hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. Geneeriset statiinit ovat laajalti saatavilla ja edullisia. Ne saattavat olla ainoat aineet, jotka voivat muuttaa maailmanlaajuisen pandemian kulkua.

**Tulos**

Influenssapandemia: Hoito ja ennaltaehkäisy: Statiinien mahdollinen rooli hoidossa ja ennaltaehkäisyssä

**Esimerkki 1.796**

Torovirukset ovat Nidovirales-luokkaan kuuluvia uusia viruksia, jotka jäävät enimmäkseen huomiotta, vaikka ne pystyvät tartuttamaan eri kotieläin- ja ihmislajeja aiheuttaen suolistosairauksia ja ripulia. Tähän mennessä on tunnistettu vain viisi sian toroviruksen (PToV) muunnosta. Tässä raportissa kuvaamme uuden sian toroviruskannan (PToV-BRES) tunnistamista ja osittaista karakterisointia, joka havaittiin RT-PCR:llä sian ulostenäytteestä, joka oli peräisin eräältä tilalta Bresciassa (Italia). Nukleokapsidia (N), hemagglutiniiniesteraasia (HE) ja kalvoproteiineja (M) koodaavat geenit monistettiin kokonaisuudessaan, ja sekvenssianalyysi osoitti, että PToV-BRES on uusi PToV-kanta, joka HE-geenin sekvenssin perusteella on fylogeneettisesti sukua P4-kannalle, joka on tähän asti ollut erillisen PToV-linjan ainoa jäsen. PToV-BRES:n nukleokapsidiproteiini ekspressoitiin hyönteissoluissa his-merkittynä proteiinina, puhdistettiin affiniteettikromatografialla ja sitä käytettiin PToV:n vasta-aineiden osoittamiseen tarkoitetun ELISA-menetelmän kehittämiseen. Tätä määritystä arvioitiin käyttäen seerumikokoelmaa, johon kuului 45 näytettä kolmelta espanjalaiselta kaupalliselta tilalta. PToV:n vasta-aineiden esiintyvyys oli suuri näillä kolmella tilalla sekä aikuisissa eläimissä että porsaissa, mikä saattaa viitata siihen, että PToV saattaa olla endeeminen Espanjan sikapopulaatiossa. Tässä työssä kehitetty ELISA-menetelmä voisi olla hyödyllinen tulevissa epidemiologisissa tutkimuksissa toroviruksista.

**Tulos**

Uuden PToV-kannan molekyylinen karakterisointi. Evoluutioon liittyvät vaikutukset

**Esimerkki 1.797**

Astman yleistyminen ja yleistyminen monissa osissa maailmaa tekee siitä edelleen maailmanlaajuisen terveysongelman. Astman kliinisten ilmenemismuotojen ja hoitovasteiden heterogeenisuus sekä aikuis- että lapsipotilailla viittaa siihen, että kyseessä saattaa olla pikemminkin oireyhtymä kuin erityinen tautikokonaisuus. Lukuisat laukaisevat tekijät, kuten virusinfektiot, allergeeneille ja ärsyttäville aineille altistuminen sekä liikunta, vaikeuttavat sekä astman akuuttia että kroonista hoitoa. Terapeuttisissa toimenpiteissä on keskitytty siihen, että astman hengitysteiden tukkeutuminen koostuu sekä keuhkoputkien sileän lihaksen kouristuksesta että eriasteisesta hengitystietulehduksesta, jolle on ominaista turvotus, limaneritys ja erilaisten tulehdussolujen tulo. Joillakin potilailla ilmavirtauksen tukkeutumisen vain osittainen palautuvuus viittaa siihen, että hengitysteiden rakenteellinen uudelleenmuodostus voi myös tapahtua ajan myötä. Sopivien lääkkeiden valinta riippuu taudin vaikeusasteesta (ajoittainen, lievä jatkuva, keskivaikea jatkuva, vaikea jatkuva), palautuvuuden laajuudesta sekä akuutisti että kroonisesti, taudin aktiivisuudesta (viruksiin, allergeeneihin, liikuntaan jne. liittyvät pahenemisvaiheet) ja taudin puhkeamisiästä (pikkulapsuus, lapsuus, aikuisuus). (J Allergy Clin Immunol 2003;111:S502-19).

**Tulos**

Allergiset sairaudet 6. Astma

**Esimerkki 1.798**

Taustaa: Toistaiseksi vain Huh7-solujen on todettu olevan erittäin alttiita HCV-infektiolle. Koska HCV:n elinkaaren ymmärtäminen hyötyisi uusien sallivien solulinjojen tunnistamisesta, kokosimme paneelin maksan ja muiden kuin maksan solulinjojen solulinjoja ja arvioimme niiden kykyä tukea HCV-infektiota. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että ihmisen hepatoomasolulinjat PLC/PRF/5 ja Hep3B ovat saaneet soluviljelmistä peräisin olevan HCV:n (HCVcc) infektion, vaikkakin alhaisemmalla tasolla kuin Huh7-soluissa. Ymmärtääksemme paremmin PLC- ja Hep3B-solujen heikentynyttä alttiutta HCVcc-infektiolle teimme tutkimuksia, joissa arvioimme kunkin solulinjan kykyä tukea viruksen elinkaaren tiettyjä vaiheita (eli pääsyä, replikaatiota, poistumista ja leviämistä). Tulokset: Havaitsimme, että vaikka HCV-infektion varhaiset tapahtumat (eli sisäänpääsy ja replikaation käynnistyminen) ovat PLC- ja Hep3B-soluissa kumulatiivisesti samanarvoisia tai vain marginaalisesti vähentyneitä, viruksen elinkaaren myöhemmät vaiheet, kuten vakaan tilan replikaatio, de novo -virustuotanto ja/tai leviäminen, ovat heikentyneet eriasteisesti PLC- ja Hep3B-viljelmissä verrattuna Huh7-soluviljelmiin. Mielenkiintoista oli myös havaita, että interferonin stimuloiman geenin (eli ISG56:n) ilmentyminen oli merkittävästi ja eri tavoin säännelty PLC- ja Hep3B-soluissa virusinfektion jälkeen. Päätelmät: Päätelmämme on, että HCV-infektion aikana myöhemmin havaitut rajoitukset näissä solulinjoissa voivat osittain johtua HCV:n aiheuttamasta synnynnäisestä signaloinnista. Kahden uuden solulinjan tunnistaminen, jotka kykenevät tukemaan aitoa HCVcc-infektiota, jopa alennetuilla tasoilla, laajentaa kuitenkin nykyistä HCV:n in vitro -tutkimukseen soveltuvien solulinjojen valikoimaa, ja sen pitäisi auttaa HCV:n biologian ja HCV-infektiota säätelevien solutekijöiden tarkemmassa selvittämisessä.

**Tulos**

Ihmisen hepatoomasolulinjojen sallivuus HCV-infektiolle

**Esimerkki 1.799**

Johdanto: Muuttolinnut toimivat useiden zoonoosivirusten isäntinä, ja niillä on kyky levittää näitä viruksia kaukaisiin maantieteellisiin paikkoihin. Koronavirukset (CoV) edustavat zoonoosivirusten perhettä, jolla on monenlaisia eläinisäntiä, kuten lintuja ja ihmisiä. Koronavirusten aiheuttamat infektiot vaihtelevat lievistä vakaviin riippuen viruslajista ja isännästä. Koska koronaviruksilla on poikkeuksellisen suuri RNA-genomi, myös homologisen rekombinaation määrä on suuri, mikä puolestaan vaikuttaa osaltaan CoV:iden geneettiseen monimuotoisuuteen ja lajien väliseen isännän vaihtoon. Uusia CoV-kantoja on ilmaantunut runsaasti viime vuosikymmeninä, ja luonnonvaraiset linnut näyttävät toimivan erilaisten CoV-kantojen reservaareina. Tutkimme Suomessa luonnonvaraisten lintujen keskuudessa kiertäviä CoV:itä. Aineisto ja menetelmät: Vuosina 2010-2013 kerättiin 61 lintulajia edustavia näytteitä (kloaakaläpän, henkitorven, nielun tai nielun alueen pyyhkäisynäytteet tai kudosnäytteet), jotka tutkittiin RdRp-geeniin kohdistuvalla RT-PCR:llä CoV-RNA:n esiintymisen varalta. Tulokset: Kaikkiaan 51/939 (5,4 %) tutkittua lintua todettiin positiiviseksi RT-PCR:llä. Havaittiin erilaisia gamma- ja deltacoronavirus-sekvenssejä. Keskustelu: Gamma- ja deltacoronaviruksia esiintyy Suomessa luonnonvaraisten lintujen keskuudessa. Vuosittain havaittujen CoV-positiivisten lintujen määrä vaihtelee suuresti. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Koronavirusten esiintyvyys ja geneettinen monimuotoisuus luonnonvaraisissa linnuissa, Suomi.

**Esimerkki 1.800**

Vankeudessa pidetyillä pallopytoneilla (Python regius) on havaittu 1990-luvun lopulta lähtien vakava, joskus kuolemaan johtava hengitystiesairaus. Ymmärtääksemme paremmin tätä tautia ja sen etiologiaa keräsimme tapaus- ja kontrollinäytteitä ja teimme patologisia ja diagnostisia analyysejä. Elektronimikroskooppikuvat paljastivat filamenttisia viruksen kaltaisia hiukkasia sairaiden eläinten keuhkoepiteelisoluissa. Tunnettujen taudinaiheuttajien diagnostiset testit eivät tunnistaneet etiologista tekijää, joten tehtiin puolueeton metagenominen sekvensointi. Tapauksissa tunnistettiin runsaasti nidoviruksen kaltaisia sekvenssejä, ja niiden avulla koottiin aiemmin tuntemattoman, Nidovirales-järjestöön kuuluvan viruksen genomi. Nidovirukset, joiden ei aiemmin tiedetty tartuttavan muita matelijoita, ovat monimuotoinen järjestys, johon kuuluu tärkeitä ihmis- ja eläinlääkintäpatogeeneja. Viruksen RNA:n esiintyminen varmistui kaikissa sairastuneissa eläimissä (n ؍ 8), mutta sitä ei havaittu terveissä pytoneissa tai muissa käärmeissä (n ؍ 57). Viruksen RNA-tasot olivat yleensä korkeimmat keuhkoissa ja muissa hengitysteiden kudoksissa. Viruksen 33,5 kilotavun genomi on suurin toistaiseksi kuvattu RNA-genomi, ja sillä on samoja kanonisia piirteitä kuin muilla nidovirusten genomeilla, vaikka useat piirteet erottavatkin sen sukulaisviruksista. Tämä virus, jonka nimesimme pallopytonin nidovirukseksi (BPNV), perustaa todennäköisesti uuden suvun Torovirinae-alaperheeseen. Uuden nidoviruksen tunnistaminen matelijoista lisää ymmärrystämme sukulaisvirusten biologiasta ja evoluutiosta, ja sen yhteys pytonien keuhkosairauteen on lupaava askel kohti tämän pitkäaikaisen eläintaudin etiologian selvittämistä. TÄRKEÄÄ Pallopytonit ovat suosittuja lemmikkejä niiden monipuolisen värityksen, yleensä ei-aggressiivisen käyttäytymisen ja suhteellisen pienen koon vuoksi. Eläinlääkärit ovat 1990-luvulta lähtien olleet tietoisia pallopytonien tuntemattomasta tarttuvasta hengitystiesairaudesta, joka voi johtaa kuolemaan. Käytimme puolueetonta haulikkosekvensointia löytääksemme uudenlaisen Nidovirales-järjestöön kuuluvan viruksen, jota esiintyi tapauksissa mutta ei kontrolleissa. Vaikka nidovirusten tiedetään tartuttavan monia erilaisia eläimiä, tämä on ensimmäinen raportti nidoviruksesta, joka on löydetty matelijoista. Tämä raportti mahdollistaa diagnostiikan, joka auttaa määrittämään tämän viruksen roolin taudin aiheuttajana, mikä mahdollistaisi taudin torjunnan eläintarhoissa ja yksityisissä kokoelmissa. Koska nidovirus eroaa evolutiivisesti tunnetuista nidoviruksista ja koska se on ainutlaatuinen isäntä, matelijoiden nidovirusten tutkiminen voi edistää ymmärrystämme ihmisissä ja muissa eläimissä esiintyvistä sukulaissairauksista ja niitä aiheuttavista viruksista. DeRisi JL. 2014. Ball python nidovirus: a candidate etiologic agent for severe respiratory disease in Python regius. mBio 5(5):e01484-14.

**Tulos**

Ball Python Nidovirus: Python regius -lajien vakavan hengitystiesairauden aiheuttajaehdokas.

**Esimerkki 1.801**

# Contributed equally J o u r n a l P r e -p r o o f Highlights  Tarkastelimme laajakirjoisten viruslääkkeiden löytö- ja kehitysprosessia.  Teimme yhteenvedon 119 ihmisen kannalta turvallista ainetta koskevista tiedoista vapaasti käytettävissä olevasta tietokannasta.  Jatkotutkimukset lisäävät laajakirjoisten viruslääkkeiden määrää, laajentavat niiden käyttöaiheiden kirjoa ja tunnistavat lääkeyhdistelmiä uusien ja uudelleen ilmenevien virusinfektioiden hoitoon. : Virussairaudet ovat yksi maailman johtavista sairastuvuuden ja kuolleisuuden syistä. Virusspesifiset rokotteet ja viruslääkkeet ovat tehokkaimpia välineitä virustautien torjunnassa. Laajavaikutteiset viruslääkkeet (BSAA:t eli yhdisteet, jotka kohdistuvat kahteen tai useampaan virusperheeseen kuuluviin viruksiin) voisivat kuitenkin tarjota lisäsuojaa väestölle uusilta ja uudelleen leviäviltä virustauteja vastaan, mikä vahvistaisi käytettävissä olevien viruslääkkeiden valikoimaa. Tässä tarkasteltiin BSAA-aineiden löytämistä ja kehittämistä ja tehtiin yhteenveto 119:ää safe-in-man-ainetta koskevista tiedoista vapaasti käytettävissä olevassa tietokannassa (https://drugvirus.info/). Tulevat ja meneillään olevat prekliiniset ja kliiniset tutkimukset lisäävät BSAA-lääkkeiden määrää, laajentavat niiden käyttöaiheiden kirjoa ja tunnistavat lääkeyhdistelmiä uusien ja uudelleen ilmenevien virusinfektioiden sekä samanaikaisten infektioiden hoitoon.

**Tulos**

Lehti Pre-proof Ihmiselle turvallisten laajakirjoisten viruslääkkeiden löytäminen ja kehittäminen Ihmiselle turvallisten laajakirjoisten viruslääkkeiden löytäminen ja kehittäminen

**Esimerkki 1.802**

BALB/c-uroshiiret paritettiin joko Swiss-Webster- tai MF1-naaraiden kanssa ensimmäisen sukupolven risteytysjälkeläisten tuottamiseksi. Hybridoomasolulinjat, jotka olivat peräisin P3-NS1-Ag4/1-myeloomasolujen ja pernasolujen fuusiosta, jotka oli herkistetty tarttuvaa suolistotulehdusta aiheuttavalle sian koronavirukselle, ruiskutettiin vatsansisäisesti näihin hiiriin, jotta saataisiin monoklonaalisia vasta-aineita sisältävää askitaalista nestettä. Käytettiin 11 viikon ikäisiä hiiriä, jotka painoivat 26-34 grammaa. Neljä viidestä testatusta hybridisolulinjasta injektoitujen hiirten tuottaman askitesin määrä oli suurempi risteytetyillä jälkeläisillä kuin BALB/c-vanhemmilla. Viides solulinja tuotti vertailukelpoisen määrän MF1-risteytyksellä ja BALB/c-vanhemmalla, mutta pienemmän määrän Swiss-Webster-risteytyksellä. Askiteksen vasta-ainetitterit, jotka määritettiin virusneutralisaatio-, radioimmuuni- ja epäsuorilla immunofluoresenssimäärityksillä, eivät eronneet merkittävästi hiirityyppien välillä. Koska risteytyshiirten pentueesta voidaan käyttää kaikkia jälkeläisiä sukupuolesta riippumatta ja koska kussakin hiiressä muodostuu enemmän askitesnesteen määrää, näissä kannoissa voidaan käyttää vähemmän eläimiä askitesin tuottamiseen, mikä tarjoaa huomattavia taloudellisia ja eettisiä etuja BALB/c-hiirten käyttöön verrattuna.

**Tulos**

Monoklonaalisten vasta-aineiden askitekertymän vertailu BALB/c- ja BALB/c-rotuisten risteytyshiirten välillä.

**Esimerkki 1.803**

Tartuntatautien ehkäiseminen on yksi tärkeimmistä kansanterveyden hallintaan liittyvistä huolenaiheista. Vaikka rokotteet ovat tehokkain keino ehkäistä tartuntatauteja, rokotuskattavuuden yhteiskunnallisesti optimaalisen tason saavuttaminen on usein vaikeaa kahdesta syystä: i) tarjontapuolella esiintyy toiminnallisia ongelmia (kuten epävarmuutta tuotosta) ja ii) kulutuspuolella esiintyy kielteisiä verkostovaikutuksia. Erityisesti tuotannon tuottoon liittyvät epävarmuustekijät ja rokotteiden epätäydellisyys tekevät joidenkin rokotteiden valmistuksesta usein riskialttiin prosessin ja saattavat johtaa siihen, että valmistaja tuottaa alle sosiaalisesti optimaalisen tason. Samaan aikaan negatiiviset verkostovaikutukset kannustavat potentiaalisia kuluttajia käyttämään rokotetun väestön immuniteettia hyväkseen. Tässä tutkimuksessa pohdimme, miten keskeinen poliittinen päätöksentekijä voi saada aikaan sosiaalisesti optimaalisen rokotekattavuuden käyttämällä kannustimia sekä kuluttajille että rokotteiden valmistajalle. Osoitamme, että kiinteä kaksiosainen tuki ei kykene koordinoimaan markkinoita, mutta johdamme kaksiosaisen tukivalikon, joka johtaa sosiaalisesti tehokkaaseen rokotussuojaan.

**Tulos**

Toiminnalliset kysymykset ja verkostovaikutukset rokotemarkkinoilla

**Esimerkki 1.804**

Tunnettuun SARS 3CL -proteaasi-inhibiittoriin on lisätty oktahydroisokromeenirunko uudeksi hydrofobiseksi ytimeksi, joka on vuorovaikutuksessa proteaasin S2-taskun kanssa. Oktahydroisokromeenirungon 1-asemaan lisättiin myös alkyyli- tai aryylisubstituentti, jonka odotetaan lisäävän vuorovaikutusta proteaasin kanssa. Oktahydroisokromeenirunko rakennettiin Sharpless-Katsukin epäsymmetrisellä epoksidaatiolla ja Sharplessin epäsymmetrisellä dihydroksylaatiolla. P1-kohdan His-al ja 1-asennossa olevan substituentin käyttöönotto saavutettiin käyttämällä peräkkäisiä pelkistäviä aminoitumisreaktioita. Diastereo-isomeeristen seosten (16a-d) alustavat arvioinnit osoittivat, että oktahydroisokromiosa toimii proteaasin S2-taskun hydrofobisena ydintelineenä, ja 1-asemassa oleva substituentti voi muodostaa lisävuorovaikutuksia proteaasin kanssa. Diastereoisomeerisesti puhtaiden inhibiittoreiden (3a-d) inhiboiva vaikutus viittaa vahvasti siihen, että oktahydroisokromeenirungon tietty stereoisomeeri, (1S, 3S) 3b, ohjaa P1-kohdan imidatsolin, sotapääaldehydin ja fuusioidun renkaan 1-asennossa olevan substituentin asianmukaisiin proteaasitaskuihinsa.

**Tulos**

SARS 3CL -proteaasin uutena estäjänä käytettävän oktahydroisokromeenirakenteen arviointi

**Esimerkki 1.805**

Ankkaruttovirus (DPV) on vesieläinten välityksellä leviävä edustava patogeeni, joka aiheuttaa hanhille ja ankoille karkeaa vaurioita ja immuunijärjestelmän heikentymistä. DPV:n elintrooppisuuden ja synnynnäisen immuunijärjestelmän väistämisen mekanismia ei ole täysin selvitetty, koska vesivirusten synnynnäisen immuunijärjestelmän manipuloinnin ja patogeenisuuden tutkimiseen tarkoitettuja solumalleja ei ole. Tässä tutkimuksessa eristimme viisi erityyppistä ankan primaarisolua [ankan alkion fibroblastit (DEF), neuronit, astrosyytit, perifeerisen veren mononukleaariset solut (PBMC) ja monosyytit/makrofagit] DPV:lle sopivien solumallien tunnistamiseksi käyttäen trooppisuusinfektiota ja synnynnäisen immunologian määrityksiä. Solut reagoivat eri tavoin DNA-virusten tai RNA-virusanalogien stimulointiin. DPV-infektio osoitti laajaa tropismia, sillä rekombinantti virulentti kanta (CHv-GFP) infektoi DEF:t, neuronit, astrosyytit ja monosyytit/makrofagit, mutta ei PBMC:t, sillä EGFP:n ilmentyminen oli vähäistä. Synnynnäisen immuniteetin molekyylien perustasot olivat korkeimmat monosyyteissä/makrofageissa ja alhaisemmat DEF:ssä ja astrosyyteissä. Sitä vastoin heikennetyn viruskannan titteri ja genominen kopiomäärä oli korkeampi DEF:issä ja astrosyyteissä kuin neuroneissa ja monosyyteissä/makrofageissa. Heikennetyn viruskannan titteri ja genominen kopioluku olivat virulenttiin kantaan verrattuna korkeammat DEF:ssä, neuroneissa ja astrosyyteissä. Kumpikaan DPV-kannoista ei indusoinut merkittävästi synnynnäistä immuunivastetta DEF:ssä, neuroneissa tai astrosyyteissä. Virulentti kanta infektoi monosyyttejä/makrofageja sitkeästi, mutta heikennetty kanta teki sen keskeytetysti, ja tähän liittyi ilmiö, jossa virulentti kanta esti ja heikennetty kanta aktivoi synnynnäisen immuunijärjestelmän. IFNAR-signaloinnin estäminen edisti heikennetyn kannan lisääntymistä. IFNAR-signaloinnin esiaktivointi esti virulentin kannan tartunnan. Valintakokeiden tulokset osoittivat, että synnynnäisen immuniteetin induktiolla on olennainen rooli DPV-infektion hallinnassa, ja monosyytit/makrofagit ovat tärkeä solumalli jatkotutkimuksia varten Tian et al. Duck Primary Cells Infection Models. Tutkimuksemme tarjosi käytännöllisiä menetelmiä ankan primaarisolujen eristämiseen ja viljelyyn, ja tuloksemme helpottavat elintrooppisuuden, synnynnäisten immuunivasteiden, latentin infektion ja viruslääkkeiden tehokkuuden lisätutkimuksia DPV:n ja mahdollisesti muiden lintujen lentopatogeenien hoidossa.

**Tulos**

Ankan primäärisolujen eristäminen ja valinta patogeenisiksi ja synnynnäisimmunologisiksi solumalleiksi ankan ruttovirusta varten.

**Esimerkki 1.806**

Taustaa: Tämä edellyttää lämmön ja terveyden välisten suhteiden arviointia empiiristen tietojen avulla. Tavoitteet: Tässä työssä esitellään uusi lähestymistapa asianmukaisten terveysperusteisten kynnysarvojen valitsemiseksi lämpövaroitusjärjestelmälle, jotka eroavat lämpö-terveys-suhteen kynnysarvoista. Menetelmät: Ehdotetussa lähestymistavassa tarkasteltiin lämpö-terveys-suhteita analysoimalla 15 vuoden terveystietoja modifioidulla yleistetyllä additiivisella mallilla (GAM), verrattiin kynnysarvokandidaattien riskisuhteen lisäyksiä (RRI) vertailukohteeseen, arvioitiin näiden ehdokkaiden ylittävien päivien esiintymistiheyttä ja esitettiin tulokset graafisesti helppokäyttöistä viestintää varten. Ehdokas, jolla on suurin RRI ja oikea esiintymistiheys, on mahdollisesti paras kynnysarvo. Arvioitiin kolme lämpöindikaattoria, mukaan luettuina märkälämpötila (WBGT), lämpötila (T) ja näennäislämpötila (AT), sekä kolme terveystulosta, mukaan luettuina kokonaiskuolleisuus, kuumuudesta johtuvat sairaalahoitojaksot ja kuumuudesta johtuvat päivystyskäynnit. Tulokset: Kaikkien kolmen terveysvaikutuksen riskisuhteet osoittivat johdonmukaista nousevaa suuntausta, kun kaikkien kolmen lämpöindikaattorin kynnysarvo kasvoi eri ikä- ja sukupuoliryhmissä. WBGT:llä oli selvin nouseva suuntaus riskisuhdeluvuissa kaikkien kolmen terveydentilan seurannassa. Suurin RRI havaittiin kuumuuteen liittyvissä hätätapaamisissa (242 %), seuraavina kuumuuteen liittyvät sairaalahoitojaksot (73 %) ja kokonaiskuolleisuus (9 %). Kolmen terveystuloksen osalta arvioidut RRI:t osoittivat samoja raja-arvoja, jotka olivat 33,0 °C, 34,0 °C ja 37,5 °C WBGT:n, T:n ja AT:n osalta. Näiden kynnysarvojen ylittävien ja varoituksen antamiseen tarvittavien päivien määrä vaihteli 0-7 päivän välillä vuosina 2000-2014. Keskustelu: Tämä tutkimus osoitti uuden lähestymistavan lämpövaroituskynnysten määrittämiseksi erilaisilla lämpöindikaattoreilla ja terveysvaikutuksilla. Ehdotettu lähestymistapa tarjoaa suoraviivaisen, toteuttamiskelpoisen ja joustavan tieteellisen työkalun, joka auttaa viranomaisia ympäri maailmaa valitsemaan sopivan kynnysarvon lämpövaroitusjärjestelmää varten.

**Tulos**

Uusi lähestymistapa asianmukaisten raja-arvojen määrittämiseen lämpövaroitusjärjestelmää varten terveysriskin asteittaisen vähentämisen avulla.

**Esimerkki 1.807**

Viime vuosina on hyvin osoitettu, että ubikitiiniproteasomijärjestelmän (UPS) kahdella tärkeimmällä osalla - proteasomin holoentsyymeillä ja useilla ubikitiiniligaaseilla - on ratkaiseva rooli paitsi virusten replikaatiossa myös ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 (HIV-1) immunogeenisuuden säätelyssä. Kolmannen pääkomponentin, deubikitinoivien entsyymien (DUB:t), rooli HIV-1:n replikaatiossa on kuitenkin jäänyt suurelta osin tuntemattomaksi. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että DUB-inhibiittorit (DI) P22077 ja PR-619, jotka ovat spesifisiä DUB:eille USP7 ja USP47, heikentävät Gagin prosessointia ja vähentävät siten vapautuneiden virionien infektiivisyyttä vaikuttamatta viruksen proteaasiaktiivisuuteen. Lisäksi X4- ja R5-trooppisen HIV-1 NL4-3:n replikaatiokapasiteetti ihmisen imukudoksessa vähenee, kun niitä käsitellään näillä inhibiittoreilla vaikuttamatta solujen elinkykyyn. Mikä hämmästyttävintä, DI:iden ja proteasomin estäjien yhdistelmähoito estää synergisesti viruksen replikaation pitoisuuksissa, joissa monohoito oli tehotonta, mikä osoittaa, että DI:t voivat tehostaa proteasomin estäjien terapeuttista vaikutusta. Lisäksi P22077 ja PR-619 lisäävät Gagin polyubikitinaatiota ja siten sen pääsyä UPS:ään ja suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC)-I-reittiin. Yhteenvetona voidaan todeta, että tietomme viittaavat malliin, jossa spesifiset DUB:ien estäjät eivät ainoastaan häiritse viruksen leviämistä vaan myös lisäävät HIV-1:tä ilmentävien solujen immuunitunnistusta.

**Tulos**

Deubikitinoivien entsyymien estäjät estävät HIV-1:n replikaation ja lisäävät Gag-peräisten MHC-I-epitooppien esittelyä.

**Esimerkki 1.808**

Joidenkin virusten huomattava kyky sopeutua uusiin isäntiin ja ympäristöihin riippuu pitkälti niiden kyvystä luoda de novo -monimuotoisuutta lyhyessä ajassa. Spontaanin mutaation määrä vaihtelee suuresti virusten välillä. RNA-virukset mutatoituvat nopeammin kuin DNA-virukset, yksisäikeiset virukset mutatoituvat nopeammin kuin kaksisäikeiset virukset, ja genomin koko näyttää korreloivan negatiivisesti mutaationopeuden kanssa. Virusten mutaationopeutta muokataan eri tasoilla, kuten polymeraasin uskollisuudella, sekvenssikontekstilla, templaatin sekundäärirakenteella, solun mikroympäristöllä, replikaatiomekanismeilla, oikolukemisella ja replikaation jälkeisen korjauksen mahdollisuuksilla. Lisäksi jotkin viruksen koodaamat monimuotoisuutta tuottavat elementit sekä isännän koodaamat sytidiini-/adeniinideaminaasit voivat aiheuttaa valtavia mutaatiomääriä. Nykyinen tietämyksemme virusten mutaatiomääristä osoittaa, että virusten geneettinen monimuotoisuus määräytyy useiden viruksesta ja isännästä riippuvaisten prosessien perusteella ja että virusten mutaatiomäärät voivat kehittyä vastauksena erityisiin valikoiviin paineisiin.

**Tulos**

Viruksen mutaatiomekanismit

**Esimerkki 1.809**

Taustaa: H1N1-influenssapandemia rokote tuli 30. syyskuuta 2009 saataville Australiassa vähintään 10-vuotiaille aikuisille ja lapsille. Uuden rokotteen hyväksyntään vaikuttavat riskinäkemykset, mukaan lukien tartuntariski, kuoleman tai vakavan sairauden riski ja rokotteen vakavien sivuvaikutusten riski. Teimme kyselytutkimuksen Sydneyn asukkaista Australiassa selvittääksemme heidän riskikäsitystään, asenteitaan pandemiaa kohtaan ja halukkuuttaan hyväksyä vuoden 2009 influenssapandemia (H1N1) -rokote. Otos otettiin asukkaista WHO:n vaiheen 6 aikana poikkileikkausmenetelmällä. Yleisöä lähestyttiin ostoskeskuksissa ja kävelykeskuksissa kyselyä varten syys- ja lokakuun 2009 aikana. Tutkimuksessa mitattiin koettua riskiä, taudin vakavuutta, viimeaikaisia käyttäytymismuutoksia, vuoden 2009 pandemia (H1N1) -rokotteen todennäköistä hyväksyntää sekä rokotteen käyttöönottoon ja koettuun turvallisuuteen liittyviä kysymyksiä.

**Tulos**

Miksi tarvitsen sitä? En ole vaarassa! Yleisön käsitykset vuoden 2009 pandemia (H1N1) -rokotteesta.

**Esimerkki 1.810**

Ranavirusinfektioita on dokumentoitu eri lajien välillä, mutta vuorovaikutukseen solureseptorien kanssa osallistuvia virusproteiineja ei ole vielä tunnistettu. Tässä tutkimuksessa tutkittiin viruksen soluja sitovia proteiineja ja niiden solureseptoreita käyttäen kahta ranavirusta, Andrias davidianus ranavirusta (ADRV) ja Rana grylio -virusta (RGV), sekä kahta eri solulinjaa, kiinalaisen jättiläissalamanterin kateenkorvasoluja (GSTC) ja Epithelioma papulosum cyprinid (EPC) -soluja. Heparaanisulfaatti (HS) -analogi hepariini esti ADRV:n ja RGV:n plakkien muodostumista kahdessa solulinjassa yli 80 %:lla 5 µg/ml:n pitoisuudella. Lisäksi solun pinnan HS:n entsymaattinen poistaminen heparinaasi I:llä vähensi huomattavasti molempien virusten plakkien muodostumista, ja kilpailu hepariinin kanssa vähensi viruksen sitoutumista soluihin. Nämä tulokset osoittavat, että solupinnan HS on mukana ADRV:n ja RGV:n solujen sitoutumisessa ja infektiossa. Lisäksi rekombinantit viruksen kuoriproteiinit ADRV-58L ja RGV-53R sitoivat hepariini-sefaroosihelmiä, mikä viittaa siihen, että solupinnan HS on mahdollisesti mukana ranavirusten ja herkkien isäntäsolujen välisessä alkuvuorovaikutuksessa. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti, jossa solupinnan HS tunnistetaan ranaviruksen sitoutumistekijäksi, ja se edistää ymmärrystä ranavirusten ja isäntäsolujen välisestä vuorovaikutuksesta.

**Tulos**

Ranavirukset sitovat eri lajien soluja vuorovaikutuksen kautta heparaanisulfaatin kanssa.

**Esimerkki 1.811**

Korona-, toro- ja ortomyxovirusten kuoriglykoproteiinit, hemagglutiniiniesteraasit (HE:t), välittävät virionin palautuvaa kiinnittymistä O-asetyloituihin sialiinihappoihin (O-Ac-Sias). Ne tekevät sen erilaisten reseptoria sitovien ("lektiini") ja reseptoria tuhoavien sialaatin O-asetylesteraasi-domeenien ("esteraasi") yhteistoiminnan avulla. Useimmat HE:t kohdistuvat 9-O-asetyloituihin Siasiin. Eräässä hiirten koronavirusten linjassa HE:n esteraasin substraatti- ja lektiiniligandispesifisyys kuitenkin muuttui dramaattisesti, kun nämä virukset kehittyivät käyttämään 4-O-asetyloituja Sias-hiiliä. Tässä esitellään hiiren hepatiittiviruksen (MHV) kannan S HE:n lektiinidomeenin kiderakenne, joka on ratkaistu sekä natiivitilassa että kompleksissa reseptorianalogin kanssa. Tiedot osoittavat, että siirtyminen 9-O- 4-O-Ac-Sia-reseptorin käytöstä johti ensisijaisesti muutokseen ligandin sitoutumistopologiassa ja yllättäen vain vähäisiin muutoksiin reseptorin sitoutumiskohdan arkkitehtuurissa. Tuloksemme osoittavat, miten helposti virukset voivat muuttaa reseptorin sitoutumispesifisyyttä, millä voi olla seurauksia isäntä-, elin- ja/tai solutrooppisuuteen ja patogeneesiin.

**Tulos**

Hiiren koronaviruksen hemagglutiniini-esteraasi-reseptorin sitoutumiskohta: Merkittävä muutos ligandispesifisyydessä arkkitehtuurin vaatimattomien muutosten kautta.

**Esimerkki 1.812**

Tarkoituksena on tutkia, miten terveydenhuollon tarjoaminen virusepidemioiden aiheuttamien hätätilanteiden aikana tai niiden jälkeen vaikuttaa terveydenhuoltohenkilöstön mielenterveyteen, ja arvioida käytettävissä olevaa näyttöä tällaisten vaikutusten vähentämiseen tähtäävistä toimista. Suunnittelu: Systemaattinen nopea katsaus ja meta-analyysi. Tietolähteet: MEDLINE, Embase ja PsycINFO, haku 23. maaliskuuta 2020 asti. Valitsimme havainnointitutkimukset ja kokeelliset tutkimukset, joissa tutkittiin epidemioiden puhkeamisen vaikutuksia HCW:n mielenterveyteen. Yksi tarkastaja seuloi otsikot ja tiivistelmät, ja kaksi tarkastajaa tarkisti itsenäisesti kokotekstit. Otimme talteen tutkimuksen ominaisuudet, oireet, mielenterveysongelmien esiintyvyyden, riskitekijät, mielenterveysinterventiot ja niiden vaikutukset. Arvioimme jokaisen yksittäisen tutkimuksen osalta harhan riskin ja käytimme GRADE-luokitusta todistusaineiston varmuuden määrittämiseksi. Teimme tuloksista narratiivisen ja taulukoidun synteesin. Yhdistimme tiedot käyttämällä satunnaisvaikutusten meta-analyysejä tiettyjen mielenterveysongelmien esiintyvyyden arvioimiseksi. Mukaan otettiin 61 tutkimusta (56:ssa tutkittiin vaikutuksia mielenterveyteen ja viidessä tutkimuksessa käsiteltiin toimenpiteitä, joilla näitä vaikutuksia voidaan vähentää). Suurin osa tutkimuksista oli tehty Aasiassa (59 %), sairaalaympäristössä (79 %) ja niissä tarkasteltiin SARS-epidemian vaikutuksia (69 %). Yhteenlaskettu esiintyvyys oli korkeampi ahdistuneisuuden (45 %, 95 % CI 21-69 %; 6 tutkimusta, 3 373 osallistujaa), masennuksen (38 %, 95 % CI 15-60 %; 7 tutkimusta, 3 636 osallistujaa), akuutin stressihäiriön (31 %, 95 % CI 0-82 %, 3 tutkimusta, 2 587 osallistujaa), työuupumuksen (29 %, 95 % CI 25-32 %; 3 tutkimusta, 1 168 osallistujaa) ja posttraumaattisen stressihäiriön (19 %, 95 % CI 11-26 %, 10 tutkimusta, 3 121 osallistujaa) osalta. 37 tutkimuksen perusteella tunnistimme tekijöitä, jotka liittyivät näiden ongelmien kehittymisen todennäköisyyteen, mukaan lukien sosiodemografiset (nuorempi ikä ja naissukupuoli), sosiaaliset (sosiaalisen tuen puute, sosiaalinen hylkääminen tai eristäytyminen, leimautuminen) ja ammatilliset (työskentely riskialttiissa ympäristössä (etulinjan henkilökunta), erityiset ammatilliset roolit (esim. sairaanhoitaja) ja alhaisempi erikoiskoulutuksen, valmiuksien ja työkokemuksen taso) tekijät. Viidessä tutkimuksessa raportoitiin etulinjan hoitohenkilökunnalle suunnatuista interventioista, joista kaksi oli koulutuksellisia ja joilla pyrittiin ehkäisemään mielenterveysongelmia lisäämällä hoitohenkilökunnan sietokykyä. Nämä interventiot lisäsivät luottamusta tukeen ja koulutukseen, pandemiaa koskevaa itsetehokkuutta ja ihmissuhdeongelmien ratkaisemista (erittäin vähäinen varmuus). Yksi monitahoinen interventio toteutti koulutusta ja organisaatiomuutoksia), joka oli suunnattu sairaalahoitajille SARS-epidemian aikana ja jossa raportoitiin parannuksia . CC-BY-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville lisenssillä on tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

VIRUSEPIDEMIAN PUHKEAMISEN VAIKUTUS TERVEYDENHUOLLON TYÖNTEKIJÖIDEN MIELENTERVEYTEEN: NOPEA JÄRJESTELMÄLLINEN KATSAUS

**Esimerkki 1.813**

Systeemibiologian pääpaino on solukomponenttien välisten vuorovaikutussuhteiden kuvaamisessa, jotta biologisten järjestelmien monimutkaisista verkostoista saataisiin tarkka kuva. Viime vuosikymmenen aikana proteiinimikrosarjat ovat edistäneet suuresti proteomiikan kehitystä, ja niistä on tulossa tärkeä järjestelmäbiologian alusta. Proteiinimikrosarjat ovat erittäin joustavia, ja ne vaihtelevat laajamittaisista proteomimikrosarjoista pienempiin räätälöitäviin mikrosarjoihin, minkä ansiosta teknologia soveltuu proteiinien biokemiallisten ominaisuuksien laajan kirjon havaitsemiseen. Tässä artikkelissa keskitymme lukuisiin tutkimuksiin, joissa on hyödynnetty proteiinimikrosiruja biologisten verkostojen, kuten proteiini-DNA-vuorovaikutusten, proteiinien posttranslationaalisten modifikaatioiden (PTM), lektiini-glykaanitunnistuksen, patogeeni-isäntä-vuorovaikutusten ja hierarkkisten signaalikaskadien, rekonstruoimiseksi. Sovellusten moninaisuus mahdollistaa vuorovaikutustietojen integroinnin lukuisista molekyyliluokista ja solutiloista, jolloin saadaan käsitys monimutkaisten biologisten järjestelmien rakenteesta. Keskustelemme myös proteiinimikrosarjateknologian uusista sovelluksista ja tulevaisuuden suuntaviivoista globaalilla rajalla.

**Tulos**

Interaktomin kartoitus: Proteiinimikrosarjatekniikan käyttö monipuolisten proteiiniverkostojen rekonstruoimiseksi.

**Esimerkki 1.814**

Optinen anturi berberiinille, joka on laajalti käytetyn perinteisen kiinalaisen lääkkeen Coptis Chinensis perusainesosa, on kehitetty sen luontaiseen fluoresenssiin perustuen, jota on tehostettu butyloidulla-␤-syklodekstriinillä (HDB-␤-CD), joka on immobilisoitu pehmitettyyn poly(vinyylikloridi)kalvoon (PVC). Berberiinin fluoresenssin intensiteetin voimakas voimistuminen johtui HDB-␤-CD:n ja berberiinin välisen inkluusiokompleksin muodostumisesta, jota on hyödynnetty berberiinille herkän fluoresenssianturin valmistuksen perustana. Ehdotettu anturi erosi huomattavasti tähän mennessä raportoiduista berberiinin fluoresenssiantureista, jotka perustuivat kalvoon immobilisoidun anturireagenssin fluoresenssin sammuttamiseen berberiinillä. Optodikalvon vastemekanismia käsiteltiin yksityiskohtaisesti molekyylidynamiikan näkökulmasta, ja molekyylidynamiikkasimulaation avulla esiteltiin inkluusiokompleksin optimaalinen sterinen konfiguraatio. Ehdotetun berberiinille herkän anturin analyyttiset suorituskykyominaisuudet tutkittiin. Anturia voidaan käyttää berberiinin kvantifiointiin, ja sen lineaarinen alue on 4,0 × 10 -7-2,0 × 10 -5 mol l -1 ja havaitsemisraja 8,0 × 10 -8 mol l -1 . Anturilla on erinomainen toistettavuus, palautuvuus ja selektiivisyys. Suositeltua menetelmää käytettiin menestyksekkäästi berberiinin määrittämiseen lääkevalmisteista.

**Tulos**

Berberiinin optinen anturi, joka käyttää sen luontaista fluoresenssia, jota tehostetaan muodostamalla inkluusiokompleksi butyloitu-syklodekstriinin kanssa.

**Esimerkki 1.815**

Siirtogeenisistä kasveista peräisin olevat rokotteet muodostavat uudenlaisen bioreaktorin, jossa yhdistyvät kasvien geenitekniikka ja organismin immunologinen vaste. Tätä yhdistelmää voidaan pitää bioreaktorina, joka tuotetaan tuomalla kasveihin vieraita geenejä, jotka aiheuttavat erityistä immunogeenisuutta, kun ne viedään eläimiin tai ihmisiin. Perinteisiin rokotteisiin verrattuna kasvirokotteilla on joitakin merkittäviä etuja, kuten alhaiset kustannukset, parempi turvallisuus ja suurempi tehokkuus. Useissa viimeaikaisissa tutkimuksissa antigeenispesifisiä proteiineja on onnistuttu ilmentämään erilaisissa kasvikudoksissa, ja niitä on jopa testattu eläimillä ja ihmisillä. Siirtogeenisistä kasveista valmistetuilla syötävillä rokotteilla on siis valoisa tulevaisuus. Tässä katsauksessa käsitellään aluksi siirtogeenisten kasvirokotteiden immuunimekanismia ja ilmentämisjärjestelmiä. Sen jälkeen analysoidaan eri siirtogeenisten kasvirokotteiden nykyisiä edistysaskeleita, mukaan lukien rokotteet patogeenisiä viruksia, bakteereja ja eukaryoottisia loisia vastaan. Koska kasvien antigeenien ilmentymistasot ovat alhaiset, suositellaan vieraan proteiinin korkean tason ilmentämisstrategioita siirtogeenisissä kasveissa. Lopuksi keskustellaan siirtogeenisten kasvirokotteiden nykyisistä turvallisuusongelmista ja esitetään joukko asianmukaisia ratkaisuja, jotka toivottavasti johtavat syötävien kasvirokotteiden kliiniseen käyttöön tulevaisuudessa.

**Tulos**

MINI-KATSAUS Siirtogeenisistä kasveista peräisin olevien rokotteiden viimeaikaiset edistysaskeleet ja turvallisuuskysymykset.

**Esimerkki 1.816**

Taustaa: Vuoden 2009 pandemian alkuvaiheessa influenssan kaltaista sairautta sairastavilla henkilöillä oli vain uuden A(H1N1)pdm09-viruksen spesifinen laboratoriotutkimus. Tulokset: Toukokuun 25. päivän ja kesäkuun 7. päivän 2009 välisenä aikana pandemian CONTAIN-vaiheessa A(H1N1)pdm09-virus havaittiin nukleiinihappotesteillä vain 56:ssa 1466 näytteestä (3,8 %), jotka täyttivät A(H1N1)pdm09-testien edellyttämän kliinisen tapauksen määritelmän. Kaksisataa viisikymmentäviisi satunnaisesti valittua A(H1N1)pdm09-virusnegatiivista näytettä testattiin muiden hengitystievirusten varalta reaaliaikaisella multipleksi-PCR-määrityksellä. Testatuista 255 näytteestä 113:ssa (44,3 %) todettiin muita hengitystieviruksia: rinoviruksia 63,7 %, kausi-influenssa A 17,6 %, hengitystie-synkyyti-virus 7,9 %, ihmisen metapneumovirus 5,3 %, parainfluenssavirukset 4,4 %, influenssa B -virus 4,4 % ja enterovirukset 0,8 %. Virusten samanaikaisia infektioita esiintyi 4,3 prosentissa näytteistä. Päätelmät: Uuden pandemian alkuvaiheessa testauksen rajoittaminen vain uuteen virukseen johtaa siihen, että muita kliinisesti tärkeitä hengitystiepatogeeneja ei oteta huomioon.

**Tulos**

Pandemian kliiniset tapausmäärittelyt eivät ole spesifisiä: vuoden 2009 influenssapandemian alkuvaiheessa Australiassa Uudessa Etelä-Walesissa esiintyneet useat hengitystievirukset.

**Esimerkki 1.817**

Viimeaikaiset tulokset ovat antaneet yhä enemmän näyttöä siitä, että karkean endoplasmisen retikulumin ja Golgin kompleksin välissä on kalvokompleksi, joka näyttää toimivan proteiinien lajittelussa ja kalvoliikenteen säätelyssä eksosyyttisen reitin alkupäässä. Paikallisten merkkiproteiinien lokalisointi on osoittanut, että tämä lokero koostuu sekä perifeerisistä että keskeisistä osista . Tämän katsauksen tavoitteena on yhdistää pre-Golgi-osastoa koskevat tiedot aiempiin käsityksiin kalvoliikenteestä ER:n ja Golgin rajapinnalla . Ehdotamme mallia, joka kuvaa, miten pre-Golgi-osaston liikkuvat, endosomin kaltaiset elementit toimivat laajalle levinneen ER:n ja keskeisemmin4 sijaitsevien Golgin pinojen välisen koostumuksellisen ja toiminnallisen rajan luomisessa.

**Tulos**

Proteiinien lajittelun ja kalvoliikenteen reitit karkean endoplasmisen retikulumin ja Golgin kompleksin välillä jaakko Saraste \*t ja Esa Kuismanent

**Esimerkki 1.818**

Zikavirusta (ZIKV) levittävät Aedes-hyttyset, ja sillä on geneettistä vaihtelua afrikkalaisten ja aasialaisten linjojen kanssa. ZIKV Natal RGN -kanta, aasialainen viruslinja, on tunnistettu mikrokefaliaa sairastavien sikiöiden ruumiinavaustapausten aivokudoksissa, ja sen on ehdotettu olevan neurotrooppinen muunnos. ZIKV Natal RGN -kantaa ei kuitenkaan ole eristetty, eikä sen biologisia ominaisuuksia ole vielä selvitetty. Tässä tutkimuksessa pelastettiin ja karakterisoitiin ZIKV Natal RGN -kannan rekombinantteja, yhden kierroksen infektiivisiä hiukkasia (SRIP) käyttämällä käänteisgeneettisiä ja synteettisen biologian tekniikoita. Rakennettiin ZIKV Natal RGN:n DNA-lähtöinen replikoni, joka sisältää EGFP-reportterin, josta puuttuu prM-E-geenit ja joka replikoituu CMV-promoottorin valvonnassa. ZIKV Natal RGN SRIP-titterin huippu saavutti 6,25 × 10 6 TCID50/ml prM-E:tä ilmentävien pakkaussolujen supernatantissa 72 tuntia ZIKV Natal RGN -replikonilla tehdyn transfektion jälkeen. ZIKV Natal RGN SRIP:ien infektiivisyyden on osoitettu korreloivan EGFP-reportterin vihreän floresenssin voimakkuuden, SRIP:n aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen ja ZIKV:n ei-rakenteellisen proteiinin ilmentymisen kanssa. Lisäksi ZIKV Natal RGN SRIPs monistui tehokkaasti itsekseen rabdomyosarkooma-/lihassoluissa, glioblastooma-/astrosytoomissa ja verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluissa, ja se osoitti ainutlaatuista soluherkkyyttä, jolla oli erilainen kiinnittymisaktiivisuus. Siksi rekombinantti ZIKV Natal RGN -kanta pelastettiin SRIP-kannaksi, jota voitaisiin käyttää neurotrooppisen kannan biologisten ominaisuuksien selvittämiseen solutrooppisuuden ja patogeenisten komponenttien osalta, soveltaa viruslääkkeiden seulontaan ja kehittää rokotekandidaatteja.

**Tulos**

Mikrokefaliaan liittyvien rekombinanttisten Zika-virusten pelastaminen ja karakterisointi yhden kierroksen infektiivisinä hiukkasina.

**Esimerkki 1.819**

Klassinen sikarutto on erittäin tarttuva sikojen virustauti, joka aiheuttaa suuria taloudellisia menetyksiä maailmanlaajuisesti. Tällä hetkellä ei ole saatavilla mitään erityistä lääkettä CSFV-infektion tehokkaaseen hoitoon; RNA-interferenssiä (RNAi) on kuitenkin sovellettu menestyksekkäästi estämään ihmisen ja muiden eläinten virusten lisääntymistä. Tässä tutkimuksessa valittiin kolme tehokasta CSFV:n NS3-geeniin kohdistuvaa siRNA:ta. SiNS3-2, joka kohdistuu NS3-geeniin, valittiin jatkokokeisiin, kun taas siN1 ja siN2, jotka kohdistuvat N pro -geeniin, ja siNS5B, joka kohdistuu NS5B-geeniin, on kuvattu aiemmin. Yksittäiset, kaksinkertaiset ja nelinkertaiset CSFV:n vastaiset siRNA-ekspressioplasmidit, joissa oli loxp-paikat valikoivien merkkigeenien kummassakin päässä, rakennettiin ja analysoitiin käyttämällä samoja promoottoreita tai neljää eri promoottoria, jotka kohdistuvat CSFV:n N pro-, NS3- ja NS5B-geeneihin. Tulokset osoittavat, että yksittäiset tai useat siRNA-ekspressioplasmidit voivat tehokkaasti estää CSFV:n replikaation ja että esto oli selvästi voimakkaampi, kun useat siRNA:t ekspressoitiin kohdistamalla ne CSFV:n eri geeneihin. Koska RNAi:tä sovelletaan CSFV:n vastaiseen tutkimukseen, tämä tutkimus tarjoaa CSFV:n vastaisia menetelmiä yhden ja usean siRNA:n ilmentämisellä, jotka voivat kohdistua useimpiin eri alatyyppien virusisolaatteihin ja estää viruksen karkaamisen. Se tarjoaa myös perustan CSFV-resistenttien siirtogeenisten sikojen kehittämiselle.

**Tulos**

CSFV:n replikaation in vitro estäminen usean siRNA:n ilmentämisellä

**Esimerkki 1.820**

Surveillance European bat lyssavirus Rabies Zoonoses Conservation A B S T R A C T Maailmanlaajuisesti on yli 1100 Chiroptera-järjestöön kuuluvaa lajia, joista 45 esiintyy Euroopassa ja 16 Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Lepakot ovat useiden virustautien, kuten raivotautiviruskantojen (Lyssavirus-suvun), kantajia tai voivat saada tartunnan niistä. Tämän suvun sisällä on Euroopassa havaittuja lepakoiden muunnoksia: Euroopan lepakon lyssavirus 1 (EBLV-1), Euroopan lepakon lyssavirus 2 (EBLV-2) ja neljä tällä hetkellä luokittelematonta isolaattia. Vuodesta 1977 lähtien Euroopassa on todettu 783 EBLV-tapausta (viruksen RNA:n eristämisen perusteella). EBLV-1 tai EBLV-2 on tunnistettu 12 lepakkolajissa, ja yli 95 prosenttia EBLV-1-tartunnoista on todettu Eptesicus serotinus -lajissa. EBLV-2 liittyy Myotis-lajeihin (Myotis daubentonii ja Myotis dasycneme). Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuosina 1987-2004 toteutetussa passiivisessa valvontaohjelmassa testattiin 4871 lepakkoyksilöä lyssavirusten varalta. Näistä neljä M. daubentonii -yksilöä (3,57 prosenttia tutkituista M. daubentonii -yksilöistä) oli positiivisia EBLV-2:n suhteen. Passiivisen seurannan mahdollisia harhoja ovat synantrooppisten lajien mahdollinen yliedustus ja alueelliset harhat, jotka johtuvat Yhdistyneen kuningaskunnan eri osista peräisin olevien lepakoiden vaihtelevasta määrästä. Vuonna 2003 aloitettiin aktiivinen seuranta Yhdistyneessä kuningaskunnassa, ja siinä on havaittu EBLV-2:n vasta-aineiden esiintyvyys 1-5 % M. daubentonii -lajissa (n = 350) ja yksi lepakko, jolla oli EBLV-1:n vasta-aineita E. serotinus -lajissa (n = 52). Aktiivisessa seurannassa ei ole havaittu yhtään elävän lyssavirustartunnan tai lyssaviruksen virus-RNA:n tapausta. Lisätutkimusta ja -seurantaa esiintyvyyden, leviämisen, patogeneesin ja immuniteetin osalta tarvitaan, jotta voidaan varmistaa, että lepakoiden integroitu suojelu jatkuu kaikkialla Euroopassa, ja samalla voidaan tehdä tietoon perustuvia poliittisia päätöksiä sekä ihmisten että luonnonvaraisten eläinten terveyteen liittyvistä kysymyksistä.

**Tulos**

Euroopan lepakoiden lyssavirukset: Levinneisyys, esiintyvyys ja vaikutukset suojeluun

**Esimerkki 1.821**

Ihmisen hengitystieoireyhtymävirus (Human respiratory syncytial virus, HRSV) on merkittävä lasten infektioiden aiheuttaja, ja se aiheuttaa tautia myös iäkkäille ja niille, joilla on hengitystieongelmia. HRSV:tä vastaan ei ole rokotetta, eikä viruslääkkeitä voida käyttää laajasti. HRSV:n biologian vaikutuksen tutkimiseksi lapsilla otettiin nenänielun aspiraatteja lapsilta, joilla oli erilainen viruskuormitus, ja näissä näytteissä olevien nukleiinihappojen ja proteiinien karakterisoimiseksi käytettiin yhdistettyä korkean läpimenon RNAseq- ja leimavapaata kvantitatiivista proteomiikan menetelmää. HRSV-proteiineja tunnistettiin tartunnan saaneiden lasten nenänielun aspiraateista, ja niiden runsaus korreloi viruskuorman kanssa (Ct-arvo), mikä vahvisti HRSV-infektion. HRSV:n genomin analyysi osoitti, että lapset olivat saaneet tartunnan alaryhmän A viruksella ja että nukleotiditaajuuden pienet variantit esiintyivät erillisinä klustereina pitkin HRSV:n genomia, ja yhden potilaan sisällä ne klusteroituivat selvästi glykoproteiinigeenin sisällä. Näytteistä saadut tiedot jaettiin neljään ryhmään: ei HRSV-infektiota (kontrolli), korkea viruskuormitus (Ct < 20), keskimääräinen viruskuormitus (Ct = 20-25) ja matala viruskuormitus (Ct > 25). Nenänielun aspiraateista tunnistettiin viruksen vastaiseen vasteeseen liittyviä soluproteiineja (esim. ISG15), ja niiden runsaus korreloi viruskuorman kanssa. Näitä yhdistettyjä lähestymistapoja ei ole aiemmin käytetty HRSV:n biologian tutkimiseen in vivo, ja niitä voidaan helposti soveltaa viruksen ja isännän vuorovaikutuksen vaihtelun tutkimiseen. Taulukko S1 : ANOVA Runsauden vertailu. Kirjoittajan panos: Käsitteellistäminen, W.A. ja J.A.H.; menetelmät, W.A., D.A.M., N.Y.R. ja S.A.; ohjelmistot, W.A. ja D.A.M.; muodollinen analyysi, W.A., D.A.M., G.P., N.Y.R. ja S.A.; resurssit, E.C.-G.; tietojen kuratointi, S.A.; kirjoittaminen-alkuperäisen luonnoksen valmistelu, W.A. ja J.A.H.; kirjoittaminen-katselmus ja muokkaus, kaikki kirjoittajat; valvonta, J.A.H. ja O.T.; projektin hallinnointi, W.A. ja J.A.H.; rahoituksen hankinta, W.A. ja J.A.H..

**Tulos**

Korkean resoluution analyysi hengitystieoireyhtymävirusinfektiosta in vivo

**Esimerkki 1.822**

Trooppista lääketiedettä ja terveyttä koskevien tutkimusten valtava määrä on lisääntynyt huomattavasti viime vuosikymmeninä. Trooppisen lääketieteen ja terveyden alalla hyvin toteutettua järjestelmällistä katsausta ja meta-analyysiä (SR/MA) pidetään toteuttamiskelpoisena ratkaisuna, jonka avulla kliinikot pysyvät ajan tasalla nykyisestä näyttöön perustuvasta lääketieteestä. SR/MA:n vaiheiden ymmärtäminen on ensiarvoisen tärkeää sen toteuttamisen kannalta. Sitä ei ole helppo tehdä, sillä tutkijalle voi tulla esteitä. Näiden esteiden ratkaisemiseksi tämän metodologisen tutkimuksen tavoitteena oli tarjota lähinnä trooppisen lääketieteen ja muiden terveydenhuollon alojen aloitteleville ja nuorille tutkijoille vaiheittainen lähestymistapa siihen, miten SR/MA-tutkimus voidaan toteuttaa asianmukaisesti, ja kaikki tässä esitetyt vaiheet kuvastavat kokemustamme ja asiantuntemustamme yhdistettynä jo tunnettuihin ja hyväksyttyihin kansainvälisiin ohjeisiin. Ehdotamme, että kaikki SR/MA:n vaiheet olisi tehtävä itsenäisesti 2-3 arvioijan keskustelulla, jotta voidaan varmistaa tietojen laatu ja tarkkuus. Päätelmät: SR/MA-vaiheisiin kuuluvat tutkimuskysymyksen kehittäminen, kriteerien muodostaminen, hakustrategia, tietokantojen haku, pöytäkirjojen rekisteröinti, otsikko, tiivistelmä, kokotekstin seulonta, manuaalinen haku, tietojen poiminta, laadunarviointi, tietojen tarkistus, tilastollinen analyysi, tietojen kaksinkertainen tarkistus ja käsikirjoituksen kirjoittaminen.

**Tulos**

Vaiheittainen opas systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin tekemiseen simulaatiotietojen avulla.

**Esimerkki 1.823**

Taustaa: Minkkien vieroitusta edeltävä ripuli (PWD), joka tunnetaan myös nimellä "tahmeat pennut", on usein esiintyvä oireyhtymä kaupallisilla minkkitarhoilla imevillä minkkipennuilla. PWD:n puhkeaminen johtaa pentujen heikentymiseen, lisääntyneeseen kuolleisuuteen, kasvun ja hyvinvoinnin heikkenemiseen sekä huomattaviin taloudellisiin tappioihin kasvattajille. Oireyhtymää pidetään monitekijäisenä ja sen etiologia on monimutkainen, ja tutkimuksissa on keskitytty ympäristön, hoidon ja emon ominaisuuksien yhteyksiin. Tämä tutkimus tehtiin touko-kesäkuussa 2015, ja siihen osallistui 70 emoa, joilla oli minkkipentuja, joilla oli ja joilla ei ollut mäntyankeroisia. Tavoitteena oli tutkia PWD:n ja utaretulehduksen (bakteeri-infektio ja histologiset merkit tulehduksesta tai muista vaurioista maitorauhasessa) välisiä yhteyksiä sekä PWD:n ja muiden emoon liittyvien ominaisuuksien (ikä, pentuekoko, painoindeksi sekä emon aktiivisten maitorauhasten paino ja lukumäärä) välisiä yhteyksiä. Tulokset: Käyttämällä monimuuttujaisia sekamuotoisia logistisia regressioanalyysejä, joissa tilan id oli satunnainen väliviiva, havaitsimme, että PWD:n esiintymismahdollisuus pentueessa oli merkittävästi suurempi 1-vuotiaan emon kohdalla verrattuna > 1-vuotiaan emon kohdalla (OR = 13,3, CI 2,0-90,2, P = 0,01), suurempi, jos syntymän jälkeen havaittu pentuekoko oli > 5 poikueeseen verrattuna ≤ 5 poikueeseen (OR = 16.5, CI 2,2-123,7, P = 0,01), korkeampi, jos aktiivisten maitorauhasten määrä pentuetta kohti oli ≤ 1,5 verrattuna > 1,5 rauhasta pentuetta kohti (OR = 6,5, CI 1,2-36,0), P = 0,03), ja korkeampi tiloilla, joilla oli paljon mäntyankeroisia, verrattuna tiloilla, joilla oli vähän mäntyankeroisia (OR = 16,8, CI 2,9-97,6, P = 0,002). PWD:n ja bakteeritulehduksen, tulehduksen histologisten merkkien tai muiden maitorauhasen vaurioiden, painoindeksin tai maitorauhaskohtaisen painon välillä ei ollut merkittävää yhteyttä. Päätelmät: Vieroitusta edeltävällä ripulilla oli tilastollisesti merkitsevä yhteys emän ikään, pentuekokoon ja aktiivisten maitorauhasten määrään pentuetta kohti. PWD:llä ei kuitenkaan ollut yhteyttä utaretulehdukseen, painoindeksiin eikä maitorauhaskudoksen painoon pentuetta kohti.

**Tulos**

Minkkien (Neovison vison) vieroitusta edeltävään ripuliin liittyvät emän ominaisuudet.

**Esimerkki 1.824**

Tässä artikkelissa tutkitaan epidemiaa, joka leviää useisiin paikkoihin kuljetusjärjestelmän kautta, ja näitä paikkoja yhdistää solmukohta. Julkiset liikennevälineet eivät ole vain silta, jonka kautta tartunnat kulkevat paikasta toiseen, vaan myös paikka, jossa tartuntoja esiintyy, koska henkilöt ovat tyypillisesti lähellä toisiaan näiden järjestelmien rajallisen tilan vuoksi. Rakennetaan matemaattinen malli, jolla tutkitaan tartuntataudin leviämistä tällaisissa järjestelmissä. Ehdotetaan seuraavan sukupolven menetelmän muunnelmaa, jota käytetään mallin peruslisääntymisluvun ylä- ja alarajojen määrittämiseen. Tutkimuksemme osoittaa, että kuljetustehokkuuden lisääminen ja julkisen liikennejärjestelmän puhtaanapidon ja ilmanvaihdon parantaminen vähentävät taudin puhkeamisen mahdollisuutta. Lisäksi tarpeettoman matkustamisen estäminen epidemian aikana vähentää myös epidemian puhkeamisen mahdollisuutta. Tartunnan saaneiden matkustamisen vähentäminen ja alttiiden matkustamisen salliminen ei kuitenkaan välttämättä riitä estämään epidemian puhkeamista.

**Tulos**

Epidemian alueellinen leviäminen julkisen liikenteen järjestelmissä, joissa on solmukohta.

**Esimerkki 1.825**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on ollut vuonna 2012 tapahtuneesta ilmaantumisestaan lähtien maailmanlaajuinen kansanterveysuhka, jolla on korkea kuolleisuusaste ja maailmanlaajuinen levinneisyys. MERS-virusta vastaan ei ole tähän mennessä hyväksytty rokotteita tai hoitoja. Passiivinen immunoterapia neutraloivilla monoklonaalisilla vasta-aineilla (mAb) on tehokas ennaltaehkäisevä ja terapeuttinen reagenssi uusia viruksia vastaan. Tässä artikkelissa tarkastelemme MERS-CoV:tä vastaan neutraloivien mAbien nykyisiä edistysaskeleita. MERS-CoV:n piikkiproteiinissa oleva reseptoria sitova domeeni (RBD) on tärkeä kohde, ja RBD:hen kohdistuvia hiiri-, kameli- tai ihmisestä peräisin olevia neutraloivia mAb:itä on kehitetty. Neutraloivien mAb-hoitojen suurimpana ongelmana on mutaatioiden karkaaminen valikoivassa paineessa, mikä voidaan ratkaista yhdistämällä eri epitooppeihin kohdistuvia neutraloivia mAb:itä. Neutraloivia mAb:itä arvioidaan parhaillaan prekliinisesti, ja ne ovat lupaavia ehdokkaita MERS-CoV-infektion hoitoon.

**Tulos**

viruksia neutraloivat monoklonaaliset vasta-aineet lupaavina terapeuttisina lääkkeinä Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektiota vastaan.

**Esimerkki 1.826**

Kuvataan nukleotidivaihtelu koirien koronaviruksen (CCV) transmembraaniproteiini M:ää koodaavan geenin sekvenssissä. Yhteensä 177 ulostenäytettä pentujen suolitulehduksesta analysoitiin CCV:lle spesifisellä PCR:llä ja n-PCR:llä. Neljä näytettä, jotka oli kerätty koirasta, jolla oli pitkäaikainen CCV:n irtoaminen, ja yksi näyte toisesta ripulitaudista kärsivästä koirasta, todettiin positiivisiksi PCR:llä mutta negatiivisiksi n-PCR:llä. Näytteiden sekvenssianalyysi paljasti n-PCR:ssä käytetyn sisäisen alukkeen sitoutumiskohdassa hiljaisia nukleotidisubstituutioita. Lisäksi nukleotidisubstituutiot, joita esiintyi koko analysoidun fragmentin alueella viidessä näytteessä, olivat samankaltaisia.

**Tulos**

Koiran coronaviruksen (CCV) transmembraaniproteiini M:ää koodaavan geenin sekvenssin vaihtelu

**Esimerkki 1.827**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) 7a on liitännäisproteiini, jolla ei ole tunnettuja homologeja. Tässä tutkimuksessa raportoimme SARS-CoV 7a:n ja pienen glutamiinirikkaan tetratrikopeptiditoistetta sisältävän proteiinin (SGT) vuorovaikutuksesta. SARS-CoV 7a:n ja ihmisen SGT:n vuorovaikutus tunnistettiin käyttämällä kahden hybridijärjestelmän seulaa ja vahvistettiin vuorovaikutusseuloilla soluviljelmissä ja solujen yhteislokalisaatiotutkimuksilla. SGT:n vuorovaikutusalue kartoitettiin deletiointimutaatioanalyysillä, ja tulokset osoittivat, että tetratrikopeptiditoisto 2 (aa 125-158) oli välttämätön vuorovaikutuksen kannalta. Osoitimme myös, että 7a oli vuorovaikutuksessa SARS-CoV:n rakenneproteiinien M (membraani) ja E (kuori) kanssa, joiden on osoitettu olevan välttämättömiä viruksen kaltaisten hiukkasten muodostumiselle. Tuloksemme yhdessä SGT:n ja HIV-1:n vpu:n vuorovaikutusta koskevista tutkimuksista saatujen tietojen kanssa osoittivat, että SGT voi osallistua SARS-CoV:n elinkaareen ja mahdollisesti sen kokoamiseen.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen proteiini 7a on vuorovaikutuksessa hSGT q:n kanssa.

**Esimerkki 1.828**

Naudan tarttuva keratokonjunktiviitti (IBK), joka tunnetaan myös nimellä pinkeye, on yksi nautojen yleisimmistä silmäsairauksista. IBK-tapauksiin on yhdistetty useita taudinaiheuttajia, mutta yleisimmin havaitaan kuitenkin Moraxella bovis, Moraxella bovoculi, Mycoplasma bovis, Mycoplasma bovoculi ja naudan herpesvirus tyyppi 1 (BHV-1). Näiden viiden taudinaiheuttajan havaitsemiseen ja erottamiseen kehitettiin multipleksi reaaliaikainen PCR-määritys, jossa käytetään kahta reaktiota. Multiplex-määritysten havaitsemisherkkyyttä verrattiin samoja kohteita testaaviin singleplex-reaktioihin. Korrelaatiokertoimet (R 2 ) olivat > 0,99 ja PCR-tehokkuus 92-106 prosenttia kaikissa singleplex- ja multiplex-reaktioissa. Moraxella bovis, Moraxella bovoculi, Mycoplasma bovis, Mycoplasma bovoculi ja BHV-1:n multipleksimääritysten havaitsemisrajat (LOD) olivat 19, 23, 25, 24 ja 26 kopiota reaktiota kohti. Ristiinmonistumista ei havaittu 179:n IBK-positiivisen kliinisen näytteen ja 55:n ei-kohteena olevan kliinisen näytteen spesifisyystesteissä. Mycoplasma bovoculi-, Moraxella bovoculi-, Moraxella bovis-, BHV-1- ja Mycoplasma bovis -positiivisten kliinisten näytteiden prosenttiosuus oli 88,8 % (159/179), 75,9 % (136/179), 60,3 % (108/179), 11,7 % (21/179) ja 10,0 % (18/179). Moraxella bovis, Moraxella bovoculi ja Mycoplasma bovoculi olivat yleisempiä kuin Mycoplasma bovis ja BHV-1 tämän tutkimuspopulaation eläimistä kerätyissä IBK-näytteissä. Tietomme osoittavat, että multipleksi reaaliaikainen PCR-paneelimääritys on erittäin herkkä ja erittäin spesifinen viiden tärkeimmän naudan pinkeye-taudinaiheuttajan havaitsemiseksi ja erottamiseksi. Kuva 3. Viiden patogeenin esiintyvyys IBK-näytteissä. Paneeli A: Viiden taudinaiheuttajan esiintyvyys 179:stä naudan silmänpohjan pyyhkäisynäytteestä, joille tehtiin multiplex-reaaliaikainen PCR-testi. Paneeli B: Kolmen yleisimmän IBK-taudinaiheuttajan yhteisinfektiot 179 positiivisessa kliinisessä näytteessä: 95 (53,0 %) näytettä oli positiivinen sekä Moraxella bovis että Moraxella bovoculi -bakteerille; 100 (55,8 %) näytettä oli positiivinen sekä Moraxella bovis että Mycoplasma bovoculi -bakteerille; 129 (72,0 %) näytettä oli positiivinen sekä Moraxella bovoculi -bakteerille että Mycoplasma bovoculi -bakteerille ja 93 (51,9 %) näytettä oli positiivinen sekä Moraxella bovis -bakteerille että Moraxella bovoculi -bakteerille ja Mycoplasma bovoculi -bakteerille. W. Zheng ym.

**Tulos**

Multiplex-reaaliaikainen PCR-määritys viiden naudan pinkeye-patogeenin havaitsemiseksi ja erottamiseksi toisistaan.

**Esimerkki 1.829**

Taustaa: Kissat ovat alttiita kissan panleukopeniavirukselle (FPV) ja koiran parvoviruksen (CPV) muunnoksille 2a, 2b ja 2c. FPV:n ja CPV:n varianttien havaitseminen näennäisesti terveissä kissoissa ja niiden säilyminen valkosoluissa ja muissa kudoksissa, kun neutraloivia vasta-aineita esiintyy samanaikaisesti, viittaavat siihen, että parvovirus voi säilyä pitkään kissojen kudoksissa infektion jälkeen aiheuttamatta kliinisiä oireita. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli seuloa 54:stä Sardiniasta (Italia) peräisin olevasta kissapopulaatiosta sekä FPV- että CPV-dna:n esiintyminen buffy coat -näytteissä polymeraasiketjureaktion (PCR) avulla. Positiivisten kissojen DNA-viruskuormitus, geneettinen monimuotoisuus, fylogenia ja vasta-ainetitterit parvoviruksia vastaan tutkittiin. Tulokset: Lihansyöjien protoparvovirus 1:n DNA:ta havaittiin yhdeksässä kissassa (16,7 %). Virus-DNA yhdistettiin FPV:ksi neljässä kissassa ja CPV:ksi (CPV-2b ja 2c) neljässä kissassa; yhdellä koehenkilöllä havaittiin epätavallisen suuri geneettinen monimuotoisuus, ja hänellä oli sekainfektio, johon sisältyi FPV ja CPV-2c. Parvoviruksen vasta-aineita havaittiin kaikilla koehenkilöillä, joiden DNA-testit olivat positiivisia parvoviruksille. Päätelmät: FPV- ja CPV-dna:n tunnistaminen oireettomien kissojen WBC-verenkierrossa huolimatta spesifisten parvovirusvasta-aineiden esiintymisestä ja yhdessä näytteessä havaittu suuri geneettinen heterogeenisuus vahvistivat kissojen merkityksellisen epidemiologisen roolin parvovirusinfektiossa.

**Tulos**

Luonnollisesti tartunnan saaneiden kissojen valkosoluissa havaitun lihansyöjäprotoparvoviruksen molekyylianalyysi

**Esimerkki 1.830**

Keskushermoston (CNS) virusinfektiot edellyttävät nopeita, mutta tiukasti kontrolloituja vastatoimia, jotta viruksen leviäminen voidaan hillitä ja samalla rajoittaa kudosvaurioita. Kaikilla keskushermostossa asuvilla solutyypeillä on kuvantunnistusreseptorit (PRR), joilla ne voivat reagoida viruksiin. Tästä johtuva IFN-α/β:n, proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien aktivoituminen riippuu viruksen replikaatiostrategiasta, tropismista ja PRR-jakautumisesta. Vaikka IFN-α/β:n indusoimat antiviraaliset välittäjäaineet ovat olennaisen tärkeitä viruksen alkuperäisen leviämisen rajoittamiseksi, kemokiinien, sytokiinien ja metalloproteinaasien edistämä adaptiivinen immuniteetti on yhtä tärkeää virustaakan vähentämiseksi. MHC-molekyylien esittämän virusantigeenin tunnistaminen on kriittinen tekijä T-solujen pysyvyyden ja toiminnan kannalta. IFN-γ:n ja vasta-aineiden välittämät ei-lyyttiset puhdistumismekanismit tarjoavat ensisijaisesti suojaa. Kohdennettuun interventioon voidaan päästä PRR-stimulaatiolla, kemokiinireseptorien estolla ja T-solujen toiminnan immunologisella moduloinnilla. Koska synnynnäiset ja adaptiiviset immuunivasteet yhdistävät laajoja positiivisia ja negatiivisia takaisinkytkentäkaskadeja, tehostetut viruksenvastaiset toiminnot on kuitenkin tasapainotettava patologian välttämiseksi.

**Tulos**

Keskushermoston virusinfektioiden neuroimmunologia: solut, molekyylit ja mekanismit.

**Esimerkki 1.831**

Virus- ja bakteeri-infektioiden aikana synnynnäinen immuunijärjestelmä tunnistaa erityyppisiä patogeeniin liittyviä molekyylimalleja (PAMP), kuten nukleiinihappoja, useiden kalvoon tai sytosoliin sidottujen mallien tunnistamiseen tarkoitettujen reseptorien avulla. Näihin kuuluvat Tollin kaltaiset reseptorit (TLR), RIG-I:n kaltaiset reseptorit (RLR), AIM2:n kaltaiset reseptorit (ALR) ja sytosoliset DNA-anturit. PAMP:ien sitoutuminen näihin reseptoreihin käynnistää tyypin I interferonin (IFN) ja tulehdussytokiinien tuotannon. Tyypin I IFN indusoi interferonin stimuloimien geenien (ISG) ilmentymistä, jotka suojaavat ympäröiviä soluja infektiolta. Jotkin ISG:t ovat nukleiinihappoja sitovia proteiineja, jotka sitovat virusten nukleiinihappoja ja estävät niiden lisääntymistä. Koska nukleiinihapot ovat olennaisia komponentteja, jotka tallentavat ja välittävät geneettistä tietoa kaikissa lajeissa, tartunnanaiheuttajat ovat kehittäneet järjestelmiä, joilla ne voivat välttyä isännän nukleiinihappojen tunnistusjärjestelmältä. Isäntäsoluilla on myös omia nukleiinihappojaan, joita vapautuu usein solunulkoiseen ympäristöön tai sytoplasmaan solukuoleman tai stressivasteiden aikana ja jotka, jos ne kykenisivät sitoutumaan kuvion tunnistaviin reseptoreihin, aiheuttaisivat autoimmuniteetin ja tulehduksen. Siksi isäntäsolut ovat hankkineet mekanismeja suojautuakseen kosketukselta omiin nukleiinihappoihinsa. Tässä katsauksessa kuvaamme viimeaikaista tutkimustietoa nukleiinihappojen tunnistamismekanismista ja molekulaarisista perusteista, jotka liittyvät omien ja muiden kuin omien nukleiinihappojen erottamiseen.

**Tulos**

Sisäsyntyisen immuunijärjestelmän suorittama omien ja ei-itsenäisten nukleiinihappojen erottelu

**Esimerkki 1.832**

mikrobien, allergian ja astman komitean puolesta Nashville, Tenn; Chicago, Ill; Charlottesville, Va; Manchester, Yhdistynyt kuningaskunta; ja Ateena, Kreikka Perusterveydenhuollon, sairaaloiden ja päivystysosastojen terveydenhoitajat sekä allergologit ja keuhkolääkärit näkevät usein varhaislapsuuden aikana alkavaa hengityksen vinkumista. Kun pientä lasta, kuten tässä esiteltyä 2-vuotiasta potilasta, arvioidaan hengityksen vinkumisen vuoksi, lääkäreiden haasteena on usein määrittää, ovatko oireet ohimenevää, viruksen aiheuttamaa hengityksen vinkumista vai onko olemassa riittäviä riskitekijöitä, joiden perusteella on syytä epäillä, että lapsella voi esiintyä toistuvaa hengityksen vinkumista ja kehittyä astma. Suurin osa ennusteeseen vaikuttavista tekijöistä ei sulje pois toisiaan, ne liittyvät toisiinsa (eli ovat yhteisvaikutustekijöitä) ja edustavat usein geenien ja ympäristön vuorovaikutusta. Monia näistä riskitekijöistä on tutkittu ja tutkitaan edelleen prospektiivisissa tutkimuksissa niiden suhteellisen merkityksen selvittämiseksi, jotta tulevaisuudessa voitaisiin kehittää uusia hoitoja ja toimenpiteitä. Keskustellaan pienten lasten hengityksen vinkumisen etiologiasta, diagnostisista menetelmistä, hoidosta, ennusteellisista tekijöistä ja mahdollisista astman kehittymisen ehkäisyyn liittyvistä kohteista. Ó

**Tulos**

Nuhan pahenemisvaiheet varhaislapsuudessa: Astman synnyn kannalta merkitykselliset viimeaikaiset edistysaskeleet.

**Esimerkki 1.833**

Määrittää tekijät, jotka ennustavat sairaalakuolleisuutta niiden potilaiden keskuudessa, jotka tarvitsevat sairaalahoitoa yhteisperäisen keuhkokuumeen (CAP) hoitamiseksi. Tutkimusasetelma: Prospektiivinen havainnointitutkimus kaikista potilaista, jotka otettiin kuuteen Edmontonissa, AL:ssa, Kanadassa sijaitsevaan sairaalaan CAP-diagnoosilla 15. marraskuuta 2000 ja 14. marraskuuta 2002 välisenä aikana. Keuhkokuume määriteltiin kahdeksi tai useammaksi hengitystieoireeksi ja -oireeksi sekä peittymäksi rintakehän röntgenkuvassa hoitavan lääkärin tulkinnan mukaan. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 3 043 potilasta, joista 246 kuoli (8,1 %). Monimuuttuja-analyysissä keuhkokuumeen vaikeusasteen nousu, iän nousu, hoitopaikka, respirologin tai infektiolääkärin konsultaatio ja toimintakyky sisäänottohetkellä ennustivat kaikki itsenäisesti kuolleisuutta. Keuhkokuumeen vakavuuden riskipisteiden nousu, iän nousu, sairaalahoitopaikka, toiminnallinen tila ja infektiolääkärin tai respirologin konsultaatio olivat riippumattomasti yhteydessä sekä varhaiseen (< 5 päivää) että myöhäiseen (> 5 päivää) kuolleisuuteen. Sitä vastoin keuhkokuumepolun osittainen tai täydellinen käyttö liittyi varhaiskuolleisuuden vähenemiseen, mutta sillä ei ollut vaikutusta myöhäiskuolleisuuteen. Matala lymfosyyttimäärä ja korkea seerumin kaliumpitoisuus olivat yhteydessä varhaiseen mutta eivät myöhäiseen kuolleisuuteen. Antibioottihoidon tyyppi vaikutti myöhäiskuolleisuuteen mutta ei varhaiskuolleisuuteen. Päätelmät: Toimintakyky sairaalahoitoon tullessa on voimakas kuolleisuuden ennustaja, ja se olisi sisällytettävä kaikkiin pisteytyksiin tai malleihin, joita käytetään kuolleisuuden ennustamiseen. Vaikka sairaalassa tapahtuvan varhaisen ja myöhäisen kuolleisuuden ennusteissa on joitakin yhteisiä tekijöitä, antibioottihoidon ajoitus tai tyyppi ei vaikuta varhaiskuolleisuuteen, kun taas myöhäiskuolleisuuteen vaikuttaa antibioottihoidon tyyppi. Hyperkalemia ja lymfopenia liittyvät varhaiseen kuolleisuuteen. Lyhenteet: CAP ϭ community-acquired pneumonia; CI ϭ luottamusväli; FSA ϭ forward sortation area; HRCT ϭ high-resolution CT; OR ϭ odds ratio C ommunity-acquired pneumonia (CAP) on yleinen sairaus, jonka ilmaantuvuus on noin 11,6/1000 aikuista vuodessa, 1 josta noin-

**Tulos**

Sairaalakuolleisuuteen vaikuttavia tekijöitä avohoidossa saadussa keuhkokuumeessa\* Prospektiivinen tutkimus potilaista, joita ei alun perin otettu teho-osastolle.

**Esimerkki 1.834**

SnRNA:n transkription jälkeinen modifikaatio on keskeistä spliceosomin toiminnalle. Usb1 on eksoribonukleaasi, joka lyhentää U6 snRNA:n oligo-uridiinihäntää, jolloin useimmissa eukaryooteissa, myös ihmisessä, syntyy terminaalinen 2 ,3-syklinen fosfaattiryhmä. Ihmisen Usb1:n toimintakyvyn menetysmutaatiot aiheuttavat harvinaisen sairauden poikiloderma with neutropenia (PN), ja ne johtavat U6 snRNA:han, jonka 3-päät ovat pitkänomaisia ja poikkeavasti adenyloidut. Tässä osoitamme, että ihmisen Usb1 poistaa 3 adenosiinia 20-kertaisesti tehokkaammin kuin uridiinia, mikä selittää adenyloituneiden U6 snRNA:iden esiintymisen soluissa, joista Usb1 puuttuu. Määritimme kolme korkearesoluutioista Usb1:n yhteiskiderakennetta: villityyppinen Usb1 sitoutuneena substraattianalogiin adenosiini-5 -monofosfaattiin ja inaktiivinen mutantti sitoutuneena RNA:han, jossa on 3-terminaalinen adenosiini ja uridiini. Nämä rakenteet yhdessä katalyyttisen mekanismin QM/MM MD-simulaatioiden kanssa valaisevat U6 snRNA:n etupainotteisen deadenylaation molekulaarista perustaa. Usb1-prosessoinnin laajuuteen vaikuttaa U6 snRNA:n sekundaarirakenne.

**Tulos**

Rakenteellinen ja mekaaninen perusta Usb1:n suorittamalle U6-snRNA:n etusijalle asetetulle deadenylaatiolle.

**Esimerkki 1.835**

Perustimme kylmään sopeutuneen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (BP-caKII) kuljettamalla kenttäviruksen tiettyjen patogeenittomien alkionmunien läpi 20 kertaa 32 - C:ssa. Luonnehdimme sen kasvukinetiikkaa ja patogeenisuutta alkionmunissa sekä sen tropismia ja pysyvyyttä kanojen eri kudoksissa; sen jälkeen arvioimme patogeenisuutta käyttämällä uutta ennenaikaisen lisääntymiskanavan patogeenisuusmallia. Lisäksi määritimme BP-caKII:n täydellisen genomisen sekvenssin ymmärtääkseen kylmään sopeutumiseen liittyviä geneettisiä muutoksia. Tulostemme mukaan BP-caKII klusteroitui KII-genotyyppisten virusten K2 ja KM91 kanssa, ja sen patogeenisuus oli vähäisempää kuin elävän heikennetyn rokotekannan K2:n. BP-caKII:lla oli viivästynyt viremiataipumus, mikä johti sen viivästyneeseen leviämiseen munuaisiin ja umpisuolen nielurisoihin verrattuna K2:een ja KM91:een, joista jälkimmäinen on patogeeninen kenttäkanta. Vertaileva genomitutkimus osoitti, että BP-caKII:n, K2:n ja KM91:n nukleotidisekvenssit olivat samankaltaisia, mutta niissä oli selvästi erilaisia mutaatioita. BP-caKII:llä oli useita yhteisiä mutaatioita K2:n kanssa (nsp13, 14, 15 ja 16) alkioadaptaation jälkeen, mutta se sai useita lisämutaatioita ei-rakenteellisissa proteiineissa (nsp3, 4 ja 12), piikkiproteiineissa ja nukleokapsidiproteiineissa kylmäadaptaation jälkeen. Näin ollen BP-caKII:n vakiintuminen ja tässä tutkimuksessa tunnistetut mutaatiot voivat antaa tietoa alkio- ja kylmäadaptaation geneettisestä taustasta ja koronavirusten vaimenemisesta.

**Tulos**

Kylmään sopeutuneen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (BP-caKII) patobiologinen ja genominen karakterisointi.

**Esimerkki 1.836**

Tämän asiakirjan tavoitteena on arvioida maaseudun sähkömarkkinoiden kehitystä Kiinassa piirikuntatasolla ja sitä alemmilla tasoilla. Kehitettiin alakohtainen energiankysynnän analyysi- ja ennustemalli, jolla analysoitiin kuutta Kiinan maakuntaa, joilla on erilainen taloudellinen tausta. Yli 20 vuoden ajalta kerättiin historiatietoja maaseudun talouskehityksestä, kotitalouksista, väestöstä, tuloista henkeä kohti, yhteisön infrastruktuurin kehityksestä, pääomainvestoinneista, sähkönkulutuksesta, maatalouden tuotantoarvoista sekä kaupunkien ja kylien yrityksistä (TVE). Tässä asiakirjassa todetaan, että vuoteen 2010 mennessä vuotuinen sähkön kysyntä kasvaa 1,40-15,60 prosenttia (aloista ja maakunnista riippuen). Siinä suositellaan myös maaseudun sähköinvestointien ensisijaista järjestystä: Jiangsun, Hebein, Henanin, Shaanxin, Liaoningin ja Xinjiangin maakunnat, toisin sanoen kaikkein kehittyneimmistä vähiten kehittyneisiin maakuntiin, jos investointitavoitteena on löytää paras markkinatuotto ja suurin vaikutus maaseudun markkinoiden kehitykseen. #

**Tulos**

Kiinan maaseudun sähkömarkkinat - kvantitatiivinen analyysi

**Esimerkki 1.837**

Seuraavan sukupolven sekvensointia (NGS) käyttävä shotgun-metagenomiikka on lupaava tekniikka, jolla voidaan analysoida sekä DNA- että RNA-mikrobimateriaalia potilasnäytteistä. Sitä käytetään enimmäkseen tutkimusympäristössä, mutta nyt sitä käytetään yhä useammin myös kliinisessä käytössä, erityisesti virusinfektioiden diagnosoinnin tukena, mikä edellyttää laadunvalvontaa ja rengaskokeiden toteuttamista putkistojen vertailemiseksi ja vertailukelpoisten tulosten varmistamiseksi. Sveitsiläinen kliinisen virologian NGS-yhteisö päätti sen vuoksi toteuttaa vuonna 2018 rengastutkimuksen, jonka tarkoituksena on vertailla nykyisiä metagenomiikan työnkulkuja, joita käytetään sveitsiläisissä kliinisen virologian laboratorioissa, ja siten edistää yhteisten parhaiden käytäntöjen määrittelyä. Tutkimus koostui kahdesta osasta (inkrementit), jotta laboratorion prosessin kokeellisesta ja bioinformatiikan osasta johtuva vaihtelu saataisiin erotettua toisistaan. Lisäksi tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan tietokantojen vaikutusta lopputuloksiin verrattuna bioinformatiikan algoritmeihin pyytämällä osallistujia suorittamaan bioinformatiikan analyysi yhteisen tietokannan ja oman sisäisen tietokannan lisäksi. Tutkimukseen osallistui viisi laboratoriota (testattiin seitsemän putkilinjaa). Havaitsimme, että algoritmeilla oli suurempi vaikutus kokonaistulokseen kuin vertailutietokannan valinnalla. Tuloksemme viittaavat myös siihen, että erot näytteiden valmistelussa voivat johtaa merkittäviin eroihin suorituskyvyssä ja että laboratorioiden tulisi pyrkiä vähintään 5-10 miljoonan lukeman lukemiseen näytettä kohti ja käyttää peittävyyden syvyyttä muiden tulkintamittareiden, kuten peittoprosentin, lisäksi. Suorituskyky oli yleensä heikompi, kun virusten määrää näytettä kohti lisättiin. Tästä pilottitutkimuksesta saadut kokemukset ovat hyödyllisiä kehitettäessä laajamittaisempia RT-testejä, joita käytetään säännöllisinä laadunvalvontatesteinä laboratorioissa, jotka tekevät virusten NGS-analyysejä kliinisessä ympäristössä.

**Tulos**

Virusmetagenomiikka kliinisessä käytössä: Sveitsin laajuisesta rengastutkimuksesta saadut kokemukset.

**Esimerkki 1.838**

Simian hemorragisen kuumeen viruksen (SHFV) genomi eroaa muiden Arteriviridae-heimon jäsenten genomeista siinä, että se koodaa kolmea papaiinin kaltaista proteaasia (PLP1␣, PLP1␤ ja PLP1␥) 5-päässä ja kahta vierekkäistä neljän pienen rakenneproteiinin sarjaa 3-päässä. Kullekin SHFV:n PLP1:lle ennustettiin katalyyttiset Cys- ja His-jäännökset ja pilkkoutumiskohdat, ja niiden toimivuutta testattiin in vitro -transkriptio-/translaatioreaktioissa, jotka tehtiin villityyppi- tai mutanttipolyproteiinikonstruktioilla. Valikoitujen autoproteolyyttisten tuotteiden massaspektrometriset analyysit vahvistivat pilkkoutumiskohtien sijainnit. PLP1␣:n katalyyttinen Cys on epätavallinen, koska se sijaitsee tyypin sijasta alan vieressä. PLP1␥ pilkkoo sekä alavirtaan että ylävirtaan. Väliaikaisia esiaste- ja vaihtoehtoisia pilkkoutumistuotteita havaittiin in vitro -transkriptio-/translaatioreaktioissa, mutta vain kolme kypsää nsp1-proteiinia havaittiin SHFV-infektoituneissa MA104-solulysaateissa SHFV:n nsp1-proteiinispesifisillä vasta-aineilla. SHFV:n pienten rakenneproteiinien monistettujen sarjojen ennustettiin olevan toiminnallisesti redundantteja. Rakennettiin vakaa, täyspitkä, infektiivinen SHFV-LVR-cDNA-klooni ja luotiin joukko mutanttisia infektiivisiä klooneja, joissa jokaisessa yhden pienen rakenneproteiinin starttikodoni oli mutatoitu. Kaikkien kahdeksan pienen rakenneproteiinin todettiin olevan välttämättömiä infektiivisen solunulkoisen viruksen tuottamiseksi. SHFV aiheuttaa kuolemaan johtavan verenvuotokuumeen makakeille, mutta oireettomia, pysyviä infektioita luonnollisille isännille, kuten paviaaneille. SHFV-infektioita verrattiin makrofageissa ja myeloidisissa dendriittisoluissa, jotka olivat peräisin paviaaneista ja makakuumeista. Virustuotos oli suurempi makakinsoluista kuin paviaanisoluista. Näiden kahden eläintyypin makrofagiviljelmät erosivat huomattavasti toisistaan infektoituneiden solujen prosenttiosuuden suhteen. Sitä vastoin myeloidisten dendriittisolujen prosentuaalinen osuus infektoitui, mutta viruksen replikaatio oli tehokasta makasiinisoluissa mutta tehotonta paviaanisoluissa. SHFV-infektio indusoi pro-inflammatoristen sytokiinien, kuten IL-1␤, IL-6, IL-12/23(p40), TNF-␣ ja MIP-1␣, tuotantoa makasiinisoluissa mutta ei paviaanisoluissa. (M.A. Brinton). kapsidityypit (koronavirukset-helikaaliset ja arterivirukset-sfääriset) ja virionien koot. Arterivirukset infektoivat makrofageja (M s) ja dendriittisiä soluja (DC), ja niiden isäntäalue on rajallinen; EAV infektoi hevosia ja aaseja, PRRSV infektoi sikoja, LDV hiiriä ja SHFV kädellisiä (Snijder ja Meulenberg, 1998) . EAV- ja PRRSV-infektioihin liittyviä tautioireita ovat kuume, hengitystiesairaudet, kudosnekroosi ja spontaanit abortit, kun taas LDV aiheuttaa tyypillisesti oireettoman, pysyvän infektion (Snijder ja Spaan, 2006) . Suurin osa arteriviruksia koskevasta tutkimuksesta on keskittynyt EAV- ja PRRSV-viruksiin niiden aiheuttamien tautien merkittävien maatalousvaikutusten vuoksi. SHFV eristettiin ensimmäisen kerran vuonna 1964 Yhdysvalloissa ja Neuvostoliitossa sijaitsevien makakkiyhdyskuntien korkeaan kuolleisuuteen liittyneiden hemorragisen kuumeen puhkeamisten aiheuttajana http://dx.

**Tulos**

Simian verenvuotokuumeen virus: Viimeaikaiset edistysaskeleet

**Esimerkki 1.839**

Naudan vasikoiden raivokourun on raportoitu johtuvan useista eri syistä, mikä johtaa vieroittamattomien vasikoiden suureen kuolleisuuteen ja valtaviin taloudellisiin tappioihin maidontuottajille. Näistä kryptosporidioosi on uusi veden välityksellä leviävä zoonoosi ja yksi vastasyntyneiden vasikoiden ripulin tärkeimmistä syistä. Heikko immuunivaste yhdistettynä primaarisiin kryptosporidi-infektioihin altistaa vastasyntyneet vasikat monille sekundaarisille infektioille, jotka johtavat niiden kuolemaan. Tässä tutkimuksessa ulostenäytteistä, jotka otettiin satunnaisesti 100:sta ripuloivasta vasikasta, jotka oli poimittu 17:stä naudan vasikkaripulista Ludhianan esikaupunkialueella Punjabissa Pohjois-Intiassa, tehtiin tavanomaisia (mikroskooppi, modifioitu Zeihl-Neelsen (mZN) -värjäys) sekä immunologisia ja molekyyliteknisiä menetelmiä käyttäen (ELISA-testaus ja PCR) primaarisen Cryptosporidium parvum -infektion sekä muiden usein raportoitujen samanaikaisten patogeenien, nimittäin Cryptosporidium parvum -infektion, toteamiseksi. rotavirus ja koronavirus, Salmonella spp, Escherichia coli, Clostridium perfringens ja Eimeria spp. Ulosteen antigeenin talteenoton ELISA- ja PCR-menetelmillä havaittiin 35 prosenttia C. parvum -tartuntoja, kun taas mZN-värjäyksellä havaittiin 25 prosenttia, ja nuoremmilla (8-14 päivän ikäisillä) vasikoilla esiintyvyys oli suhteellisesti korkeampi (66-7 prosenttia). Muiden C. parvumiin liittyvien enteropatogeenien havaitsemisaste oli 45-71 prosenttia C. perfringensin osalta, ja seuraavina olivat Salmonella spp. (40-0 %), rotavirus (36-0 %), koronavirus (16-0 %), E. coli (12-0 %) ja Eimeria spp. (4-0 %) C. parvumin havaitsemisherkkyys ELISA:lla ja mZN-värjäyksellä verrattuna PCR:n herkkyysasteeseen oli 97-14 % ja 72-72 %. Tutkimuksen tärkeä havainto oli, että C. parvum -bakteeria löydettiin yksinään vain 10 prosentissa ripulitautia aiheuttavista ulostenäytteistä, kun taas suurimmassa osassa näytteistä (90 prosentissa) todettiin sekainfektioita, joissa esiintyi kahdesta viiteen taudinaiheuttajan yhdistelmää. Tämä on ensimmäinen dokumentoitu todiste siitä, että C. parvum ja siihen liittyvät taudinaiheuttajat ovat vastuussa Pohjois-Intiassa esiintyneistä vakavista kaupunkien läheisyydessä esiintyneistä naudanvasikoiden ripulitautitapauksista, jotka huipentuivat vakavaan kuolleisuuteen.

**Tulos**

Cryptosporidiumin yhdessä muiden enteropatogeenien kanssa aiheuttamat naudan vasikoiden raivotaudin puhkeamiset Pohjois-Intiassa.

**Esimerkki 1.840**

Kansanterveysasiantuntijoiden, lääkäreiden ja tutkijoiden maailmanlaajuinen yhteenliittymä haluaa kiinnittää huomiota siihen, että tarvitaan korkealaatuisia arviointiprotokollia hydroksiklorokiinin (HCQ) mahdollisista hyödyllisistä vaikutuksista altistumisen jälkeisenä lääkkeenä altistuneille ihmisille, joilla tarkoitetaan ihmisiä, jotka ovat läheisessä kosketuksessa positiivisesti testattujen potilaiden kanssa, mukaan lukien koti- ja hoitohenkilökunta. Olemme tarkastelleet HCQ:n antiviraalisen vaikutuksen mekanismeja, riski-hyötysuhdetta ottaen huomioon HCQ:n PK/PD ja tehon kynnysarvot. Olemme tutkineet sen käyttöä malarialääkkeenä, viruslääkkeenä ja immunomoduloivana lääkkeenä ja tulleet siihen tulokseen, että HCQ:n käyttöä systeemisen erythematoottisen lupuksen vakiohoitoa vastaavalla teholla, jonka turvallisuus ja teho on osoitettu kehon painoon mukautettujen HCQ:n veren ja kudosten pitoisuuksien osalta (2,3), 6 mg/kg/vrk 1 (latausannos), jota seuraa 5 mg/kg/vrk ja jonka enimmäisraja on 600 mg/vrk, olisi nopeasti arvioitava kliinisesti altistumisen jälkeisenä lääkkeenä altistuneille henkilöille. J o u r n a l P r e -p r o o f Journal Pre-proof epidemian. Sen antamisen tulisi kuitenkin tapahtua lääkärin valvonnassa mahdollisten sivuvaikutusten välttämiseksi ja sen estämiseksi, että hallitsematon käyttö johtaisi toimituspulaan. J o u r n a l P r e -p r o o o of Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o o of Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o o of Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o o of Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o o of Journal Pre-proof

**Tulos**

Julkaisussa: One Health

**Esimerkki 1.841**

Taustaa: Äidiltä lapselle tapahtuva tartunta (MTCT) on maailmanlaajuisesti tärkein syy HIV-1-tartunnan tarttumiseen lapsiin. Dendriittisoluille spesifinen ICAM-3-kiinnittyvä ei-integriini (DC-SIGN, tunnetaan myös nimellä CD209) on HIV-1-reseptori, joka tehostaa HIV-1:n siirtymistä T-soluihin, ja se ilmentyy istukan makrofageissa. Olemme tutkineet DC-SIGNin geneettisten varianttien ja HIV-1:n MTCT-riskin välistä yhteyttä zimbabwelaisten imeväisten keskuudessa ja luonnehtineet niihin liittyvien mutaatioiden vaikutusta DC-SIGNin ilmentymiseen ja vuorovaikutukseen HIV-1:n kanssa. DC-SIGN-promoottorin (p-336C ja p-201A) ja eksonin 4 (198Q ja 242V) variantit liittyivät kaikki merkitsevästi lisääntyneeseen kohdunsisäisen (IU) HIV-1-infektion riskiin. Promoottorivariantit vähensivät DC-SIGN-ekspressiota sekä in vitro että istukan CD163+-makrofageissa (Hofbauerin solut) HIV-1:lle altistumattomilla lapsilla, mutta eivät HIV-1:lle altistuneilla lapsilla. Eksoni 4:n proteiinia muokkaavat mutaatiot lisäsivät HIV-1:n tarttumista ja siirtymistä T-soluihin in vitro.

**Tulos**

Luonnossa esiintyvät geneettiset muunnokset ihmisen DC-SIGN:ssä lisäävät HIV-1:n kiinnittymistä, solujen siirtymistä ja äidistä lapseen siirtymisen riskiä.

**Esimerkki 1.842**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) (tai vastaavien) koronavirustartuntojen ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi voidaan harkita useita viruslääkkeitä ja viruslääkkeitä sisältäviä strategioita. Ennaltaehkäisevien tai terapeuttisten toimenpiteiden kohteita ovat mm. piikki (S)-glykoproteiinin (S1-domeeni) vuorovaikutus isäntäsolun reseptorin kanssa, S2-domeenin sulautuminen isäntäsolun kalvoon, replikaasipolyproteiinien prosessointi viruksen koodaamien proteaasien (3C:n kaltainen kysteiiniproteaasi [3CLpro] ja papaiinin kaltainen kysteiiniproteaasi) ja muiden viruksen koodaamien entsyymien, kuten NTPaasin/helikaasin ja RNA:sta riippuvaisen RNA:sta riippuvaisen RNA:n polymeraasi, avulla. Ihmisen monoklonaalinen vasta-aine, joka estää S1:n, voi olla tärkeä osa SARSin immunoprofylaksiassa. SARS-CoV:lle voidaan kehittää myös fuusiota estäviä aineita, jotka muistuttavat HIV:n enfuvirtidiä. Erilaisia 3CLpro:n peptidomimeettisiä ja muita kuin peptidisiä inhibiittoreita on kuvattu, ja parhaat niistä estävät SARS-CoV:n replikaation yli 1000:n selektiivisyysindeksillä. Ihmisen interferoneja, erityisesti α- ja β-interferonia, sekä lyhyitä interferoivia RNA:ita voitaisiin edelleen käyttää SARSin torjunnassa. Erilaisilla muilla yhdisteillä, joiden vaikutustapa on usein epämääräinen mutta joiden selektiivisyysindeksi on jopa 100, on raportoitu olevan in vitro -tehoa SARS-CoV:tä vastaan: valinomysiini, glykopeptidi-antibiootit, kasvilektiinit, hesperetiini, glysyrritsiinit, aurintrikarboksyylihappo, klorokiini, niklosamidi, nelfinaviiri ja kalpainin estäjät.

**Tulos**

Mahdolliset viruslääkkeet ja viruslääkkeitä koskevat strategiat SARS-koronavirusinfektioita vastaan.

**Esimerkki 1.843**

Tavoite: Tämä tutkimus tehtiin keskuslaskimopaineen (CVP) ja laskimoverikaasujen (VBG) analyysiparametrien välisen korrelaation arvioimiseksi vaikean sepsiksen ja septisen sokin hoidon helpottamiseksi päivystysosastolla. Aineisto ja menetelmät: Tämä diagnostinen tutkimus suoritettiin tammikuusta 2014 kesäkuuhun 2015 kolmessa suuressa koulutuksellisessa lääketieteellisessä keskuksessa, Teheranissa, Iranissa. Potilaille, jotka valittiin septisen sokin diagnoosin perusteella, otettiin perifeerinen verinäyte VBG-parametrien testausta varten ja laskettiin anionivaje (AG). Kaikki mainitut parametrit mitattiin uudelleen sen jälkeen, kun 500 cc normaalia 0,9-prosenttista suolaliuosta oli infusoitu noin 1 h:ssa: Mukaan otettiin yhteensä 93 potilasta, joilla oli septinen sokki, joista 63 oli miehiä ja 30 naisia. Keski-ikä oli 72,53 ± 13,03 ja keskimääräinen sokki-indeksi (SI) ennen nestehoitoa oli 0,79 ± 0,30. AG ja pH korreloivat merkittävästi negatiivisesti CVP:n kanssa, kun taas HCO3 korreloi merkittävästi positiivisesti CVP:n kanssa. Näihin suhteisiin voivat vaikuttaa sokin hoidossa käytettävät hoitomuodot, kuten nestehoito, mekaaninen ventilaatio ja vasopressorihoito. Päätelmät: On todennäköistä, että VBG-parametrien ja AG:n ja CVP:n välillä on merkittävä tilastollinen korrelaatio, mutta lisätutkimuksia tarvitaan ennen tämän tutkimuksen tulosten täytäntöönpanoa.

**Tulos**

Keskuslaskimopaineen ja laskimoverikaasuanalyysin parametrien korrelaatio; diagnostinen tutkimus-NC-ND-lisenssi (http:// creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.844**

Esineiden internet (IoT) sisältää kolme keskeistä menettelyä: täyden spektrin havaitseminen, luotettava siirto ja älykäs käsittely. Sitä voidaan soveltaa SARI:n (vakava akuutti hengitystieinfektio) ehkäisyyn ja valvontaan. Yhdistämällä anturit, tietotekniikka, tekoäly ja käytettävissä olevat dynaamiset verkkolaitteet IoT voisi toteuttaa pitkän matkan viestinnän sairaaloiden, potilaiden ja lääkinnällisten laitteiden välillä, mikä voisi lopulta parantaa nykyisiä lääketieteellisiä olosuhteita.

**Tulos**

Esineiden internet-teknologian tulevaisuudennäkymät ja soveltaminen SARI:iden ehkäisyssä

**Esimerkki 1.845**

Yksi maailma, yksi terveys -ohjelman määrittelyssä tärkeimpiä tekijöitä ovat epidemiat. Viime vuosikymmeninä HIV:n/SIDA:n, SARS:n ja influenssan kaltaiset tartuntataudit ovat osoittaneet, että tarvitsemme uusia lähestymistapoja ja käsitteitä ymmärtääksemme, miten biologisissa hätätilanteissa ja terveyshälytyksissä käytetään uusia toimintamalleja. Erityisen merkityksellinen on ollut A(H1N1)-influenssa. Se saavutti maailmanlaajuisen uhan aseman käytännössä heti puhkeamisensa jälkeen ja käynnisti kansainvälisen toiminnan, jonka leviäminen, näkyvyys ja nopeus olivat ennennäkemättömän laajoja ja nopeatempoisia aiemmissa terveyshälytyksissä. Tässä artikkelissa väitetään, että tätä maailmanlaajuista tilannetta ei voida selittää pelkästään taudin epidemiologisilla ominaisuuksilla, kuten kuolleisuudella, vakavilla tapauksilla, leviämiskyvyllä jne. Tässä artikkelissa käytetään toimijaverkkoteorian (ANT) esittämää lähestymistapaa ja ehdotetaan, että tiettyjen sosioteknisten toimijoiden toiminta oli se, joka rakensi ideoiden, käsitteiden ja materiaalien heterogeenisen verkoston, joka muutti A(H1N1)-influenssan maailmanlaajuiseksi ilmiöksi ennennäkemättömän nopeasti. Näistä toimijoista tärkeimpiä olivat: puheasento, uhkaa koskeva diskurssi, käytetyt pöytäkirjat ja ohjeet ja lopuksi kartat, jotka mahdollistivat influenssan reaaliaikaisen seurannan. Kirjoitus päättyy Bruno Latourin määrittelemään panoraaman käsitteeseen: se on ehdotus edellä mainittujen toimijoiden yhteisen nimittäjän kuvaamiseksi ja keino ennakoida maailmanlaajuisten mittakaavojen kehittymistä tiettyjen terveyshälytysten osalta. Lopuksi ehdotetaan, että tällainen analyysi antaisi One World One Health -järjestölle mahdollisuuden ymmärtää tarkemmin epidemioiden dynamiikkaa ja täten täsmentää toimintaperiaatteitaan sekä määritellä, mitä globaalin terveyden tulisi olla.

**Tulos**

Epidemioiden maailmanlaajuinen tila: A(H1N1)-influenssa ja sen seuraukset One World One Health -ohjelmalle.

**Esimerkki 1.846**

Callitrichidit, marmosetit ja tamariinit ovat pieniä keski- ja eteläamerikkalaisia kädellisiä. Kaikkia pidetään luonnossa uhanalaisina, ja monet niistä ovat uhanalaisten lajien luettelossa (Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora: Liite 1). Pienen kokonsa ja ihmismäisen viehättävyytensä vuoksi ihmiset ovat kiinnostuneita omistamaan callitrichideja lemmikkeinä. Käsin kasvatetut pulloruokitut poikaset ovat varsin viehättäviä sukukypsyyteen asti, jolloin niistä tulee usein aggressiivisia ja arvaamattomia ihmisiä, myös omistajiaan, kohtaan. Tämän vuoksi ihmisiä olisi syytä lannistaa pitämästä callitrichidejä lemmikkeinä. Jos mahdollinen omistaja kysyy callitrichideistä eläinlääkäriltä ennen ostoa, häntä voidaan ehkä rohkaista valitsemaan sopivampi lemmikki (esim. fretti ja sokerilintu).

**Tulos**

TARKASTELU CALLITRICHIDIEN KASVATUS JA LÄÄKINNÄLLINEN HOITO

**Esimerkki 1.847**

sitoutuu angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin 2, joka toimii solureseptorina. Hongkongissa sattuneen sairaalatautiepidemian epidemiologinen analyysi osoitti, että veriryhmä O oli yhteydessä pieneen tartuntariskiin. Tässä tutkimuksessa käytimme adheesion solumallia tutkiaksemme, voivatko ABO-järjestelmän luonnolliset vasta-aineet estää S-proteiinin ja angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n vuorovaikutuksen. Tätä varten C-terminaalisesti EGFP-merkitty S-proteiini ekspressoitiin kiinalaisen hamsterin munasarjasoluissa, jotka oli koprotransfektoitu α1,2-fukosyylitransferaasin ja A-transferaasin kanssa S-glykoproteiinin ektodomeenin ja A-vasta-aineen samanaikaiseksi ekspressoimiseksi solun pinnalla. Havaitsimme, että näiden solujen S-proteiinista/angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:sta riippuvainen adheesio angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:ta ilmentävään solulinjaan estettiin spesifisesti joko monoklonaalisella tai ihmisen luonnollisella anti-A-vasta-aineella, mikä osoittaa, että nämä vasta-aineet voivat estää viruksen ja sen reseptorin välisen vuorovaikutuksen ja siten antaa suojan. Jotta ABO-polymorfismin mahdollista vaikutusta SARSin epidemiologiaan voitaisiin arvioida tarkemmin, laadimme matemaattisen mallin viruksen leviämisdynamiikasta, jossa otetaan huomioon ABO:n luonnollisten vasta-aineiden suojaava vaikutus. Malli osoitti, että ABO-polymorfismi voi vähentää merkittävästi viruksen leviämistä ja vaikuttaa sekä tartunnan saaneiden yksilöiden määrään että epidemian kinetiikkaan. 1085 P Guillon et al.

**Tulos**

SARS-CoV Spike -proteiinin ja sen solureseptorin välisen vuorovaikutuksen estäminen anti-histo-veriryhmän vasta-aineilla.

**Esimerkki 1.848**

Koiran coronavirus (CCoV) -isolaatin (BGF) molekyylitason karakterisointi, joka liittyi pentujen ripuliepidemian puhkeamiseen, osoitti 92,7 prosentin identtisyyttä heikennetyn Insavc-1-kannan kanssa. Koiran koronavirus BGF:stä löytyi koko pituudeltaan ei-rakenteellinen proteiini 3b (nsp 3b), joka liittyy virulenssiin muissa koronaviruksissa, ja erittäin poikkeava alue kalvoproteiinin aminoterminaalisessa domeenissa, joka saattaa olla osallisena isännän immuunireaktion välttämisessä. Tämä uusi koiran koronaviruskanta voi auttaa tunnistamaan virulenssitekijöitä koronaviruksissa.

**Tulos**

Virulentin koirien koronaviruksen BGF-kannan ଝ molekyylitason karakterisointi.

**Esimerkki 1.849**

Taustaa: Tässä asiakirjassa pyritään vastaamaan kahteen kysymykseen kertomalla toimiston perustamisesta, joka edisti haittojen vähentämispolitiikan täytäntöönpanoa Taiwanissa: Kuka ja mikä kokosi tämän politiikan mahdolliseksi? Mikä käsitteellinen väline toimii parhaiten sen ymmärtämiseksi, mistä tässä politiikan tekemisessä oli kyse? Menetelmät: Tutkimus suunniteltiin monipaikkaiseksi laadulliseksi tutkimukseksi, jonka aineisto kerättiin arkistotutkimuksen, syvähaastattelujen ja suoran kenttähavainnoinnin avulla. Aineisto analysoitiin perustellun teorian konstruktivistisen version pohjalta. Tulokset: Tässä työssä muotoillaan toimisto heterogeenisten osien ja muuttuvien alueiden muodostamaksi kokonaisuudeksi ja pyritään osoittamaan, miten se muodostui guanxien eli sosiaalisten suhteiden verkostojen avulla, jotka hämärtävät yksityisen ja julkisen, valtiollisen ja sosiaalisen välistä rajaa. Päätelmät: Tämän "tutkivan" lähestymistavan toivotaan herättävän lisää tutkimusta toimistosta, jossa haittojen vähentämispolitiikasta tehdään katukäytössä olevien huumeidenkäyttäjien taustaa.

**Tulos**

Haittojen vähentämispolitiikan tutkiminen: Toimisto kokoonpanona

**Esimerkki 1.850**

Nukleiinihappojen (NA) monistusmenetelmiä käytetään nykyään yleisesti diagnosoitaessa ja hoidettaessa potilaita, joilla on tartuntatauteja. Food and Drug Administrationin hyväksymien testipakettien ja analyytti-spesifisten reagenssien määrän kasvu on helpottanut tämän tekniikan käyttöä kliinisissä laboratorioissa. Teknologiset edistysaskeleet NA:n monistustekniikoissa, automatisoinnissa, NA:n sekvensoinnissa ja multiplex-analyysissä ovat elvyttäneet alaa ja luoneet uusia kasvumahdollisuuksia. Yksinkertaisia molekyylitestausjärjestelmiä, joissa näytteet otetaan ja vastaukset poistetaan, on nyt laajalti saatavilla, ja niitä voidaan käyttää erilaisissa laboratorio- ja kliinisissä ympäristöissä. Molekyylimikrobiologia on edelleen johtava molekyylipatologian osa-alue sekä tehtyjen testien määrän että kliinisen merkityksen osalta. NA-pohjaiset testit ovat vähentäneet kliinisen mikrobiologian laboratorion riippuvuutta perinteisemmistä antigeenin osoittamis- ja viljelymenetelmistä ja luoneet laboratoriolle uusia mahdollisuuksia vaikuttaa potilaiden hoitoon. Tässä luvussa tarkastellaan NA-testausta tiettyjen patogeenien tai infektiosairauksien oireyhtymien osalta ja keskitytään niihin sairauksiin, joiden osalta NA-testausta pidetään nykyään hoitostandardina, ja tuodaan esiin ainutlaatuisia haasteita ja mahdollisuuksia, joita nämä testit tarjoavat kliinisille laboratorioille.

**Tulos**

Molekulaarinen mikrobiologia

**Esimerkki 1.851**

Hajumuistit ovat poikkeuksellisen vahvoja ja välttämättömiä eläinten selviytymiselle. Hajuaivokuoren (piriform) on jo pitkään oletettu koodaavan hajumuistoja, mutta hajuoppimisen ja -muistin solusubstraatit ovat edelleen tuntemattomia. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että hajupelon ehdollistaminen aktivoi hiiren piriformisessa aivokuoressa harvoja ja hajautettuja neuronikokonaisuuksia käyttämällä risteäviä, cFos-pohjaisia geneettisiä manipulaatioita ("Fos-taggaus"). Osoitamme, että näiden Fos-merkittyjen piriformisten kokonaisuuksien kemogeneettinen hiljentäminen häiritsee valikoivasti hajupelkomuistin hakua, mutta ei heikennä hajujen perusilmaisua ja erottelua. Lisäksi Fos-merkittyjen piriformisten neuronien kemogeneettinen uudelleenaktivointi hajupelon ehdollistamisen aikana aiheuttaa eksploratiivisen käyttäytymisen vähenemisen, mikä jäljittelee hajun aiheuttamaa pelkomuistin muistin palauttamista. Yhdessä kokeemme tunnistavat piriformisten neuronien hajuspesifiset kokonaisuudet välttämättömiksi ja riittäviksi hajujen pelkomuistiin palauttamisen kannalta. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa.

**Tulos**

Hajupelkomuistojen koodaus hiiren hajuaivokuorella

**Esimerkki 1.852**

Ankka Tembusu -virus (DTMUV) on vastikään ilmaantunut patogeeninen flavivirus, joka on aiheuttanut valtavia taloudellisia tappioita ankkateollisuudelle Kiinassa. DTMUV-infektio johtaa pääasiassa munivien ankkojen munintatuotannon merkittävään vähenemiseen 1-2 viikon kuluessa tartunnasta. Tietoa isäntäkudosten vertailevasta proteiiniekspressiosta vasteena DTMUV-infektiolle on kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa analysoitiin solujen proteiinivaste DTMUV-infektioon ankan munasarjatupissa käyttäen nanovirtauksen korkean suorituskyvyn nestekromatografia-sähkösumutuksen tandem-massaspektrometriaa. Kvantitatiivinen proteomianalyysi paljasti 131 eri tavoin ilmentynyttä proteiinia, joista 53:aa säädeltiin ylöspäin ja 78:aa alaspäin. Tunnistetut proteiinit osallistuivat olennaisten prosessien, kuten solun rakenteen ja eheyden, RNA:n prosessoinnin, proteiinien biosynteesin ja modifikaation, vesikkelikuljetuksen, signaalinsiirron ja mitokondrioreitin, säätelyyn. Joitakin valittuja proteiineja, joiden havaittiin olevan säänneltyjä DTMUV-infektoituneissa kudoksissa, seulottiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä niiden säätelyn tutkimiseksi transkriptiotasolla, ja joidenkin valittujen proteiinien translaatiotason muutosten validoimiseksi käytettiin western blot -analyysiä. Tietojemme mukaan tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa analysoidaan ankan munasarjatulehdusten proteomisia muutoksia DTMUV-infektion jälkeen. Tässä tutkimuksessa saadut proteiineihin liittyvät tiedot voivat olla hyödyllisiä ymmärrettäessä isännän vastetta DTMUV-infektioon ja DTMUV:n replikaation ja patogeenisuuden luontaista mekanismia.

**Tulos**

Viittaus: Ankan Tembusu viruksen tartuttamien ankan munasarjatuppien kvantitatiivinen proteomianalyysi leimavapaalla LC-MS:llä.

**Esimerkki 1.853**

Tartuntatautien aiheuttamat kuolemantapaukset ovat yleisiä maailmanlaajuisesti. Vaikka ruumiinavauksia tehdäänkin aiempaa harvemmin, ne ovat tärkeitä tautien patogeneesin ymmärtämisen kannalta. Ruumiinavaus antaa myös tärkeää tietoa mahdollisista tautiepidemioista. Jotta ruumiinavauksesta saataisiin paras mahdollinen hyöty, patologin olisi tehtävä ruumiinavaus hyvin laaditun erotusdiagnoosin pohjalta, joka antaa puitteet diagnostisten näytteiden ja testien asianmukaiselle valinnalle. Vaikka tavanomaiset mikrobiologiset viljelmät ovat välttämättömiä ja tärkeitä, ne ovat usein riittämättömiä, ja niitä on täydennettävä uudemmilla molekyylimenetelmillä. Ć 2005 IMSS. Julkaisija: Elsevier Inc.

**Tulos**

Moderni ruumiinavaus: Mitä tehdä, jos epäillään infektiota?

**Esimerkki 1.854**

RNA-interferenssi (RNAi), joka on mekanismi sanansaattaja-RNA:n (mRNA) ilmentymisen valikoivaan vähentämiseen, on osoittautunut potentiaaliseksi uudeksi lähestymistavaksi lääkekohteiden validoinnissa ja funktionaalisen genomiikan tutkimuksessa. Pienet häiritsevät RNA:t (siRNA) ovat kehittyneet nopeasti, ja kliinisiä kokeita on jo käynnissä tai suunnitteilla. Vaikka muita haasteita on edelleen jäljellä, siRNA:n toimitusstrategioista on tullut tärkein este, joka on ratkaistava ennen siRNA-terapioiden täysimittaista kliinistä kehittämistä. Tässä artikkelissa luodaan yleiskatsaus synteettisen siRNA:n nykyisiin toimitusstrategioihin ja keskitytään kohdennettuihin, itse koottuihin nanohiukkasiin, joilla on potentiaalia tulla hyödylliseksi ja tehokkaaksi välineeksi syövän hoidossa.

**Tulos**

Ei-viraaliset menetelmät siRNA:n toimittamiseen

**Esimerkki 1.855**

Segmentoimattomilla negatiivisen aistimuksen omaavilla RNA-viruksilla on ainutlaatuinen mekanismi mRNA:n korkkien metylaatiota varten. Vesicular stomatitis -viruksen suuren (L) polymeraasiproteiinin konservoitunut alue VI katalysoi sekä guaniini-N-7 (G-N-7) että riboosi-2'-O (2'-O) -metyylitransferaaseja, ja näillä kahdella metylaasilla on yhteinen sitoutumiskohta metyylin luovuttajalle S-adenosyyli-l-metioniinille. Toisin kuin perinteinen mRNA:n korkkimetyloituminen, VSV:n 2'-O-metyloituminen edeltää sitä seuraavaa G-N-7-metyloitumista. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että yksittäiset alaniinisubstituutiot kahdessa konservoituneessa aromaattisessa jäännöksessä (Y1650 ja F1691) L-proteiinin alueella VI poistivat sekä G-N-7- että 2'-O-metylaation. Yhden aromaattisen jäännöksen korvaaminen toisella aromaattisella jäännöksellä ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi metyylitransferaasiaktiivisuuteen. Tutkimuksemme antavat geneettistä ja biokemiallista näyttöä siitä, että L-proteiinin alueella VI olevat konservoidut aromaattiset jäännökset ovat välttämättömiä sekä G-N-7- että 2'-O-metylaatioille. Yhdessä rakenteellisen ennusteen kanssa tuloksemme viittaavat siihen, että nämä aromaattiset jäännökset voivat osallistua RNA:n tunnistamiseen. Virologia j o u r n a l h o m e s s a : w w w. e l s e v i e r. c o m / l o c a t e / y v i r o full-length antigenomic RNA, mikä puolestaan johtaa genomisen RNA:n synteesiin. Se, miten polymeraasikompleksi ohjaa näitä kahta erillistä RNA-synteesiä, tunnetaan vielä huonosti. VSV:n L-proteiini on 241 kDa:n monitoiminen proteiini. Rakennetta ei ole määritetty mistään NNS-RNA-virusten L-proteiinin osasta. Polymeraasifunktion lisäksi L-proteiinilla on kaikki mRNA:n prosessointiin liittyvät entsymaattiset toiminnot, kuten kappaus, metylaatio ja polyadenylaatio (Abraham et al., ).

**Tulos**

Vesicular stomatitis -viruksen suuren polymeraasin konservoituneella alueella VI olevien aromaattisten aminohappojäännösten tunnistaminen, jotka ovat välttämättömiä sekä guaniini-N-7- että riboosi-2'-O-metyylitransferaaseille.

**Esimerkki 1.856**

Sokeriruo'on keltaisen lehtiviruksen (ScYLV) P1- ja P2-geenien kanssa päällekkäinen 28 nukleotidin mRNA-pseudoknot, joka stimuloi -1-ribosomaalista kehysten siirtymistä. In vitro frameshifting-tehokkuus vähenee ≈8-kertaiseksi, kun 3′:n pisimmän silmukan 2-nukleotidi (C27) korvataan adenosiinilla, joka hyväksyy vetysidoksen varren S1 C14:n 2′-OH:lta. Villityypin (WT) ja C27A ScYLV RNA:n pseudoknoottien liuosrakenteet osoittavat, että vaikka RNA:t omaksuvat lähes identtisen kokonaisrakenteen, näiden kahden RNA:n kierteisissä liitoskohdissa on merkittäviä rakenteellisia eroja. Erityisesti C8+ silmukassa L1 C8+ -(G12-C28) L1-S2 pääurassa olevassa L1-S2 emäskolmikossa C8+ on siirtynyt ≈2,3 Å:n verran suhteessa C27A-RNA:n hyväksyvään kantakaksikon emäspariin (G12-C28). Tässä käytämme kaksoismutanttisykliä analysoidaksemme C8 + -(G12-C28) ja C27-(C14-G7) tai A27-(C14-G7) vetysidosten pareittaista kytkeytymistä WT- ja C27A-ScYLV-RNA:ssa ja vertaamme näitä havaintoja aiempiin tuloksiin, jotka on saatu juurikkaan läntisen keltarauhasen viruksen (BWYV) RNA:sta. Havaitsimme, että pareittainen kytkeytymisen vapaa energia (δ AB i ) on WT-RNA:lle suotuisa (-0,7 ± 0,1 kcal-mol -1 ), mikä osoittaa, että näiden kahden vetysidoksen muodostuminen on positiivisesti yhteistoiminnallista. Sitä vastoin δ AB i on +0,9 ±0,4 kcal-mol -1 huonosti toimivalle C27A ScYLV RNA:lle, mikä viittaa ei-additiiviseen vetysidosten muodostumiseen. Nämä tulokset paljastavat, että H-tyypin pseudoknoottien helikaalisen kantaliitoksen yli tapahtuva yhteistoiminnallinen vetysidosten muodostuminen korreloi luteoviruksen mRNA:n pseudoknoottien tehostetun frameshift-stimulaation kanssa. pseudoknootti; frameshifting; protonoitu sytidiini; vetysidosten kytkeytyminen Monimutkaisesti taitetut motiivit mRNA:iden sekä ei-koodaavilla että koodaavilla alueilla tiedetään säätelevän translaatiosyklin kaikkia vaiheita. RNA toimii cap-riippumattomassa translaation käynnistymisessä tarjoamalla 40S-ribosomaalisten alayksiköiden sitoutumispaikan sisäisissä ribosomaalisissa sisäänmenokohdissa (IRES) (1). Ribokytkimet ovat luonnossa esiintyviä aptameereja, jotka sitovat metaboliitteja, kuten adeniinia, guaniinia, S-adenosyylimetioniinia ja tiamiinipyrofosfataasia, jotka säätelevät suoraan niiden tuotantoon tai hajoamiseen liittyvien entsyymien ilmentymistä (2). MRNA:iden koodaavilla alueilla esiintyvät taitetut RNA-motiivit säätelevät ribosomaalista uudelleenkoodausta stimuloimalla stop-kodonin suppressiota, stop-kodonin uudelleenmäärittelyä tai muuttamalla translaation lukukehystä, josta esimerkkinä on -1 programmed ribosomal frameshifting (-1 PRF) (3,4). -1 PRF tapahtuu translaation elongaation aikana, jolloin mRNA liukuu yhden nukleotidin verran takaisin "-1"-lukukehykseen suhteessa "0"-viitekehykseen. RNA-viruksissa -1 PRF:ää käytetään useiden †

**Tulos**

Pareittainen kytkentäanalyysi kierteisen risteyksen vetysidosvuorovaikutuksista luteoviruksen RNA-pseudoknoteissa † NIH Public Access Author Manuscript

**Esimerkki 1.857**

Viruksilla on ainutlaatuinen morfologia, joten ne ovat hyviä ehdokkaita negatiiviseen värjäykseen. Negatiivinen värjäys fosfotungstiinihapolla (PTA) tai uranyyliasetaatilla on helpottanut monien virusten osoittamista kliinisistä näytteistä. Parannusmenetelmiin on kuulunut sentrifugoinnin ja agardiffuusion käyttö viruspartikkelien konsentroimiseksi, kiinteän faasin sieppausreagenssien käyttö viruspartikkelien vangitsemiseksi ja sekundääristen vasta-aineiden ja elektronitiheiden merkkiaineiden käyttö niiden visualisoinnin helpottamiseksi. Tällä hetkellä käytössä olevia tekniikoita, joissa käytetään negatiivista värjäystä, ovat muun muassa suora EM, immuunielektronimikroskopia (LEM), kiinteän faasin immuunielektronimikroskopia (SPIEM), kolloidisella kullalla leimattu proteiini A (PAG), kiinteän faasin IEM, jossa käytetään toista koristevasta-ainetta (SPIEMDAT), ja kiinteän faasin LEM, jossa käytetään kolloidisella kullalla leimattuja sekundaarivasta-aineita (SPEIMDAGT). IEM-menetelmät auttavat havaitsemaan pieniä viruksia tai viruksia, joita on vähän, kun taas PAG-menetelmä tarjoaa suuremman herkkyyden kuin suora EM ja IEM. Kokemuksemme mukaan serum in agar (SIA) -menetelmä on herkin PAG IEM -menetelmistä rotaviruspartikkelien osoittamiseksi kliinisistä näytteistä. SPIEMDAT parantaa sellaisten pienten virusten havaitsemista, jotka jäävät usein havaitsematta muilla tekniikoilla näytteiden taustavärjäytymisen vuoksi. SPEIMDAGT, jossa käytetään kolloidisella kullalla leimattua sekundäärivasta-ainetta, on herkempi ja sen etuna on viruksen antigeenin havaitseminen silloin, kun kokonaisia viruspartikkeleita ei ole näkyvissä. IEM-tekniikoita on viime aikoina käytetty virusten tyypittämiseen käyttäen joko monospesifisiä antiseerumeita tai monoklonaalisia vasta-aineita ja kolloidisella kullalla leimattua sekundääristä vasta-ainetta.

**Tulos**

NEGATIIVINEN VÄRJÄYS VIRUSTEN OSOITTAMISESSA KLIINISISTÄ NÄYTTEISTÄ

**Esimerkki 1.858**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) muunnoskannat uhkaavat vakavasti sikataloutta maailmanlaajuisesti ja aiheuttavat jopa 100 prosentin kuolleisuuden imettäville porsaille. On erittäin tärkeää ja kiireellistä kehittää välineitä PEDV-infektion havaitsemiseksi. Tässä tutkimuksessa kehitimme kuusi monoklonaalista vasta-ainetta (mAb), jotka kohdistuvat PEDV:n N-proteiiniin, ja analysoimme niiden käyttökohteita entsyymisidonnaisessa immunosorbenttimäärityksessä (ELISA), epäsuorassa immunofluoresenssimäärityksessä (IFA), western blot -määrityksessä ja virtaussytometriassa. Tulokset osoittivat, että kaikki nämä kuusi mAb:tä olivat IgG1-isotyyppisiä ja κ-ketjuisia. Näistä kuudesta mAb:stä 3F12 tunnistaa lineaarisen epitoopin (VAAVKDALKSLGI), kun taas muut viisi mAb:tä tunnistavat erilaisia konformaatioepitooppeja, jotka muodostuvat erityisestä peptidifragmentista tai N-proteiinin koko pituudesta. Toiminnallinen analyysi osoitti, että kaikkia näitä kuutta mAb:tä voitiin käyttää ELISA-, western blot-, IFA- ja virtaussytometriatesteissä. Yhteenvetona voidaan todeta, että kehitimme kuusi PEDV-N-proteiinia vastaan suunnattua mAb:tä, jotka helpottavat PEDV-infektion varhaista havaitsemista ELISA:n, western blotin, IFA:n ja virtaussytometrian avulla.

**Tulos**

Monoklonaalisten vasta-aineiden tuottaminen, tunnistaminen ja toiminnallinen analyysi sikojen epidemian ripuliviruksen nukleokapsidia vastaan.

**Esimerkki 1.859**

Taustaa: IBV:n aiheuttama vakava tauti, joka vaikuttaa lintuparviin maailmanlaajuisesti. IBV:n evoluutioon ja variaatioon liittyvien mekanismien ymmärtäminen tarjoaisi tärkeän teoreettisen perustan taudin ennaltaehkäisylle ja torjunnalle tulevaisuudessa. Menetelmät: IBV-kanta GD eristettiin Etelä-Kiinasta vuonna 2013, ja sen täydellinen genomin sekvensointi ja fylogeneettinen analyysi suoritettiin. Tulokset: Noin 27 680 nt:n genomi koostui kuudesta geenistä, ja useimmissa rakenteellisissa geeneissä oli lisäyksiä ja mutaatioita. S1-geenillä oli suurin identiteetti Taiwanista eristetyn kannan TW2575/98 kanssa, ja se oli etäistä sukua H120-rokotekannalle. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että myös GD-kannan S1-geeni oli sukua TW-tyypin kantojen S1-geenille. Rekombinaatioanalyysi osoitti, että kanta GD oli kimeera, jonka oletetut emokannat kuuluivat QX- ja TW-tyypin alaryhmiin. Päätelmät: Viime vuosina Kiinasta on eristetty yhä enemmän TW-tyyppisiä kantoja, mikä vastaa havaintojamme ja viittaa uusien TW-tyyppisten kantojen ilmaantumiseen ja lisääntyneeseen esiintymiseen Etelä-Kiinassa.

**Tulos**

Etelä-Kiinasta vuonna 2013 eristetyn tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskannan karakterisointi ja analyysi.

**Esimerkki 1.860**

Taustaa. Toipumisplasman, seerumin tai hyperimmuuni-immunoglobuliinin antamisesta voi olla kliinistä hyötyä virusperäisten vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) hoidossa. Teimme järjestelmällisen katsauksen ja kartoittavan meta-analyysin arvioidaksemme yleistä näyttöä. Menetelmät. Terveydenhuollon tietokannoista ja harmaasta kirjallisuudesta tehtiin hakuja heinäkuussa 2013. Kaikki tietueet seulottiin protokollan kelpoisuuskriteerien perusteella kolmivaiheisen prosessin avulla. Tietojen poiminta ja harhaisuusriskin arviointi suoritettiin. Tulokset. SARS-koronavirusinfektiota ja vakavaa influenssaa koskevia tutkimuksia löytyi 32 kappaletta. Narratiiviset analyysit paljastivat johdonmukaista näyttöä kuolleisuuden vähenemisestä erityisesti silloin, kun toipilasveriplasmaa annetaan varhain oireiden alkamisen jälkeen. Post hoc -meta-analyysi osoitti, että yhdistetty kuolleisuuden todennäköisyys väheni tilastollisesti merkitsevästi hoidon jälkeen verrattuna lumelääkkeeseen tai siihen, että hoitoa ei annettu (kertoimen suhde 0,25; 95 prosentin luottamusväli 0,14 - 0,45; I 2 = 0 %). Tutkimusten laatu oli yleisesti ottaen heikko tai erittäin heikko, niistä puuttui kontrolliryhmiä ja niissä oli kohtalainen tai suuri harhan riski. Tutkimuksissa havaittiin kliinisen ja metodologisen heterogeenisuuden lähteitä. Päätelmät. Valveriplasma saattaa vähentää kuolleisuutta ja vaikuttaa turvalliselta. Tätä hoitoa olisi tutkittava hyvin suunnitellun kliinisen tutkimuksen tai muun virallisen arvioinnin yhteydessä, myös Lähi-idän hengitystieoireyhtymän Coronavirus CoV -infektion hoidossa.

**Tulos**

Toipumisplasman ja hyperimmuuni-immunoglobuliinin tehokkuus virusperäisten vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden hoidossa: Systemaattinen katsaus ja eksploratiivinen meta-analyysi.

**Esimerkki 1.861**

Taustaa. Ihmisen fikoliini 2 (jota koodaa FCN2) ja mannoosia sitova lektiini (jota koodaa MBL2) sitoutuvat spesifisiin patogeeneihin liittyviin molekyylimalleihin, aktivoivat komplementtilektiinikaskadin samalla tavalla ja liittyvät useisiin tartuntatauteihin. Äskettäin julkaistussa tutkimuksessamme todettiin, että tietyt FCN2:n promoottorivariantit ja fikoliini-2:n seerumipitoisuudet ovat skistosomiaasilta suojaavia tekijöitä. Menetelmät. Käytimme äskettäin julkaistun tutkimuksemme nigerialaista kohorttia, johon kuului 163 Schistosoma haematobium -tartunnan saanutta henkilöä ja 183 vastaavaa tervettä koehenkilöä, ja tutkimme, liittyvätkö MBL-puutos ja MBL2-polymorfismit skistosomiaasiin. Tulokset. MBL-seerumipitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat kontrolleilla ja olivat yhteydessä suojautumiseen (P < .0001). Pieni alleeli -550H liittyi merkitsevästi suojaan (P = .03), ja heterotsygoottisten genotyyppien -550HL havaittiin antavan suojaa (P = .03). MBL2\*HYPA-haplotyyppi liittyi merkitsevästi suojaan (P = .03), ja seerumin MBL-pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat kontrolleissa (P = .00073). Heterotsygoottisen 6-bp:n deletion promoottorissa havaittiin olevan altistava tekijä skistosomiaasille (P = .03). Päätelmät. Tässä raportoidut havainnot tukevat hiljattain julkaistun tutkimuksemme tulosten mukaisesti havaintoa, jonka mukaan MBL liittyy myös suojaan skistosomiaasissa.

**Tulos**

Mannoosia sitova lektiini ja alttius skistosomiaasille

**Esimerkki 1.862**

Lyhyt juokseva pää: ORCID : 0000-0002-8002-834X (Yosuke Hirotsu) (Yosuke Hirotsu) Tiivistelmä Tausta Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ilmaantuu Wuhanin kaupungissa, Hubein maakunnassa, leviää maailmanlaajuisesti ja uhkaa ihmishenkiä. SARS-CoV-2:n havaitseminen on tärkeää taudin puhkeamisen ehkäisemiseksi ja potilaiden hoitamiseksi. Reaaliaikainen käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) osoitti viruksen kliinisessä laboratoriossa. Tässä tutkimuksessa käytettiin alukkeita ja yksittäisiä koettimia Yhdysvaltain tautien valvonta- ja ehkäisykeskuksen (CDC) ja Japanin kansallisen tartuntatauti-instituutin (NIID) mukaisesti. Lisäksi suunnittelimme kaksoissquencher-koettimet (YCH-assay) NIID:n vahvistaman oligonukleotidisekvenssin mukaisesti. Näiden määritysten avulla suoritimme yksivaiheisen reaaliaikaisen RT-PCR:n, jossa käytettiin sarja-DNA:n positiivista kontrollia havaitsemisherkkyyden arvioimiseksi. RT-PCR:n kynnyssykliarvo (Ct) oli suhteellisen alhainen CDC- ja YCH-määrityksissä verrattuna NIID-määritykseen. Sarjalaimennusmääritys osoitti, että sekä CDC- että YCH-määritykset pystyivät havaitsemaan alhaisen DNA-positiivisen kontrollin kopioluvun. Fluoresoiva taustasignaali lähtötasolla oli YCH:ssa pienempi kuin NIID:ssä. Kaksoiskvensaattorikoettimet vähensivät fluoresoivaa taustasignaalia ja paransivat SARS-CoV-2:n havaitsemisherkkyyttä.

**Tulos**

Kaksoisvaimenninluotain paransi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2 (SARS-CoV-2) havaitsemisherkkyyttä yksivaiheisella RT-PCR:llä.

**Esimerkki 1.863**

Tässä asiakirjassa tarkastellaan, miten aktiivisen rokottamisen avulla tapahtuva immunomodulaatio on kehittynyt viimeisten 25 vuoden aikana. Vaikka aluksi se eteni erillään immunologisen tutkimuksen ja rokotekehityksen päävirrasta, se on viime aikoina sulautunut tähän päävirtaan ja hyödyntää rokotekehityksen uusinta kehitystä täysimääräisesti. Ensimmäinen immunomodulaatiorokote on jo markkinoilla, ja useat muut ovat lähellä sitä. Tämä ei johdu vähiten siitä, että yksi aktiivisen rokottamisen avulla tapahtuvan immunomodulaation suurimmista kompastuskivistä, "omien" antigeenien luontainen heikko immunogeenisuus, on monissa muissa tapauksissa ratkaistu. Eniten edistystä on tapahtunut eläinlääketieteellisissä sovelluksissa, ja se on auttanut muotoilemaan käytännön sääntöjä, jotka ovat välttämättömiä immunotoleranssin murtamiseksi. Ei ole epätodennäköistä, että näitä sääntöjä käytetään parempien immunomodulaatiorokotteiden suunnitteluun ihmisillä käytettäväksi, erityisesti hedelmällisyyden hallintaan tai kasvainten torjuntaan.

**Tulos**

Immunomodulaation perusnäkökohdat aktiivisen immunisoinnin avulla

**Esimerkki 1.864**

Taustaa: Nämä kaksi biologista tehtävää on osoitettu karsiinoembryonisen antigeenin (CEA) geeniperheelle. Saadaksemme käsityksen CEA-geeniperhettä muokkaavista evoluutiovoimista olemme analysoineet tätä geeniperhettä 27 nisäkäslajissa, mukaan luettuina monotreemi- ja pussieläinlinjat. Tulokset: Fylogeneettinen analyysi antoi vakuuttavia todisteita siitä, että nisäkkäiden alkukantainen CEA-geeniperhe koostui viidestä geenistä, mukaan luettuna immuunijärjestelmän estoreseptoria koodaava CEACAM1 (CEA-related cell adhesion molecule) -esivanhemmista. Analyysimme CEACAM1:n ligandia sitovaa domeenia koodaavan nukleotidisekvenssin substituutioasteista osoittaa, että monimuotoistumisvalinta on ehkä seurausta siitä, että monet virus- ja bakteeripatogeenit ovat käyttäneet CEACAM1:tä solureseptorina. CEACAM1:n esi-isän monistumisen laajuudesta riippuen CEACAM1:een liittyvien geenien määrä vaihtelee huomattavasti nisäkäslajien välillä: jäniseläimillä niitä on alle viisi ja lepakoilla yli sata. Useimmissa analysoiduissa lajeissa esiintyy ITAM- (immunoreseptorityrosiinipohjaiset aktivointimotiivit) tai ITAM:n kaltaisia motiiveja sisältäviä proteiineja, jotka sisältävät Ig-V:n kaltaisia, ligandia sitovia domeeneja, jotka liittyvät läheisesti CEACAM1:n domeeniin. Ihmisen CEACAM3 on yksi tällainen proteiini, joka voi toimia CEACAM1:n houkutusreseptorina granulosyyteissä välittämällä ITAM:n kaltaisen motiivinsa avulla tiettyjen bakteeripatogeenien imeytymistä ja tuhoamista. CEACAM1:n ja sen ITAM:ää koodaavien sukulaisten välinen läheinen suhde näyttää säilyvän geenimuunnoksen ja vastavuoroisen rekombinaation avulla. Yllättäen ihmisillä ja jyrsijöillä esiintyvät immunomoduloivia CEACAM1:een liittyviä trofoblastispesifisiä raskausspesifisiä glykoproteiineja (PSG) muistuttavat erittyvät CEACAMit ovat kehittyneet vain rajatulla nisäkkäiden joukolla. PSG:n kaltaisten geenien esiintyminen korreloi invasiivisen trofoblastin kasvun kanssa näissä lajeissa. Päätelmät: Nämä fylogeneettiset tutkimukset antavat todisteita siitä, että patogeenin ja isännän yhteisevoluutio ja mahdollinen osallistuminen sikiön ja äidin välisiin konfliktiprosesseihin johtivat nisäkkäiden CEA-geeniperheiden erittäin lajispesifiseen monimuotoisuuteen.

**Tulos**

Aktivoivien ja inhiboivien reseptorien yhteisevoluutio nisäkkäiden karsinoembryonisten antigeeniperheiden sisällä.

**Esimerkki 1.865**

CD13 on suuri solupinnan peptidaasi, jota ilmentävät monosyytit ja aktivoidut endoteelisolut, jotka ovat tärkeitä vaurioituneen kudoksen paikantamisessa ja poistamisessa vammakohtiin. Olemme aiemmin osoittaneet, että ihmisen monosyyttien CD13:n ristisilloittaminen aktivoivilla vasta-aineilla saa aikaan voimakkaan adheesion endoteelisoluihin tyrosiinikinaasi- ja mikrotubuliriippuvaisella tavalla. Tässä tutkimuksessa tarkastelimme näiden havaintojen taustalla olevia molekyylimekanismeja in vitro ja in vivo. Havaitsimme, että CD13:n ristisidonta U937-monosyyttisoluissa indusoi useiden proteiinien, kuten Src:n, FAK:n ja ERK:n fosforylaatiota, ja näiden estäminen kumosi CD13-riippuvaisen adheesion. Havaitsimme, että itse CD13 fosforyloitui Src:stä riippuvaisesti, mikä oli odottamaton havainto, koska sen 7 aminohapon sytoplasman hännän oletettiin olevan inertti. Lisäksi CD13 liittyi konstitutiivisesti telineproteiiniin IQGAP1, ja CD13:n ristisidonta aiheutti kompleksinmuodostusta aktiinia sitovan proteiinin - aktiininin - kanssa, mikä yhdistää kalvoon sitoutuneen CD13:n sytoskelettiin, mikä tukee edelleen CD13:n asemaa tulehduksellisena adheesiomolekyylinä. Mekanistisesti CD13:n konservoituneen sytoplasmisen tyrosiinin mutaatio fenyylialaniiniksi kumosi adheesion, Src-, FAK- ja ERK-fosforylaation sekä sytoskelettimuutokset vasta-aineen ristisidonnan yhteydessä. Lopuksi CD13 fosforyloitui eristetyissä hiirten tulehduksellisissa vatsakalvon eksudaattisoluissa, ja mutanttista CD13:a ilmentämään muunnettujen monosyyttisten solulinjojen adoptiosiirrot heikensivät vakavasti niiden kykyä vaeltaa tulehtuneeseen vatsakalvoon, mikä vahvistaa, että CD13:n fosforylaatio on merkityksellinen tulehduksellisten solujen kulkeutumiselle in vivo. Näin ollen tämä tutkimus osoittaa CD13:n olevan uusi, suora solunsisäisten signaalireittien aktivaattori patofysiologisissa olosuhteissa.

**Tulos**

CD13:n tyrosiinifosforylaatio säätelee tulehdussolujen ja solujen adheesiota ja monosyyttien kulkeutumista.

**Esimerkki 1.866**

Taustaa: Vuoden 2009 H1N1-(sikainfluenssa)-pandemian (pH1N1) kaltaisista vakavuudeltaan tuntemattomista uusista tartuntataudeista tiedottamisessa yleisölle on erityisiä haasteita. Lausunnot, joilla pyritään lisäämään tietoisuutta ja osoittamaan tartuntatautiuhkien vakavuus, voivat herättää syytöksiä pelottelusta, kun taas virkamiehiä voidaan syyttää omahyväisyydestä, jos tällaisia lausuntoja ei anneta. Näissä viestintäkonteksteissa uutistoimittajat, jotka ovat usein riippuvaisia virallisista lähteistä ymmärtääkseen asioita, ovat keskeisessä asemassa valittaessa ja korostettaessa virallisen keskustelun näkökohtia, joita pidetään riittävän uutisarvoisina yleisölle esitettäviksi. Tässä asiakirjassa esitellään tapaustutkimus pH1N1-viruksen ilmaantumista koskevasta uutisviestinnästä. Menetelmät: Teimme sisällönanalyysin kaikista pH1N1:tä koskevista televisiouutisista. Tarkastelimme viidellä Sydneyn vapaasti vastaanotettavalla televisiokanavalla 25. huhtikuuta 2009 (ensimmäinen raportti) ja 9. lokakuuta 2009 (ennen rokotteen julkaisemista) välisenä aikana lähetettyjä uutisia ja ajankohtaisohjelmia, joissa esitettiin lausuntoja [1] taudin vakavuudesta [2] siitä, miten yleisö voisi minimoida tartunnan leviämisen [3] hallituksen reaktioista uusiin tietoihin. Tulokset: pH1N1 oli johtava terveysaiheinen uutinen kahdeksan viikkoa 24 viikosta ja oli viiden tärkeimmän uutisen joukossa 20 viikon ajan. Uutisia tunnistettiin 353 kappaletta, joista analysoitiin 3086 lausumaa, joista 63,4 prosenttia liittyi tilanteen vakavuuteen, 12,9 prosenttia antoi neuvoja katsojille ja 23,6 prosenttia sisälsi hallituksen vakuutteluja. Uutisoinnissa keskityttiin tartunta- ja kuolleisuuslukuihin, viruksen leviämiseen, yleisön rauhoittumisen tarpeeseen, tiettyjen ryhmien haavoittuvuuteen, suoriin ja epäsuoriin neuvoihin katsojille ja hallituksen vakuutteluihin tehokkaasta hallinnasta. Päätelmät: Kaiken kaikkiaan vuoden 2009 pH1N1-virusta Sydneyssä Australiassa koskeva uutisointi ei yleisesti ottaen ollut hälyttävää, mutta se antoi kuitenkin ymmärtää, että pH1N1-virus on mahdollisesti vakava. Päivittäisiä tartuntalukuja ja pandemiavaroitustason muutoksia koskevia kommentteja käsiteltiin harvoin kontekstisidonnaisesti, jotta katsojat ymmärtäisivät niiden henkilökohtaisen merkityksen. Esitetään ehdotuksia siitä, miten uusia tartuntatauteja koskevaa raportointia voitaisiin parantaa tulevaisuudessa.

**Tulos**

Epävarmuudesta viestiminen - miten Australian televisio raportoi H1N1-riskistä vuonna 2009: sisällönanalyysi.

**Esimerkki 1.867**

Maailmanlaajuinen poliolaboratorioverkosto (Global Polio Laboratory Network, GPLN) alkoi 1980-luvun lopulla rakentaa kolmiportaista rakennetta, johon kuuluu 146 laboratoriota, joilla on erilaiset ja toisiaan täydentävät tekniset valmiudet ja tukivalmiudet (polioviruksen eristäminen, molekyylikantojen karakterisointi, mukaan lukien sekvensointi, laadunvarmistus ja tutkimus). Tämän verkoston tarkoituksena on toimittaa oikea-aikaisia ja tarkkoja laboratoriotuloksia maailmanlaajuiselle polion hävittämisaloitteelle. Se on tiiviisti integroitu kenttätapauksiin perustuvaan seurantaan, ja lopulta se tuottaa molekyyliepidemiologista tietoa polioviruksista, jota käytetään ohjelmatoiminnan ja rokotustoiminnan perustana. Tämä maailmanlaajuinen kattavuusverkosto edellyttää huomattavia investointeja laboratorioinfrastruktuuriin, laitteisiin, tarvikkeisiin, reagensseihin, laadunvarmistukseen, henkilöstöön ja koulutukseen, usein resursseiltaan rajallisissa ympäristöissä. GPLN ei ole ainoastaan kehittänyt maiden valmiuksia, vaan se toimii myös mallina muille rokotteilla ehkäistävissä olevia tauteja koskeville maailmanlaajuisille laboratorioverkostoille, jotka säilyvät polion hävittämistavoitteen saavuttamisen jälkeen. Kirjoittajat hyödyntävät 27 vuoden aikana saatuja kokemuksia ja keskustelevat vaihtoehdoista, joilla GPLN:n voimavaroja voitaisiin siirtää muiden rokotteilla ehkäistävissä olevien, uusien ja uudelleen puhkeavien virustautien torjuntaan. Tämä on Open Access -artikkeli, jota jaetaan Creative Commons Attribution 3.0 IGO (CC BY 3.0 IGO) -lisenssin (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/igo/) ehdoilla, mikä sallii rajoittamattoman uudelleenkäytön, jakelun ja jäljentämisen missä tahansa välineessä edellyttäen, että alkuperäinen teos on asianmukaisesti mainittu.

**Tulos**

Maailmanlaajuinen poliolaboratorioverkosto alustana virusrokotteen avulla ehkäistävissä olevien ja uusien tautien laboratorioverkostoille HHS Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.868**

Ikääntyville henkilöille on immunologisesti ominaista immunologisen suojan ja reagointikyvyn heikkeneminen, ja autoimmuniteettia esiintyy yhä useammin. Tässä tarkastellaan tutkimuksia, jotka koskevat erityisiä ikään liittyviä muutoksia B-solujen muodostumisessa, aktivoitumisessa ja ylläpidossa sekä B-soluvasteiden ja vasta-ainetasojen ominaisuuksia ikääntymisen aikana suhteessa muihin soluihin ja tekijöihin, jotka ovat yhteydessä B-solujen biologisiin prosesseihin. Iäkkäillä ihmisillä syntyy vähemmän uusia B-soluja, B-solujen reagointikyky antigeeneihin on heikentynyt, ja immuunivasteessa muodostuu pienempiä ja vähemmän itukeskuksia, joihin osallistuvat tehottomammat T-solut ja follikulaariset dendriittiset solut, mikä johtaa pienentyneeseen, usein riittämättömään plasmasolujen määrään. Iäkkäiden muistinvasteita näyttää rajoittavan solujen proliferatiivinen kapasiteetti. Näin ollen rokotevaste on usein riittämätön ja iäkkäillä esiintyy autovasta-aineiden tuotantoa. Kaiken kaikkiaan B-soluihin vaikuttaa ikä vähemmän kuin T-soluihin. Viime aikoina on kehitetty uusia konsepteja, joilla pyritään aktiivisen rokottamisen ohella torjumaan immunologista vanhenemista. Näitä ovat spesifisten monoklonaalisten vasta-aineiden tuottaminen passiivista rokottamista varten, immuunijärjestelmän nuorentaminen immunoablaatiolla ja sitä seuraavalla autologisella kantasolusiirrolla sekä elintapojen muokkaaminen.

**Tulos**

B-solujen ja B-soluvasteiden ominaispiirteet ikääntyneillä henkilöillä

**Esimerkki 1.869**

Tausta/tavoitteet: Kryptosporidiripulin kliininen malli viittaa enterotoksiseen mekanismiin. Tästä mekanismista ei ole toistaiseksi saatu näyttöä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli etsiä Cryptosporidiumin aiheuttamaa enterotoksista vaikutusta. Menetelmät: Tutkittiin Cryptosporidium parvum -tartunnan saaneiden, ripuliin sairastuneiden vasikoiden ulosteen supematantin vaikutuksia ihmisen suolistokuljetukseen. Aliquotteja sentrifugoidusta ja suodatetusta ulosteesta lisättiin leikkauspotilailta saadun ihmisen jejunumin limakalvo- tai serosapuolelle ja asennettiin Ussingin kammioihin. Sähköiset parametrit rekisteröitiin. Tartunnan saaneiden vasikoiden ulosteiden supernatantit toimivat kontrollina. Tulokset: Ripulitautisten vasikoiden ulosteen supernatantin 2,5 mg:n proteiinimäärän lisääminen limakalvoon aiheutti nopean ja merkittävän oikosulkuvirran kasvun, mutta ei vaikutusta kudoksen johtavuuteen. Tämän materiaalin lisääminen serosaliin ja kontrollin supernatantin lisääminen kummallekaan puolelle ei aiheuttanut muutoksia sähköisiin parametreihin. Enterotoksinen vaikutus oli annosriippuvainen ja tyydyttävä. Se oli palautuva vetämällä supernatantti pois inkubaatioalustasta. Sähköinen vaikutus oli kloridi- ja kalsiumriippuvainen ja herkkä kuumentamiselle. Päätelmät: Cryptosporidiurr~-tartunnan saaneiden vasikoiden ulosteessa on enterotoksista toimintaa. Tämä aktiivisuus voi olla vastuussa erittyvästä ripulista ihmisillä.

**Tulos**

Cryptosporidium-tartunnan saaneiden vasikoiden ulosteen ylijäämäliuoksen enterotoksinen vaikutus ihmisen jejunumiin.

**Esimerkki 1.870**

Isännän ja viruksen proteiinien translaation jälkeinen muokkaaminen ubikitiinillä (Ub) ja Ubin kaltaisilla proteiineilla, kuten interferonin stimuloimalla geenituotteella 15 (ISG15), on avainasemassa infektiovasteessa. Yhä useammin on tunnistettu viruksia, jotka sisältävät proteaaseja, joilla on deubikitinaasi- (DUB) ja/tai deISGylaasi-toimintoja. Näihin kuuluvat Nairoviridae-heimon virukset, jotka koodaavat munasarjakasvainproteaasin (vOTU) virushomologia. vOTU:n aktiivisuuden osoitettiin äskettäin olevan kriittinen tekijä usein kuolemaan johtavan Krimin-Kongon verenvuotokuumeen viruksen replikaation kannalta, sillä DUB-aktiivisuus estää tyypin I interferonivasteet ja deISGylaasiaktiivisuus poistaa laajalti ISG15:n konjugoituneet proteiinit. Tällä hetkellä tunnetaan noin 40 nairovirusta, jotka on luokiteltu neljääntoista lajiin. Viimeaikainen genominen karakterisointi on paljastanut suuren monimuotoisuuden, sillä vOTU:t ovat alle 25 prosentin aminohappoidentiteettiä suvun sisällä. Aiemmat tutkimukset ovat rajoittuneet vain muutamaan läheisesti sukua olevaan nairovirukseen, joten on epäselvää, mikä vaikutus tällä monimuotoisuudella on vOTU:n toimintaan. Tutkiaksemme vOTU:n monimuotoisuuden vaikutuksia entsyymiaktiivisuuteen ja spesifisyyteen arvioimme Nairoviridae-heimon edustavia vOTU:ita Ub- ja ISG15-fluorogeenisten substraattien suhteen. Tämä paljasti suurta vaihtelua entsymaattisessa aktiivisuudessa ja spesifisissä substraattipreferensseissä. Osajoukkoa vOTU:eista testattiin lisäksi kahdeksalla biologisesti merkityksellisellä di-Ub-substraatilla, jolloin havaittiin sekä yhteisiä suuntauksia että vOTU:iden erilaisia mieltymyksiä poly-Ub-sidoksiin. Saatiin neljä uutta röntgenkiderakennetta, jotka tarjoavat biokemiallisen perustelun vOTU:n substraattipreferensseille ja selventävät vOTU:ia erottavia rakenteellisia piirteitä, mukaan lukien Hughes-ortonairoviruslajeissa esiintyvä motiivi, jota ei ole aiemmin havaittu OTU:n domeeneissa. Lisäksi rakenteeseen perustuvalla mutageneesillä saatiin ensimmäiset suorat todisteet toisesta kohdasta, joka osallistuu di-Ub:n sitoutumiseen vOTU:ille. Nämä tulokset tarjoavat uutta tietoa nairovirusten evoluutiosta ja patogeneesistä ja parantavat entisestään terapeuttisten välineiden kehittämistä.

**Tulos**

Nairoviruksen genomisen monimuotoisuuden vaikutuksen tutkiminen viruksen munasarjatuumorin domeeniproteaasin (vOTU) rakenteeseen ja deubikitinaasiaktiivisuuteen.

**Esimerkki 1.871**

Maapähkinän nuppukuolemavirus kuuluu Tospovirus-sukuun, tartuttaa monenlaisia viljelykasveja ja aiheuttaa vakavia tappioita. Ymmärtääksemme nukleokapsidiproteiinin roolia viruksen elinkaaressa proteiinia yliekspressoitiin E. coli -bakteerissa ja puhdistettiin Ni-NTA-kromatografialla. Puhdistettu N-proteiini oli hyvin taittunut ja pääasiassa alfa-helikaalinen. Deleetioanalyysi osoitti, että N-proteiinin C-terminaalinen taittumaton alue osallistui RNA:n sitoutumiseen. Lisäksi N-proteiinia voitiin fosforyloida in vitro Nicotiana benthamiana -kasvin mehulla ja puhdistetuilla rekombinantti-kinaaseilla, kuten proteiinikinaasi CK2:lla ja kalsiumriippuvaisella proteiinikinaasilla. Tämä on ensimmäinen raportti Bunyaviridae-heimon nukleokapsidiproteiinin fosforylaatiosta. Keskustellaan näiden havaintojen mahdollisista vaikutuksista viruksen elinkaareen. Lyhenteet Groundnut bud necrosis virus TSWV Tomato spotted wilt virus RNP Ribonukleoproteiini N-proteiini Nukleokapsidiproteiini CK2 Proteiinikinaasi CK2 CDPK Kalsium-riippuvainen proteiinikinaasi Elektroninen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Tutkimukset maapähkinän silmun nekroosiviruksen nukleokapsidiproteiinin RNA:n sitoutumisesta ja fosforylaatiosta.

**Esimerkki 1.872**

Korkean frekvenssin alleelit ja/tai ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) alleelit, jotka esiintyvät yhdessä eri lokuksissa, näyttävät olevan tärkeämpiä kuin yksittäiset alleelit, koska ne saattavat olla sairauden riskin merkkejä, joilla on kliinistä arvoa biomarkkereina kohdennetussa seulonnassa tai uusien hoitojen kehittämisessä. Päähistokompatibiliteettikompleksin taustan selvittämiseksi paremmin ja kyynomolgusmakakoiden kokeellisen käytön helpottamiseksi Mafa-B-, Mafa-DQB1- ja Mafa-DRB-alleelit karakterisoitiin ja niiden yhdistelmiä tutkittiin 30:stä vietnamilaisperäisestä makakista kloonaamalla ja sekvensoimalla. Tässä tutkimuksessa havaittiin yhteensä 48 Mafa-B-, 22 Mafa-DQB1- ja 42 Mafa-DRB-alleelia. Lisäksi kaksi Mafa-DQB1- ja kahdeksan Mafa-DRB-alleelia edustivat uusia sekvenssejä, joita ei ollut dokumentoitu aiemmissa tutkimuksissa. Tuloksemme osoittivat myös, että Vietnamista peräisin oleva makakki saattaa olla arvokas, koska Ͼ30 prosentilla koe-eläimistä oli Mafa-DRB\*w304 (30 %) ja -DQB1\*0616 (30 %). Raportoimme, että suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) I- ja II-luokan alleelien yhdistelmä, mukaan lukien yhdistelmä DRB3\*0403-DRB\*w304, DRB1\*1013-DRB\*w304 ja Mafa-B\*007:01:01-DRB\*w304, joka oli 17 prosentissa, 13 prosentissa ja 13 prosentissa eläimistä, vastaavasti. Mielenkiintoista on, että useampi kuin kaksi Mafa-DQB1-alleelia, joita havaittiin yhdessä eläimessä tässä tutkimuksessa, viittaa siihen, että Mafa-DQB1, kuten Mafa-DRB, saattaa olla kromosomissa oleva duplikaatio, joka on koskaan dokumentoitu cynomolgus-apinoilla, mutta jota ei ole vielä havaittu rhesusmakakeilla tai muilla kädellisillä. Tuloksemme, jotka koskevat yleisesti esiintyvien MHC-alleelien suurta esiintymistiheyttä eri lokuksissa vietnamilaisen cynomolgusmakakin kohortissa, korostavat tämän lajin arvoa biolääketieteellisen tutkimuksen mallina. ᭧

**Tulos**

Vietnamista peräisin olevien cynomolgusmakakkojen korkeataajuisten ja samanaikaisesti esiintyvien Mafa-B-, Mafa- DQB1- ja Mafa-DRB-alleelien kattava tunnistaminen.

**Esimerkki 1.873**

Raportoimme tapauksesta, jossa ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 1 (HPIV-1) aiheuttama kuolemaan johtanut keuhkokuume ja viremia ilmeni 65-vuotiaalla miespotilaalla, jolla oli aikuisten T-soluleukemialeukemia-lymfooma (ATL) ja jota hoidettiin mogamulizumabilla, joka on ATL:n täysin uusi hoitoaine. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportti, jossa kuvataan HPIV-1:n aiheuttamaa viremiaa. Mogamulizumabin antamisen jälkeen veren lymfosyyttien määrä väheni voimakkaasti, ja potilas kärsi monimutkaisista infektioista, kuten gramnegatiivisesta bakteerisepsiksestä, sytomegalovirusantigeenemiasta ja aspergilloosista. Vaikka nämä infektiot saatiin onnistuneesti hallintaan laajakirjoisella mikrobilääkehoidolla, molempien keuhkojen laikukkaat maitorauhasen peittymät pahenivat vähitellen. Lopulta hän kuoli akuuttiin hengitysvajaukseen. Koska rintakehän TT-löydökset vastasivat tyypillistä virusperäistä keuhkokuumetta, seuloimme tärkeimmät hengitystievirukset perifeerisestä verestä multipleksi-PCR:llä, ja kävi ilmi, että HPIV-1:n RNA oli positiivinen. Vaikka ATL-soluja ei havaittu ruumiinavauksen kohteena olleissa keuhkoissa ja useissa muissa kudoksissa, sytoplasmisia inkluusiokappaleita, joita havaitaan yleisesti RNA-virusinfektiossa, havaittiin runsaasti ruumiinavauksen kohteena olleessa keuhkokudoksessa. Nämä havainnot viittaavat siihen, että mogamulizumabilla saavutettiin ATL:n täydellinen remissio, kun taas kemoterapian aiheuttama pitkittynyt lymfopenia aiheutti kuolemaan johtaneen keuhkokuumeen ja HPIV-1:n aiheuttaman viremian. Koska on hyvin tunnustettu, että yhteisön hengitystievirukset, mukaan lukien HPIV-1, aiheuttavat usein kuolemaan johtavan keuhkokuumeen leukemiapotilailla, mutta HPIV-1:lle ei myöskään ole spesifistä hoitoa, meidän on noudatettava tavanomaisia varotoimia erityisesti silloin, kun hoidamme leukemiapotilaita voimakkaasti immunosuppressiivisilla aineilla, kuten mogamulizumabilla.

**Tulos**

Ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 1 aiheuttama kuolemaan johtanut keuhkokuume ja viremia potilaalla, jolla oli mogamulizumabilla hoidettu aikuisten T-soluleukemia-lymfooma.

**Esimerkki 1.874**

Coronaviridae-heimon jäsenillä on kaikista RNA-viruksista suurimmat genomit, jotka ovat tyypillisesti noin 30 kilobaasia. Useat koronavirukset, kuten vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (MERS-CoV), ovat lääketieteellisesti merkittäviä, sillä niiden kuolleisuus on suuri ja SARS-CoV:n tapauksessa niillä on merkittävä pandemian mahdollisuus. Muut koronavirukset, kuten sikojen epidemiallinen ripulivirus ja lintujen koronavirus, ovat tärkeitä kotieläinpatogeeneja. Ribosomiprofilointi on tekniikka, jossa hyödynnetään kääntävän ribosomin kykyä suojata noin 30 nukleotidia mRNA:ta ribonukleaasin pilkkomiselta. Ribosomilta suojatut mRNA-fragmentit puhdistetaan, niille tehdään syväsekvensointi ja ne liitetään takaisin transkriptomiin, jotta saadaan globaali "tilannekuva" translaatiosta. Rinnakkainen RNA-sekvensointi mahdollistaa normalisoinnin transkriptien runsauden mukaan. Tässä sovellamme ribosomiprofilointia soluihin, jotka on infektoitu hiiren koronaviruksella, hiiren hepatiittiviruksen A59-kannalla (MHV-A59), joka on SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n kanssa samaan sukuun kuuluva koronavirus. Saatujen tietojen avulla voitiin tutkia viruksen transkription ja translaation kinetiikkaa erittäin tarkasti. Tutkimme genomisen ja subgenomisen viruksen positiivisen ja negatiivisen genomisen RNA:n tuotannon aikakulkua ja viruksen eri ORF:ien suhteellista translaatiotehokkuutta. Viruksen mRNA:n ei havaittu kääntyvän tehokkaammin kuin isännän mRNA:n; pikemminkin viruksen translaatio dominoi isännän translaatiota myöhemmissä ajankohdissa johtuen virustranskriptien korkeista määristä. Profilointidatan triplettivaiheistus mahdollisti translatoitujen lukukehysten tarkan määrittämisen ja paljasti useita translatoituja lyhyitä avoimia lukukehyksiä, jotka sijaitsevat tunnettujen virusproteiinia koodaavien alueiden yläpuolella tai niiden sisällä. Viruksen replikaasipolyproteiinin pp1a ORF:stä tunnistettiin ja tutkittiin kokeellisesti ribosomipaussipaikkoja. Toisin kuin odotettiin, ribosomien ei havaittu pysähtyvän ribosomaalisessa frameshift-kohdassa. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen ribosomiprofiloinnin sovellus RNA-virukseen. Ribosomiprofilointi on kehittymässä tehokkaaksi tekniikaksi, jolla voidaan seurata translaatiota elävissä soluissa subkodonien tarkkuudella. Se soveltuu erityisesti virologiaan, sillä sen avulla voidaan tunnistaa viruksen mRNA:t, joita käännetään infektion aikana, ja saada uutta tietoa viruksen geeniekspressiosta, säätelystä ja isännän ja viruksen vuorovaikutuksesta. Tässä työssä teimme ensimmäisen RNA-viruksen ribosomiprofilointianalyysin käyttäen mallijärjestelmänä hiirten koronaviruskantaa MHV-A59, joka on beetakoronavirus, joka kuuluu samaan sukuun kuin lääketieteellisesti tärkeät SARS-CoV ja MERS-CoV. Rinnakkainen ribosomiprofilointi ja RNA-sekvensointi infektoituneiden solujen aikapisteistä suoritettiin MHV:n replikaation aikana hiiren kudosviljelysoluissa, ja sitä käytettiin viruksen geeniekspression kinetiikan sekä viruksen ja isännän mRNA:iden suhteellisen translaatiotehokkuuden määrittämiseen. Menetelmän herkkyys ja tarkkuus mahdollistivat sen, että saatiin selville useita odottamattomia piirteitä koronaviruksen translaatiosta, ja näin saatiin tietoa ribosomaalisesta kehysten siirtymisestä, ribosomien tauottamisesta ja lyhyiden, mahdollisesti säätelyä edistävien, ylävirran avoimien lukukehysten hyödyntämisestä. Tunnistimme myös joitakin tekniikkaan liittyviä haasteita, joilla on yleistä merkitystä ribosomiprofilointitekniikan kannalta, ja kehitimme bioinformatiikkastrategioita niiden ratkaisemiseksi. komplementti) subgenomisten negatiivisen merkitykseltään negatiivisten templaattien synteesin aikana, jotka sitten synnyttävät positiivisen merkitykseltään positiiviset mRNA:t. Negatiivisen RNA:n synteesin aikana tapahtuva epäjatkuva transkriptio tapahtuu polymeraasin "hyppäämällä" gRNA-mallissa oleviin erityisiin "transkription säätelysekvensseihin" (TRS). MHV:ssä mRNA:t 2-7 koodaavat vastaavasti proteiineja 2 ja hemagglutiniiniesteraasia (HE), piikkiä (S), proteiinia 4, proteiinia 5 sekä kuorta (E), kalvoa (M), nukleokapsidia (N) ja sisäistä proteiinia (I), ja mRNA:t 5 ja 7 ovat toiminnallisesti bikistronisia (kuva 1A) [6]. Tässä tutkimuksessa käytetyssä laboratorioon mukautetussa kannassa (MHV-A59) HE:n ja proteiinin 4 ilmentyminen on kuitenkin puutteellista. Kuva 1. MHV:n RNA-synteesi ja translaatio. (A) 31335 nt:n MHV-A59-genomin transkriptiokartta. Polyproteiinit pp1a ja pp1b translatoidaan genomisesta RNA:sta, ja pp1b ilmentyy transframe-fuusiona pp1a:n kanssa (eli pp1ab) -1 ohjelmoidun ribosomaalisen frameshiftingin (-1 PRF) avulla. 3 0 ORF:t ilmentyvät useista infektion aikana tuotetuista subgenomisista RNA:ista. Kukin subgenominen RNA sisältää 5 0 leader-sekvenssin, joka on identtinen genomin 5 0 leader-sekvenssin kanssa ja joka on liitetty polymeraasin "hyppäämällä" kehon transkription säätelysekvenssien (TRS) (vihreät timantit) ja leader-TRS:n (oranssi timantti) välillä negatiivisen säikeen synteesin aikana. Tässä laboratorioon sopeutuneessa kannassa esiintyvien mutaatioiden vuoksi hemagglutiniiniesteraasin ja ORF4-geenin fragmenttien (HE ja 4; harmaat laatikot) ei odoteta kääntyvän. (B) RiboSeq CHX (punainen) ja RNASeq (vihreä) -tiheydet 5 h p.i. (toisto 1) lukemina miljoonaa kartoitettua lukemaa kohti (RPM). Lukutiheydet on piirretty log(1+x)-asteikolla, jotta voidaan kattaa laaja ekspressioalue koko genomissa. Histogrammit osoittavat lukujen 5 0 päiden sijainnit +12 nt:n offsetilla, jotta (RPF:n osalta) voidaan kartoittaa likimääräiset P-kohdan sijainnit. Negatiiviset lukemat on esitetty tummansinisellä vaaka-akselin alapuolella. (C) Positiivis-sense RiboSeq/RNASeq-suhde sen jälkeen, kun kuhunkin yksittäiseen jakaumaan on ensin sovellettu 15 nt:n juoksevan keskiarvon (RM) suodatinta.

**Tulos**

Koronaviruksen geeniekspression korkean resoluution analyysi RNA-sekvensoinnilla ja ribosomiprofiilien määrittämisellä.

**Esimerkki 1.875**

Taustaa: Tämä tutkimus käynnistettiin Tunisian influenssan kaltaisten sairauksien (ILI) seurantajärjestelmän suorituskyvyn ja laadun arvioimiseksi ensimmäistä kertaa. Arviointi kattoi vuodet 2012-2015, ja siinä käytettiin eri tietolähteitä tietojen laatuun ja täydellisyyteen, edustavuuteen, ajantasaisuuteen, yksinkertaisuuteen, hyväksyttävyyteen, joustavuuteen, vakauteen ja hyödyllisyyteen liittyvien indikaattorien mittaamiseen. Tulokset: Arviointijakson aikana ilmoitettiin 485 221 ILI-tapausta 6 386 621 avohoitopotilaan joukossa 268 ILI-vastaanottopaikassa. Resurssien säästämiseksi tapaukset kirjattiin ja testattiin influenssan varalta vain silloin, kun ILI-tapauksen määritelmän mukaisten potilaiden määrä ylitti 7 prosenttia (10 prosenttia vuoden 2014 jälkeen) viikon avohoitopotilaiden kokonaismäärästä. Kun tämä viitearvo täyttyi, 5-10 potilasta otettiin mukaan ja näytteet otettiin nenänielunäytteistä seuraavalla viikolla. Kansallinen influenssakeskus sai yhteensä 2476 näytettä, joista 683 (27,6 %) oli influenssapositiivisia. Järjestelmän suurin vahvuus oli sen edustavuus ja joustavuus. Tietojen oikea-aikaisuus ja seurantajärjestelmän hyväksyttävyys sujuivat kohtalaisen hyvin, mutta tietojen käyttökelpoisuutta sekä seurantajärjestelmän vakautta ja yksinkertaisuutta on parannettava. Kaiken kaikkiaan Tunisian influenssan seurantajärjestelmän suorituskyvyn arvioitiin toimivan kohtalaisen hyvin maan tilannetietoisuuden ja edustavien influenssavirologisten näytteiden keräämisen kannalta. Päätelmät: Tunisian influenssaseurantajärjestelmä tarjosi asianmukaista näyttöä influenssan tilannetietoisuuteen liittyviä kansanterveystoimia varten. Influenssan paremman seurannan varmistamiseksi ehdotamme, että ILI-valvonta olisi rajoitettava paikkoihin, jotka toimivat tällä hetkellä hyvin, ja että kerättyjen tietojen laatua olisi seurattava tiiviisti ja parannettava.

**Tulos**

Tunisian influenssan kaltaisten sairauksien seurantajärjestelmän arviointi vuosina 2012-2015.

**Esimerkki 1.876**

Sydän- ja verisuonitaudit ovat johtava sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. Iskemia on kudosten hapenpuutetila, kun taas reperfuusiolla tarkoitetaan verenvirtauksen palauttamista iskeemisissä kudoksissa. Iskeemisen loukkauksen jälkeisen reperfuusion aikana tapahtuvaa sydänlihaksen kudosvauriota kutsutaan sydänlihaksen iskeemis-reperfuusiovaurioksi (I/R). Se aiheuttaa sydänlihaksen vaurioita lisäämällä hapen, natrium- ja kalsiumionien ilmentymistä, jotka ovat vastuussa proteaasien aktivoitumisesta ja solukuolemasta. Sydämen reniini-angiotensiinijärjestelmällä (RAS) on tärkeä rooli sydänlihaksen iskemia- ja reperfuusiovauriossa. Angiotensiini (1-7) vastaa vasodilataatiosta ja angiotensiini II vasokonstriktiosta. Tässä tarkasteltiin, miten sydänlihaksen I/R-vaurio käynnistyy angiotensiini II:n regulaation kautta, mikä johtaa infarktin koon kasvuun, jota voidaan vähentää ACE:n estäjien, ACE2-aktivaattoreiden ja angiotensiini II -antagonistin käytöllä. ß

**Tulos**

Sydämen reniini-angiotensiinijärjestelmän rooli iskemian ja reperfuusion aiheuttamissa vaurioissa ja sydämen esivalmisteluissa.

**Esimerkki 1.877**

Menetelmät Tutkimme aktiivisesti saapuvia matkustajia kaikissa 272 kansainvälisessä maahantulo- ja maastapoistumissatamassa Manner-Kiinassa. Epäillyt tapaukset havaittiin kuumeen seulonnan, lääkärintarkastuksen, omien ilmoitusten ja matkustajahenkilökunnan tekemien ilmoitusten perusteella. Osallistujat täyttivät vakiomuotoisen kyselylomakkeen, johon sisältyi kysymyksiä demografisista tiedoista, matkareitistä (mukaan lukien yksityiskohtaiset tiedot kaikista käydyistä maista tai alueista) ja kliinisistä oireista. Nenänielun pyyhkäisynäytteet, ysköksenäytteet, ulostenäytteet, oksennus, veri ja seerumi kerättiin tarpeen mukaan diagnoosien tekemiseksi. Diagnoosi tehtiin erityisten laboratoriotutkimusten avulla kansallisten teknisten ohjeiden mukaisesti. Infektiot luokiteltiin hengitystieinfektioihin, ruoansulatuskanavan infektioihin, vektorivälitteisiin infektioihin, veren ja sukupuolen välityksellä tarttuviin infektioihin tai limakalvoinfektioihin. Jaoimme saapuvat matkustajat kahteen ryhmään: muista maista kuin Kiinasta tulevat matkustajat ja Hongkongista, Macaosta ja Taiwanista tulevat matkustajat. Yhdistimme valvontatiedot vuosilta 2014-16, laskimme matkustamiseen liittyvien infektioiden esiintyvyyden ja vertasimme infektioiden esiintymistiheyttä alaryhmien välillä. Tulokset 1.1.2014 ja 31.12.2016 välisenä aikana 805 993 392 saapuvasta matkustajasta tunnistettiin 22 797 tapausta, mikä on 28-3 tapausta miljoonaa matkustajaa kohti. Osallistujissa havaittiin 45 taudinaiheuttajaa: 18 hengitystie- (19 662 tapausta), kymmenen ruoansulatuskanavan (189 tapausta), seitsemän vektorivälitteistä (831 tapausta), seitsemän veren ja sukupuolen välityksellä tarttuvaa (1531 tapausta) ja kolme limakalvotautia (584 tapausta). Sekä tartuntojen kokonaismäärä että ilmaantuvuus olivat vuonna 2016 yli viisi kertaa suuremmat kuin vuonna 2014. Tapausten lukumäärät ja esiintyvyys vaihtelivat myös huomattavasti maakunnittain, itsehallintoalueittain ja kunnittain. Kaiken kaikkiaan 17 643 (77 %) tartuntaa havaittiin kuumeen seulonnalla, mutta 753 (49 %) veren ja sukupuolen välityksellä tarttunutta tartuntaa todettiin lääkärintarkastuksessa. 14 305 (73 %) hengitystieinfektiotapausta ja 96 (51 %) ruoansulatuskanavan infektiotapausta oli matkailijoilla. Tuberkuloosi, hepatiitti A -virus, vektorivälitteiset sekä veren ja sukupuolen välityksellä tarttuvat infektiot olivat yleisiä ulkomailla työskentelevien kiinalaisten työntekijöiden keskuudessa. Dengue ja malaria diagnosoitiin yleisimmin Afrikasta saapuvilla matkailijoilla. Hongkongista, Macaosta tai Taiwanista saapuneista 12 985 tapauksesta 12 126 (93 %) oli hengitystieinfektioita. Käsi-, suu- ja sorkkatautien osuus Hongkongista, Macaosta tai Taiwanista tulleiden matkailijoiden tartunnoista oli 2-90 prosenttia ja kansainvälisten matkailijoiden tartunnoista 0-31 prosenttia. Tulkinta Tämä raportti on ensimmäinen, jossa kuvaillaan matkustamiseen liittyvien infektioiden profiilia Manner-Kiinaan saapuvien matkustajien keskuudessa. Tulostemme pitäisi lisätä yleistä tietoisuutta maahantuotujen infektioiden mahdollisesta riskistä ja auttaa terveydenhuollon tarjoajia antamaan näyttöön perustuvia terveyssuosituksia matkustajille.

**Tulos**

Artikkelit Matkustamiseen liittyvät infektiot Manner-Kiinassa 2014-16: aktiivinen seurantatutkimus

**Esimerkki 1.878**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että isännän geneettinen heterogeenisuus vasteessa tarttuvaan haasteeseen voi vaikuttaa yksilöiden välisen suoran kontaktin kautta tarttuvien tautien ilmaantumisriskiin ja vakavuuteen. Vaikutuksen asteesta ja suunnasta on kuitenkin huomattavaa epävarmuutta, koska geneettisen vaihtelun määritelmät ovat erilaisia ja useimmat niistä eivät vastaa nykyistä ymmärrystä tautiominaisuuksien geneettisestä rakenteesta. Myös aiempien tulosten merkitys ympäristölähteiden kautta tarttuvien tautien osalta on epäselvä. Tässä artikkelissa kehitettiin lokeroitunut geneettis-epidemiologinen malli, jonka avulla voidaan kvantifioida isännän geneettisen monimuotoisuuden vaikutus saastuneen ympäristön kautta leviävien tautien epidemiologisiin ominaisuuksiin. Malli parametrisoitiin lampaiden sorkkataudin osalta. Geneettinen vaihtelu määriteltiin jatkuvilla jakaumilla, joiden muoto ja hajonta-aste vaihtelivat eri tautiominaisuuksien osalta. Malli ennustaa geneettisen heterogeenisuuden voimakkaan vaikutuksen tautiriskiin, sen etenemiseen ja vakavuuteen sekä havaittaviin isännän fenotyyppeihin, kun keskeisten epidemiologisten parametrien hajonta on suuri. Isännän vaihtelun vaikutus riippuu tautiominaisuudesta, jonka osalta vaihtelua esiintyy, ja ympäristöolosuhteista, jotka vaikuttavat taudinaiheuttajan selviytymiseen. Verrattuna homogeenisiin populaatioihin, joissa on sama keskimääräinen alttius, tautiriski ja taudin vakavuus ovat huomattavasti korkeammat populaatioissa, joissa on suuri osuus erittäin alttiita yksilöitä, ja erot ovat suurimmat, kun ympäristön saastuminen on vähäistä. Keskustellaan tulostemme vaikutuksista tautitietojen tallentamiseen ja analysointiin sekä valinnan vaikutusten ennustamiseen.

**Tulos**

Isännän geneettisen vaihtelun vaikutukset ympäristön välityksellä tarttuvien tartuntatautien riskiin ja esiintyvyyteen.

**Esimerkki 1.879**

Virusten molekyylibiologia on saavuttanut jyrkänteensä, jota on alettu kuroa umpeen uraauurtavilla tutkimuksilla, jotka koskevat virusten RNA:n rakennetta. On käynyt selväksi, että virusten genomiset RNA:t eivät ole pelkkiä perinnöllisen informaation kantajia, vaan ne ovat aktiivisia toimijoita monissa kriittisissä vaiheissa replikaation aikana. Toiminnot, kuten cap-riippumattomat translaation käynnistymismekanismit, perustuvat joissakin tapauksissa ensisijaisesti RNA:n rakenteellisiin tekijöihin. Muut vaiheet, kuten käänteisen transkription käynnistyminen retroviruksissa, ydinvienti ja viruksen pakkaaminen, ovat erityisesti riippuvaisia useiden RNA-domeenien asianmukaisesta kolmiulotteisesta taittumisesta, jotta ne voivat rekrytoida toimintaan tarvittavia virus- ja isäntätekijöitä. Lisäksi on ehdotettu, että HIV-1:n 5′-kääntämättömän alueen laajamittainen konformaatiomuutos säätelee ajallista siirtymistä viruksen proteiinisynteesin ja pakkaamisen välillä. Nämä RNA:sta riippuvaiset toiminnot ovat välttämättömiä monien ihmisten tauteja aiheuttavien virusten, kuten SARSiin (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) liittyvän koronaviruksen, Länsi-Niilin viruksen ja HIV-1:n, replikaatiolle. Tällä hetkellä viruslääkkeiden kehittämismahdollisuuksia haittaa RNA:sta riippuvaisten molekyylimekanismien huono ymmärtäminen, joka johtuu suurten RNA:iden ja ribonukleoproteiinikompleksien rakennetietojen puutteesta. Tässä kuvataan viimeaikaista edistystä näiden suurten RNA:iden karakterisoinnissa ja esitetään lyhyet kuvaukset tekniikoista, jotka ovat tulevien edistysaskelten eturintamassa. Käynnissä oleva ja tuleva työ edistää retrovirusten ja RNA-virusten elinkaaren kokonaisvaltaisempaa ymmärtämistä ja johtaa mahdollisesti uusiin viruksenvastaisiin strategioihin.

**Tulos**

Suurten virus-RNA:iden rakennebiologian edistyminen ja näkymät NIH Public Access (NIH Public Access)

**Esimerkki 1.880**

Kanonisten geenien lisäksi koronavirukset koodaavat muita lisäproteiineja. Spike- ja kuorigeenien välissä sijaitseva lokus on konservoitunut kaikissa koronaviruksissa, ja se sisältää täydellisen tai typistetyn avoimen lukukehyksen (ORF). Aiemmin osoitimme, että tämä lokus, joka sisältää vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) lisäproteiinin 3a geenin, koodaa proteiinia, joka muodostaa ionikanavia ja säätelee viruksen vapautumista. Tässä tutkimuksessa selvitimme, onko HCoV-229E:n ORF4a-proteiinilla samanlaisia tehtäviä. Tuloksemme osoittivat, että ORF4a-proteiinit ilmentyivät infektoituneissa soluissa ja lokalisoituivat endoplasmisen retikulumin/Golgin väliosastoon (ERGIC). ORF4a-proteiinit muodostivat homo-oligomeerejä disulfidisiltojen välityksellä, ja niillä oli ionikanava-aktiivisuutta sekä Xenopus-okosyyteissä että hiivassa. Erilaisille monovalenttisille kationeille annetun johtavuuden mittauksen perusteella ORF4a:n ehdotettiin muodostavan ei-selektiivisen kanavan monovalenttisille kationeille, vaikka Li + vähensi osittain sisäänpäin suuntautuvaa virtaa. Lisäksi virustuotanto väheni, kun ORF4a-proteiinin ilmentyminen tukahdutettiin siRNA:lla infektoiduissa soluissa. Yhdessä nämä todisteet osoittavat, että HCoV-229E:n ORF4a-proteiini on toiminnallisesti analoginen SARS-CoV 3a -proteiinin kanssa, joka toimii myös virustuotantoa säätelevänä viroporiinina. Tämä artikkeli on osa erityisnumeroa, jonka otsikko on: Viral Membrane Proteins -Channels for Cellular Networking.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen 229E ORF4a-proteiini toimii viroporiinina, joka säätelee virustuotantoa ☆.

**Esimerkki 1.881**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. Tautien seurannalla tarkoitetaan usein tautipesäkkeiden ja niihin liittyvien tekijöiden jatkuvaa, järjestelmällistä keräämistä, analysointia ja tulkintaa sekä näiden havaintojen käyttöä taudintorjuntakäytäntöjen ohjaamisessa. Tartuntatautien varhaisvaroitus tartuntatautiepidemian puhkeamista varten. http://dx.

**Tulos**

Johdanto

**Esimerkki 1.882**

Arvioimme, voivatko lentomatkustajiin kohdistetut toimet viivästyttää SARS-CoV-2:n puhkeamista maassa, jossa tautia ei ole aiemmin esiintynyt. Menetelmät: Simuloimme saapuvia tartunnan saaneita lentomatkustajia sellaisissa maissa, joissa SARS-CoV-2:n leviäminen ei ole jatkunut ja joilla ei ole yhteistä rajaa tartunta-alueiden kanssa. Arvioimme lähtö- ja/tai saapumishetkellä suoritettavan oirekartoituksen tehokkuutta ja matkustajien herkistymistä COVID-2019:n kaltaisille oireille, jotta he voisivat eristää itsensä nopeasti ja raportoida oireiden ilmaantumisesta, jotta kontaktit voitaisiin jäljittää. Oletimme, että oireyhtymäkohtainen seulonta vähentäisi tartunnan saaneiden saapujien määrää ja että matkustajien herkistäminen vähentäisi sekundaaritapausten keskimääräistä määrää. Ilmoitamme pienimmän odotettavissa olevan viiveen, joka saavutetaan 50 prosentissa (75 % ja 97,5 %) simulaatioista. Simuloinneissa otamme huomioon epävarmuustekijät, jotka liittyvät sekundaaritapausten määrään ilman lentomatkustajille suunnattuja toimenpiteitä ja tartuntatapausten saapumisaikoihin, ja esitämme myös herkkyysanalyysejä tartunnan saaneiden matkustajien saapumisnopeudesta ja matkustajien herkistämisen tehokkuudesta. Tulokset: Perusoletusten mukaan maastalähtö- ja maahantuloseulonta yhdistettynä matkustajien herkistämiseen voi viivästyttää paikallista SARS-CoV-2:n puhkeamista vähintään 83 (75 % simulaatioista: vähintään 36, 97,5 % 8) päivällä, kun tartunnan saaneita matkustajia on korkeintaan yksi viikossa. Maahantuloseulonnasta saatava hyöty on pieni, jos maastalähtöseulonta on tehokasta: pelkän maastalähtöseulonnan ja matkustajien herkistämisen yhdistelmä voi viivästyttää taudinpurkausta vähintään 76 (75 %: 33, 97,5 %: 7) päivää. Kun tartunnan saaneiden matkustajien määrä kasvaa, herkistäminen ei ole yhtä tehokasta tai seulonta jää pois, viivästykset pienenevät nopeasti viikkoon tai alle. Päätelmät: Syndroomaseulonta ja matkustajien herkistäminen yhdessä voivat viivästyttää taudinpurkauksia maissa, joissa tautia ei ole vielä esiintynyt, ja tukea paikallisia torjuntatoimia, mutta vain, jos tartunnan saaneiden matkustajien määrä on hyvin pieni. CC-BY 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavilla tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Otsikko: Lentomatkustajiin kohdistuvat toimet pandemian alkuvaiheessa voivat viivästyttää SARS-CoV-2:n paikallisia taudinpurkauksia.

**Esimerkki 1.883**

Taustaa: Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on hiljattain tunnustettu virusperäinen sairaus, johon liittyy huomattava sairastavuus ja kuolleisuus aikuisilla. Sen radiologisista ilmenemismuodoista lapsilla on vain vähän tietoa. Tavoite: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia SARS-tautia sairastavien lasten röntgenkuvausta. Aineisto ja menetelmät: Keräsimme tietoja (n=62) SARSin radiologisesta ilmenemismuodosta ja taudinkulusta pediatrisilta potilailta, joilla oli epäilty (n=25) tai todennäköinen (n=37) SARS, ja jotka oli diagnosoitu viidessä sairaalassa kolmessa kaupungissa: Toronto, Singapore ja Hongkong. Käytettävissä olevat rintakehän röntgenkuvat ja rintakehän tietokonetomografiat käytiin läpi seuraavien röntgenlöydösten varalta: ilmatilojen sairaus, ilmarinta, hengitysteiden tulehdus ja peribronkiaalinen paksuuntuminen, interstitiaalinen sairaus, pleuraeffuusio ja hilan adenopatia. Tulokset: SARSin varalta arvioitiin yhteensä 62 potilasta (epäilty = 25, todennäköinen = 37). Potilaiden ikä vaihteli 5,5 kuukaudesta 17 vuoteen ja 11,5 kuukauteen (keskiarvo 6 vuotta ja 10 kuukautta), ja naisten ja miesten suhde oli 32:30. Neljäkymmentäyksi potilasta (66,1 %) oli läheisessä yhteydessä muihin todennäköisiin, epäiltyihin tai karanteenissa olleisiin tapauksiin; 10 potilasta (16,1 %) oli hiljattain matkustanut WHO:n nimeämille tautialueille 10 päivän sisällä; ja seitsemän potilasta (11,2 %) siirrettiin muista sairaaloista, joissa oli SARS-potilaita. Kolme potilasta, joilla ei ollut läheisiä/sairaalakontakteja tai matkustushistoriaa tartunta-alueille, luokiteltiin seuraavasti

**Tulos**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS): rintakehän radiografiset piirteet lapsilla.

**Esimerkki 1.884**

Kalkkunan adenovirus 3 (TAdV-3) aiheuttaa suurta kuolleisuutta ja merkittäviä taloudellisia tappioita kalkkunateollisuudelle. Viruksen lisääntymiseen ja patogeneesiin tarvittavista molekyylitekijöistä tiedetään kuitenkin vain vähän. TAdV-3 ei myöskään kasva hyvin soluviljelmissä, joten tartuntahiukkasen yksityiskohtaiset rakennetutkimukset ovat erityisen haastavia. Saadaksemme paremman käsityksen viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta teimme kattavan proteomianalyysin proteinaasi K:lla käsitellyistä puhdistetuista TAdV-3-virioneista, jotka oli eristetty tartunnan saaneiden kalkkunoiden pernasta, käyttämällä yksiulotteista nestekromatografista massaspektrometriaa. Analyysimme tuloksena tunnistettiin 13 TAdV-3-virioneihin liittyvää virusproteiinia, mukaan lukien uusi, tuntematon TaV3gp04-proteiini. Lisäksi havaitsimme puhdistetuista virioneista 18 isäntäproteiinia, joista monet osallistuvat solusta soluun leviämiseen, sytoskelettidynamiikkaan ja viruksen replikaatioon. Huomionarvoista on, että seitsemää näistä isäntäproteiineista ei ole vielä raportoitu esiintyvän missään muussa puhdistetussa viruksessa. Lisäksi viisi näistä proteiineista on tunnettuja viruksen vastaisia isännän rajoitustekijöitä. Reagenssien saatavuuden ansiosta pystyimme tunnistamaan kaksi soluproteiinia (kollageenin alfa-1(VI)-ketju ja hemoglobiini) puhdistetuista TAdV-3-valmisteista. Nämä tulokset ovat ensimmäinen kattava TAdV-3:n proteominen profiili, ja ne voivat antaa tietoa TAdV-3:n replikaation ja patogeneesin havainnollistamiseksi.

**Tulos**

Puhdistettujen kalkkunan adenovirus 3 -virionien proteomianalyysi

**Esimerkki 1.885**

Uudet tiedot tukevat vasta-aineiden Fc-välitteisen antiviraalisen aktiivisuuden merkitystä rokotteen tehossa ja HIV-1:n lisääntymisen hallinnassa laajasti neutraloivien vasta-aineiden avulla. Vasta-aineiden välittämä viruksen internalisaatio on Fc-välitteinen toiminto, joka voi toimia portissa, jossa jo olemassa olevat vasta-aineet voivat laukaista efektorisoluja estämään HIV-1:n tarttumisen. Ymmärrys HIV-1-vasta-aineiden kyvystä välittää HIV-1-virionien internalisaatiota primaaristen monosyyttien toimesta on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan ymmärtää niiden täysi antiviraalinen teho. Vasta-aineiden isotyypit/alaluokat eroavat toisistaan toiminnallisessa profiilissa, mikä vaikuttaa niiden antiviraaliseen aktiivisuuteen. Esimerkiksi RV144-rokotetutkimuksessa, jossa saavutettiin osittainen teho, Env IgA korreloi lisääntyneen HIV-1-infektioriskin kanssa (eli rokotteen teho väheni), kun taas V1-V2 IgG3 korreloi vähentyneen HIV-1-infektioriskin kanssa (eli rokotteen teho lisääntyi). Näin ollen HIV-1-spesifisten IgG1-, IgG3- ja IgA-vasta-aineiden erilaisten toiminnallisten ominaisuuksien ymmärtäminen auttaa määrittelemään immuunisuojan mekanismeja. Tässä tutkimuksessa käytimme in vitro -virtaussytometristä menetelmää, jossa primaarisia monosyyttejä käytettiin fagosyytteinä ja infektiivisiä HIV-1-virioneja kohteina, määrittääksemme Env IgA (IgA1, IgA2), IgG1- ja IgG3-vasta-aineiden kyvyn välittää HIV-1-infektiivisten virionien sisäistämistä. On tärkeää, että sekä laajasti neutraloivat vasta-aineet (esim. PG9, 2G12, CH31, VRC01 IgG) että ei-laajasti neutraloivat vasta-aineet (esim. 7B2 mAb, limakalvojen HIV-1+ IgG) välittivät HIV-1-virionien sisäistämistä. Lisäksi havaitsimme, että useiden spesifisuuksien (esim. CD4bs, V1-V2 ja gp41) Env IgG3 välitti lisääntynyttä infektiivisen virionin internalisaatiota verrattuna saman spesifisyyden omaavaan Env IgG1:een, kun taas Env IgA välitti vähentynyttä infektiivisen virionin internalisaatiota IgG1:een verrattuna. Nämä tiedot PLOS Pathogens |

**Tulos**

Tarttuvien HIV-1-virusten vasta-aineen välittämä sisäistäminen vaihtelee vasta-aineiden isotyyppien ja alaluokkien välillä.

**Esimerkki 1.886**

Neljä tekijää on ohjannut Kiinan vastausta HIV/aids-pandemiaan: (1) olemassa olevat hallintorakenteet ja suhdeverkostot, (2) lisääntyvä tieteellinen tieto, (3) ulkoiset vaikutukset, jotka korostivat HIV/aids-pandemian mahdollisia seurauksia ja vauhdittivat siten strategista suunnittelua ja (4) lisääntyvä poliittinen sitoutuminen korkeimmilla tasoilla. Kiinan toimet huipentuivat hivin/aidsin valvontaa koskevaan lainsäädäntöön - aidsin ehkäisyä ja valvontaa koskeviin asetuksiin. Kolmea tärkeää aloitetta laajennetaan samanaikaisesti. Ensinnäkin hallitus on asettanut etusijalle toimet, joilla pyritään hallitsemaan epidemiaa ruiskuhuumeiden käyttäjien, seksityöntekijöiden, miesten kanssa seksiä harrastavien miesten ja veriplasman luovuttajien keskuudessa. Toiseksi otetaan käyttöön rutiininomainen hiv-testaaminen väestöryhmissä, joissa tartuntariski on suuri. Kolmanneksi hallitus tarjoaa hoitoa tartunnan saaneille henkilöille. Nämä rohkeat ohjelmat ovat syntyneet asteittaisen ja pitkäkestoisen vuoropuhelun ja yhteistyön tuloksena, johon ovat osallistuneet virkamiehet kaikilla hallinnon tasoilla, tutkijat, palveluntarjoajat, poliittiset päättäjät ja poliitikot, ja ne ovat johtaneet päättäväisiin toimiin.

**Tulos**

Kiinan hiv/aids-torjunnan kehitys

**Esimerkki 1.887**

Muodoltaan särmikkäät rakennukset aiheuttavat suurta kitkavastusta virtaukselle kaupunkien rajakerroksessa. Subtrooppisilla alueilla, erityisesti kuumina ja kosteina kesinä, tiiviit rakennukset luovat pysähtynyttä ilmaa, joka huonontaa kaupunkien ulkoilman lämpöviihtyvyyttä. Tässä tutkimuksessa mukautetaan keu SST -turbulenssimallia simuloimaan ilmavirtausta kaupunkialueilla. Keu SST -turbulenssimallin tarkkuus suorakulmaisen korttelin ympärillä tapahtuvan ilmavirtauksen havaitsemisessa validoidaan vertaamalla sitä tuulitunnelikokeesta saatuihin tietoihin. Laskennallisessa parametrisessa tutkimuksessa tuulen nopeusluokitus johdetaan fysiologisen ekvivalenttilämpötilan (PET) perusteella, jotta voidaan arvioida tuulen nopeuden vaikutusta ulkoilman lämpöviihtyvyyteen. Numeerisessa analyysissä verrataan eri rakennusmorfologian muutosten vaikutuksia jalankulkijoiden tasolla tapahtuvaan luonnolliseen ilmanvaihtoon. Lisäksi yksilöidään kriittisiä suunnittelukysymyksiä. Sekä tarkkuuden että käytännön näkökulmasta tämä tutkimus antaa kaupunkisuunnittelijoille ja arkkitehdeille mahdollisuuden parantaa rakennusten huokoisuutta tehokkaasti, jotta kaupunkien ilmanvaihto jalankulkijoiden tasolla paranisi ilman, että maankäytön tehokkuus heikkenee.

**Tulos**

Rakennuksen huokoisuus kaupunkien ilmanvaihdon parantamiseksi tiheästi asutuissa kaupungeissa e Laskennallinen parametrinen tutkimus

**Esimerkki 1.888**

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kliinisesti septisten potilaiden nenänielusta talvisesongin aikana saatujen viruslöydösten esiintyvyyttä ja kliinistä merkitystä multipleksi-PCR:llä. Influenssaepidemian 11 viikon aikana tammi-maaliskuussa 2012 analysoitiin peräkkäisiä aikuispotilaita, joilla epäiltiin olevan septinen sairaus (n = 432), veri- ja nenänieluviljelyillä sekä multipleksi-PCR:llä hengitystievirusten löytämiseksi nenänielunäytteestä. Tuloksia verrattiin osana tavanomaista hoitoa tilattujen mikrobiologisten analyysien tuloksiin. Talvikauden aikana hengitysteiden viruspatogeenit, pääasiassa influenssa A -virus, ihmisen metapneumovirus, koronavirus ja hengitystie-synkyyti-virus, olivat kliinisesti alidiagnosoituja 70 prosentilla potilaista, jotka olivat positiivisia multipleksi-PCR-määrityksessä. Influenssaepidemian neljän ensimmäisen viikon aikana lääkärit tilasivat vain vähän influenssatestejä, mikä osoittaa, että epidemian alkamisesta tiedettiin vain vähän. Streptococcus pneumoniae- ja Haemophilus influenzae -bakteerien viljelylöydökset nenänielusta korreloivat keuhkokuumediagnoosin kanssa, ja näillä potilailla virusperäisten samanaikaisten infektioiden laboratoriomerkit olivat yleisiä, mutta lääkärit epäilivät niitä harvoin. Hengitysteiden virusinfektioiden merkitystä sepsiksen kliinisen kuvan omaavilla potilailla aliarvioidaan. Erityisestä viruslääkehoidosta saattaa olla hyötyä joissakin tapauksissa, ja se voi vähentää leviämistä sairaalassa. Virusinfektioiden diagnosointi voi vähentää tarpeetonta antibioottien käyttöä. Se voi myös olla apuväline potilaslogistiikkaa koskevissa päätöksissä, jotta alttiiden potilaiden ja henkilökunnan altistuminen voidaan minimoida.

**Tulos**

Hengitysteiden virusinfektiot ovat alidiagnosoituja potilailla, joilla epäillään sepsistä.

**Esimerkki 1.889**

Lampetra japonican maksasta rakennettiin cDNA-kirjasto. Satunnaisvalinnalla kloonien sekvensointia varten saatiin 10077 EST:ää. Tulokset osoittivat, että 8515 EST:tä koottiin 648 konsensussekvenssiksi, jotka edustivat 2210:tä ainutlaatuista transkriptiä, joista 47,06 prosenttia ennustettiin täyspitkiksi cDNA:iksi. Lisäksi 1562 EST:tä oli singletteja. Käyttämällä BLAST-menetelmää koottujen EST:ien kohdistamiseksi havaittiin, että 93,9 prosentilla (2053) transkripteistä oli samankaltaisuutta GenBank-tietokannoissa julkaistujen sekvenssien kanssa. Kootuille EST:ille tehdyt toiminnalliset merkinnät osoittivat, että immunologiaan, veren hyytymiseen ja leukaselkärankaisten aineenvaihduntaan osallistuvat geenit ilmentyivät voimakkaasti L. japonican maksassa. Lisäksi tunnistettiin 8 potentiaalista uutta geeniä. L. japonican maksan transkriptomin vertailu Fundulus heteroclitusin, Mus musculuksen, Bos Tauruksen ja Homo sapiensin maksan transkriptomiin osoitti, että kitinaasi- ja polysakkaridien aineenvaihduntaan liittyvät geenit ilmentyivät L. japonicassa muita enemmän, mikä viittaa siihen, että niillä voi olla tärkeä rooli L. japonican immuniteetissa. Lisäksi merkitsimme TargetScanin avulla mikroRNA-kohteet L. japonican maksan transkriptomin 3′ UTR:n sisällä. Tiedot osoittivat, että jotkin mikroRNA-kohteet olivat homologisia ihmisen syöpägeeneihin upotettujen kohteiden kanssa. Tulos näyttää tarjoavan hyödyllisen vihjeen ihmisen syövän hoitoon. Siksi tämä työ on tärkeä resurssi L. japonican funktionaalisen genomiikan ja proteomiikan sekä selkärankaisten evoluution tutkimisessa. Lampetra japonica, maksa, ilmaistu sekvenssitunniste (EST), transkriptomivertailu.

**Tulos**

Lampetra japonica -lajin maksan EST-analyysit ja vertailu transkriptomiin leukaselkärankaisten kanssa.

**Esimerkki 1.890**

Tämä kommentti on valikoiva katsaus tehohoidon kannalta merkitykselliseen kehitykseen. Valittuja aiheita ovat muun muassa hoitopaikkadiagnostiikan, glukoosinvalvonnan, uudenlaisen mikrobiologisen diagnostiikan ja infektioiden torjuntatoimenpiteiden sekä tietotekniikan kehitys, jolla on vaikutusta tehohoitoon. Jälkimmäinen käsittää varhaisen esimerkin keinotekoisesti älykkäästä kliinisen päätöksenteon tukimekanismista, terveydenhuollon kansallisen tietotekniikkaohjelman (UK NPfIT) käyttöönoton ja sen vaikutukset sekä monimutkaisten tietojärjestelmien emergentistä käyttäytymisestä johtuvat eksoottiset uhat potilasturvallisuudelle. Asiasanat glukoosi, terveysteknologian arviointi, tietotekniikka, tehohoito, hoitopiste Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) http://www.fda.gov/ Yhdistyneen kuningaskunnan lääkkeiden ja terveydenhuollon tuotteiden sääntelyvirasto (MHRA).

**Tulos**

Kanadan terveysteknologian arvioinnin koordinointitoimisto (CCOHTA).

**Esimerkki 1.891**

Respiratory syncytial virus (RSV) aiheuttaa vakavan akuutin alempien hengitysteiden sairauden. Retinohappoindusoituva geeni I (RIG-I) toimii synnynnäisenä immuunijärjestelmän sensorina ja käynnistää viruksen vastaisen vasteen tunnistettaessa virusinfektioita, mukaan lukien RSV. Koska TRIM25-proteiinin (tripartite motif conctaining protein 25) välittämä K63-polyubikitinaatio on ratkaisevan tärkeää RIG-I:n aktivoitumiselle, useat virukset kohdistavat RIG-I:n alkuperäisen aktivoitumisen ubikitinaation kautta. RSV NS1:n ja NS2:n on osoitettu häiritsevän RIG-I-välitteistä antiviraalista signalointia. Tässä tutkimuksessa selvitimme mahdollisuutta, että NS1 tukahduttaa RIG-I-välitteistä antiviraalista signalointia kohdistamalla TRIM25:een. Ektooppisesti ekspressoidun RIG-I-2Cards-domeenin ubikitinaatio väheni RSV-infektion vaikutuksesta, mikä osoittaa, että RSV:llä on kyky estää TRIM25:n välittämää RIG-I:n ubikitinaatiota. Vastaavasti NS1:n ektooppinen ilmentyminen esti riittävästi TRIM25:n välittämää RIG-I:n ubikitinaatiota. Lisäksi NS1:n ja TRIM25:n välinen vuorovaikutus havaittiin yhteisimmunoprecipitaatiomäärityksellä. Biokemialliset lisämääritykset osoittivat, että TRIM25:n SPRY-domeeni, joka vastaa vuorovaikutuksesta RIG-I:n kanssa, oli riittävässä määrin vuorovaikutuksessa NS1:n kanssa. RIG-I:n ubikitinaation tukahduttaminen NS1:llä johti RIG-I:n ja sen jatkomolekyylin, MAVS:n, välisen vuorovaikutuksen vähenemiseen. NS1:n tukahduttava vaikutus RIG-I-signalointiin voitiin kumota TRIM25:n yliekspressiolla. Tämä tutkimus viittaa siihen, että RSV NS1 on vuorovaikutuksessa TRIM25:n kanssa ja häiritsee RIG-I:n ubikitinaatiota tukahduttaakseen tyypin I interferonin signalointia.

**Tulos**

Ihmisen hengitystieoireyhtymävirus NS 1 kohdistaa TRIM25:n tukahduttamaan RIG-I-ubikvitinaatiota ja sitä seuraavaa RIG-I-välitteistä antiviraalista signalointia.

**Esimerkki 1.892**

Krimin-Kongon verenvuotokuumeen virus (CCHFV) on laajalle levinnyt verenvuotokuumeen virus, joka aiheuttaa verenvuototauteja Afrikassa, Etelä- ja Itä-Euroopassa, Lähi-idässä, Intiassa ja Aasiassa. CCHFV:n viimeaikainen ilmaantuminen Espanjaan osoittaa, että tämän viruksen maantieteellinen levinneisyysalue laajenee, ja sen punkkivektorin esiintyminen useissa maissa, joissa ei ole raportoitu tautia, viittaa siihen, että CCHFV leviää edelleen. CCHFV:n tutkimusta on aiemmin rajoittanut sopivien eläinmallien ja työkalujen puute viruksen patogeneesin tutkimiseksi. Viime vuosina CCHFV:n tutkimusvälineistö on kuitenkin laajentunut, kun on kehitetty pieneläin- ja kädellisiä CCHFV-malleja sekä käänteisgeneettinen järjestelmä, jonka avulla voidaan tutkia taudin virusperäisiä tekijöitä. Näitä välineitä on hyödynnetty sen ymmärtämiseksi, miten CCHFV vastustaa isännän rajoitustekijöitä, ja sellaisten uusien rokotekandidaattien kehittämiseksi, jotka voivat auttaa rajoittamaan CCHFV:n ihmisille aiheuttamaa huomattavaa sairastuvuutta ja kuolleisuutta.

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet Krimin-Kongon verenvuotokuumeen viruksen ymmärtämisessä [versio 1; referees: 4 hyväksytty].

**Esimerkki 1.893**

Tässä kuvataan uusi endonukleaasi IV:ään (Endo IV) perustuva määritys, jossa käytetään substraattia, joka jäljittelee kaksoisjuosteisessa DNA:ssa normaalisti esiintyviä abasisia vaurioita. Kolmiosainen substraatti on ominaista yksijuosteiselle DNA-kohteelle, oligonukleotidikoettimelle, joka on erotettu apuoligonukleotidista yhden emäksen välein. Oligonukleotidikoetin sisältää 5 0 -päässä ei-fluoresoivan sammuttajan ja 3 0 -päähän erityisen jäykän linkkerin avulla kiinnitetyn fluoroforin. Oligonukleotidikoettimen fluoresenssi sammuu tehokkaasti pääteväriaineen ja vaimentimen vuorovaikutuksesta, kun se ei ole hybridisoitunut. Kun oligonukleotidikoetin ja apulaiskoetin hybridisoituvat komplementaariseen kohteeseensa, jäykän linkkerin ja koettimen 3 0-pään välinen fosfodiesterisidos pilkkoutuu tehokkaasti, jolloin syntyy fluoresoiva signaali. Tässä tutkimuksessa demonstroidaan Endo IV -määrityksen käyttöä PCR:n jälkeisen monistumisen havaitsemisjärjestelmänä. Suurta herkkyyttä ja spesifisyyttä havainnollistetaan käyttämällä yhden nukleotidin polymorfismin havaitsemista.

**Tulos**

Uusi endonukleaasi IV:n post-PCR-genotyypin määritysjärjestelmä

**Esimerkki 1.894**

Ihmisen neutrofiilien atsurofiiliset rakeet sisältävät neljää a-defensiiniä, joita kutsutaan ihmisen neutrofiilipeptideiksi (HNP 1-4). HNP:t ovat tridisulfidisidoksisia antimikrobisia peptidejä, jotka osallistuvat neutrofiilien fagosytoimien organismien solunsisäiseen tappamiseen. Peptidejä tuotetaan inaktiivisina esiasteina (proHNP:t), jotka toistaiseksi tuntemattomat konvertaasit jalostavat aktiivisiksi mikrobisidiksi. ProHNP1:tä ekspressoitiin E. coli -bakteerissa ja affiniteettipuhdistettu propeptidi eristettiin kahtena lajina, joista toinen sisälsi kypsää HHNP1-sekvenssiä, jossa oli natiivit disulfidisidokset ("taittunut proHNP1"), ja toinen sisälsi muita kuin natiivisia disulfidisidoksia sisältäviä proHNP1-konformeja ("vääränlaisesti taittunut proHNP1"). Natiivinen HHNP1, joka vapautui CNBr-käsittelyllä taitetusta proHNP1:stä, oli mikrobisidinen Staphylococcus aureusta vastaan, mutta väärin taitetusta proHNP1:stä johdettu peptidi oli inaktiivinen. Oletimme, että neutrofiilielastaasi (NE), proteinaasi 3 (PR3) tai katepsiini G (CG), seriiniproteaasit, jotka sijaitsevat yhdessä HHNP:n kanssa atsurofiilirakeissa, ovat proHNP1:n aktivoivia konvertaaseja. NE ja PR3 konvertoivat taitetun proHNP1:n kypsäksi HNP1:ksi, mutta CG tuotti HNP1-variantin, jossa oli N-terminaalinen dipeptidipidennys. NE ja PR3 pilkkovat taitetun proHNP1:n tuottaakseen peptidin, jota ei voida erottaa neutrofiileistä puhdistetusta natiivista HNP1:stä, ja in vitro johdettujen ja luonnollisten HNP1-peptidien mikrobisidiset aktiivisuudet olivat vastaavat. Sitä vastoin vääristyneet proHNP1-konformerit hajosivat laajasti samoissa olosuhteissa. NE:llä ja PR3:lla on siis proHNP1-konvertaasiaktiivisuus, joka edellyttää natiivin HNP1-disulfidimotiivin läsnäoloa, jotta esiaste voidaan aktivoida erittäin luotettavasti in vitro. Sitaatti: Tongaonkar P, Golji AE, Tran P, Ouellette AJ, Selsted ME (2012) High Fidelity Processing and Activation of the Human a-Defensin HNP1 Precursor by Neutrophil Elastase and Proteinase 3. PLoS ONE 7(3): e32469.

**Tulos**

Neutrofiilielastaasin ja proteinaasi 3:n suorittama ihmisen a-defensiinin HNP1-prekursorin erittäin uskollinen prosessointi ja aktivointi.

**Esimerkki 1.895**

Esittelemme tässä laskennallisen mallin, jolla ennustetaan kumulatiivisia Covid-19-keuhkokuumetapauksia maan sisällä. Mallin ainoa eksplisiittinen parametri on väestötiheys. Implisiittinen parametri on ympäristön lämpötilan liukuva keskiarvo, joka on tällä hetkellä integroitu kineettisiin vakioihin. Muut tarkemmat yksityiskohdat, jotka liittyvät SARS-CoV-2-patogeenin leviämismekanismiin tietyllä alueella, ilmenevät epäsuorasti eksponenttiparametreissa, jotka on johdettu Covid-19-viruksen esiintymistä koskevien julkaistujen tietojen epälineaarisesta sovittamisesta. Mallin suorituskykyä demonstroidaan muutamissa valituissa maissa ja Diamond Princess -risteilyaluksen taudinpurkauksessa. Mallia voidaan käyttää poliittisten päättäjien apuvälineenä, kun he tekevät päätöksiä tarvittavista eristämistoimenpiteistä ja karanteenijärjestelmästä.

**Tulos**

Autokatalyyttinen malli Covid-19:n etenemisestä maassa.

**Esimerkki 1.896**

Please cite this article as: Sedeik M.E., Effect of essential oils on the immune response to some viral vaccines in broiler chickens, with special reference to Newcastle disease virus, Poultry Science (2020), doi: https://doi.(Mohamed E. Abd El-Hack). 21 (1952±28,82) ei parantanut merkitsevästi (p>0,05) kasvusuoritusta verrattuna 41 käsittelemättömiin lintuihin (NC ja VC) (1970±19,56 ja 1904±38,66). Eteeriset öljyt 42 vaikuttivat vNDv:hen in vivo (kanoilla) ennaltaehkäisevästi (PRV) sekä jonkin verran terapeuttisesti (TTT) vähentämällä seerumin malondialdidi (MDA) -pitoisuuden lisäksi viruksen leviämistitteriä (loNC 0 ), kuolleisuutta sekä kliinisten oireiden ja kuolemanjälkeisten leesioiden vakavuutta. Muiden virusten osalta EO:iden 46 seos ei parantanut immuunivastetta AI- ja IB-rokotteille, mutta ikä (2108±341,05). Tutkittu EO-öljyseos osoitti immuunivastetta 49 stimuloivaa vaikutusta ND- ja IBD-rokotteisiin, ja sillä oli viruksen vastainen vaikutus ND-virusta vastaan erityisesti, jos se annettiin ennen haastetta, mutta sillä ei kuitenkaan ollut kasvua edistävää vaikutusta. 51 52

**Tulos**

Journal Pre-proof Eteeristen öljyjen vaikutus immuunivasteeseen eräille virusrokotteille broilereissa, erityisesti Newcastlen tautiviruksen osalta Eteeristen öljyjen vaikutus immuunivasteeseen eräille virusrokotteille broilereissa, erityisesti Newcastlen tautiviruksen osalta 4

**Esimerkki 1.897**

Kaksikymmentäseitsemän PEDV-positiivista kenttänäytettä kerättiin Fujianin maakunnan eri tiloilta vuosina 2010-2012. Niiden heterogeenisuutta tutkittiin ORF3-geenin analyysillä, koska se voi toimia virulenssin edustajana. Tulosten mukaan kuudella Fujianin kannalla ryhmässä 1 oli erilainen genotyyppi, jossa oli ainutlaatuisia pistemutaatioita, joita voitaisiin käyttää PEDV-ryhmien erottamisessa ja jotka toivat mukanaan mahdollista antigeenistä vaihtelua. Ryhmän 2 P55:llä ja viidellä vertailukannalla oli pitkä deleetio, joka osoitti toisenlaista genotyyppiä ja joka saattoi olla osallisena virulenssin vaihtelussa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että kerätyt Fujian-kannat olivat hyvin kaukana rokotteen kehittämiskannasta CV777, mikä saattoi olla syynä siihen, että rokote ei ollut tehokas taudin torjunnassa. Tulokset voivat auttaa harkitsemaan uudelleen PEDV-rokotteen hallinnan strategiaa ja ehkäisemään tehokkaammin PEDV:n aiheuttaman ripulin puhkeamista.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen ORF3-geenin sekvenssiheterogeenisuus Fujianin kenttänäytteissä.

**Esimerkki 1.898**

Enterovirus (EV) 71 -infektion tiedetään aiheuttavan suu- ja sorkkataudin (HFMD), ja vakavissa tapauksissa se aiheuttaa neurologisia häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Kaakkois-Aasiassa vuonna 1997 puhjennut EV71-epidemia sairastutti yli 120 000 ihmistä ja aiheutti neurologisia häiriöitä muutamille henkilöille. EV71-infektion torjunta kansanterveydellisin toimin on edelleen vähäistä, ja hoidot ovat vain oireenmukaisia. Viime aikoina on raportoitu, että ihmisen haalistumisreseptorin B-luokan jäsen 2 (SCARB2) on EV71:n solureseptori. Ekspressoimme ihmisen SCARB2-geeniä NIH3T3-soluissa (3T3-SCARB2) tutkiaksemme EV71:n pääsyn ja infektion mekanismeja. Osoitimme, että ihmisen SCARB2 toimii solureseptorina EV71:n sisäänpääsyssä. SCARB2:n ilmentymisen katkaiseminen siRNA:iden avulla voi häiritä EV71-infektiota ja sen jälkeen estää viruskapsidiproteiinien ilmentymistä RD- ja 3T3-SCARB2-soluissa, mutta ei Vero-soluissa. Klatriinille tai dynamiinille spesifiset siRNA:t tai klatriinivälitteisen endosytoosin kemiallinen estäjä pystyivät kaikki häiritsemään EV71:n pääsyä 3T3-SCARB2-soluihin. Toisaalta kaveoliinille spesifisellä siRNA:lla tai kaveoliinivälitteisen endosytoosin inhibiittoreilla ei ollut vaikutusta, mikä vahvistaa, että EV71-infektioon osallistui ainoastaan klatriinivälitteinen reitti. EV71:n endosytoosin todettiin olevan pH-riippuvainen, mikä edellyttää endosomaalista happamoitumista ja edellyttää myös ehjää kalvon kolesterolia. Yhteenvetona voidaan todeta, että EV71:n kulkeutuminen tapahtuu SCARB2:n kautta kiinnittymisreseptorina, ja sen soluihin pääsy tapahtuu klatriinivälitteisen ja pH-riippuvaisen endosyyttisen reitin kautta. Tämä tutkimus EV71-infektion reseptori- ja endosyyttisistä mekanismeista on hyödyllinen tehokkaiden lääkkeiden ja ennaltaehkäisevän hoidon kehittämiseksi enterovirusta vastaan.

**Tulos**

Ihmisen SCARB2-välitteinen EV71:n pääsy ja endosytoosi

**Esimerkki 1.899**

Isännän suojautuminen useilta solunsisäisiltä patogeeneiltä edellyttää CD8+ T-soluvasteiden induktiota. CD8+ T-solut ovat voimakkaita efektorisoluja, jotka voivat tuottaa suuria määriä tulehdusta edistäviä sytokiineja ja tappaa tehokkaasti infektoituneita kohdesoluja. CD8 + T-solujen suojaava rooli Leishmania-infektioiden aikana on kuitenkin edelleen kiistanalainen ja riippuu suurelta osin infektiomallista. Tässä katsauksessa käsitellään CD8+T-solujen roolia erityyppisten Leishmania-infektioiden aikana, rokotusten jälkeen ja mahdollisina immunoterapeuttisina kohteina.

**Tulos**

CD8+ T-solut Leishmania-infektioissa: ystäviä vai vihollisia?

**Esimerkki 1.900**

Todelliseen sisäkontaktiverkostoon voivat vaikuttaa monet tekijät, kuten ikä, sukupuoli, ammatti, henkilökohtaiset tottumukset, sosiaalinen asema ja maantieteellinen sijainti, ja monet näistä tekijöistä voivat korreloida keskenään. Näin ollen on mahdotonta kuvata matemaattisesti tarkasti ja täydellisesti todellista sosiaalista kontaktiverkostoa. Luodaksemme edustavan synteettisen kontaktiverkoston ja simuloidaksemme mahdollisen tartuntatautiepidemian puhkeamista verkoston perusteella, teemme muutamia yksinkertaistuksia. Jaoimme väestön ja sisäympäristöt edustaviin ryhmiin ja oletimme, että samaan ryhmään kuuluvilla yksilöillä on samanlaiset käyttäytymismallit ja että kaikilla samaan ryhmään kuuluvilla sisäympäristöillä on samanlaiset ominaisuudet, kuten asukkaiden määrä, asukastiheys ja ilmanvaihtonopeus. Kunkin ryhmän sisäisiä vaihteluita voidaan simuloida olettamalla eri parametrien mahdolliset jakaumat. Käyntiaika Paikalle saapuvien ja sieltä poistuvien yksilöiden monimutkaisia malleja ei oteta huomioon. Yksinkertaistimme skenaariota jakamalla kunkin sisäympäristön eri alavierailupaikkoihin, jotka edustavat eri pituisia vierailuaikoja kussakin sisäympäristössä. Näin ollen useat paikat voivat edustaa samaa sisäympäristöä eri aikaan. Tämän vuoksi tämä lähestymistapa erottaa toisistaan henkilöt, jotka vierailevat samassa sisäympäristössä eri aikoina. Oletimme myös, että henkilöt, jotka päättävät vierailla paikassa (sisäympäristössä tietyn ajan), tulevat samaan aikaan ja lähtevät samaan aikaan. Näin ollen kaikkien mahdollisten kävijöiden vierailuaika tietyssä paikassa on sama. Oletimme, että kaikilla väestöryhmän yksilöillä on sama käyntiaikataulu arkipäivisin. Normaalin arkipäivän aikana yksilö voi käydä useissa eri paikkaryhmiin kuuluvissa paikoissa kiinteässä järjestyksessä. Simuloidaksemme yksilön päivittäisten valintojen vaihtelua oletimme, että yksilöllä on jokaisessa aikataulun vaiheessa kokoelma suosikkipaikkoja. Tässä mallissa ei oteta huomioon satunnaisia yhteyksiä.

**Tulos**

Lisätiedot: Rakennuksen ilmanvaihto tehokkaana tautien torjuntastrategiana tiheässä sisäilman kontaktiverkostossa ideaalikaupungissa.

**Esimerkki 1.901**

Taustaa Aiemmat tutkimukset vuoden 2019 uuden koronavirustartunnan (COVID-19) aiheuttamasta keuhkokuumeen puhkeamisesta perustuivat väestöstä saatuihin tietoihin. Näyttöä kohdunsisäisestä vertikaalisesta tartunnasta arvioitiin testaamalla SARS-CoV-2:n esiintyminen lapsivedessä, napanuoraveressä ja vastasyntyneiden kurkkupyyhkäisynäytteissä. Potilailta kerättiin ja testattiin myös äidinmaitonäytteitä ensimmäisen imetyksen jälkeen. , kurkkukipua (kahdella) ja huonovointisuutta (kahdella) havaittiin myös. Sikiövaivoja seurattiin kahdessa tapauksessa. Viidellä potilaalla yhdeksästä oli lymfopenia (<1-0 × 10⁹ solua/l). Kolmella potilaalla aminotransferaasipitoisuudet olivat suurentuneet. Kukaan potilaista ei kehittänyt vakavaa COVID-19-keuhkokuumetta tai kuollut 4. helmikuuta 2020 mennessä. Elävänä syntyneitä lapsia kirjattiin yhdeksän. Vastasyntyneillä ei havaittu vastasyntyneiden asfyksiaa. Kaikkien yhdeksän elävänä syntyneen lapsen 1 minuutin Apgar-pisteet olivat 8-9 ja 5 minuutin Apgar-pisteet 9-10. Kuuden potilaan lapsivesi-, napanuoraveri-, vastasyntyneen nielunäytteistä ja äidinmaitonäytteistä tutkittiin SARS-CoV-2:n varalta, ja kaikki näytteet olivat negatiivisia viruksen suhteen. Tulkinta COVID-19-keuhkokuumeen kliiniset ominaisuudet raskaana olevilla naisilla olivat samanlaiset kuin ne, jotka raportoitiin COVID-19-keuhkokuumeeseen sairastuneista ei-raskaana olevista aikuisista potilaista. Tästä pienestä tapausten ryhmästä saadut tulokset viittaavat siihen, että tällä hetkellä ei ole näyttöä vertikaalisen tartunnan aiheuttamasta kohdunsisäisestä infektiosta naisilla, jotka saavat COVID-19-keuhkokuumeen raskauden loppuvaiheessa.

**Tulos**

COVID-19-infektion kliiniset ominaisuudet ja kohdunsisäinen vertikaalinen siirtymismahdollisuus yhdeksällä raskaana olevalla naisella: sairauskertomusten takautuva tarkastelu.

**Esimerkki 1.902**

Taustaa: Infektioiden torjuntakäytäntöjen noudattamista seurataan yleisesti mittaamalla käsihygienian noudattamista. Tämän lähestymistavan rajoitukset tunnistettiin yhdessä akuutissa terveydenhuollon organisaatiossa, mikä johti infektioiden torjunnan jatkuvan laadunparannustyökalun kehittämiseen. Menetelmät: Pronovost-sykliä, esteet ja lieventäminen -työkalua ja Hexagon-kehystä käytettiin nykyisen seurantajärjestelmän tarkistamiseen ja laadunparannustietojen keruuvälineen kehittämiseen, jossa otettiin huomioon hoidon antamisen konteksti. Tulokset: Esteet ja parannusmahdollisuudet, mukaan lukien epäselvyys, odotusten johdonmukaisuus ja toteutettavuus, ympäristö, tietämys ja koulutus, yhdistettiin seurantatyökalussa, jota kokeiltiin ja muutettiin palautteen perusteella. Paikallisten mukautusten avulla henkilökunta pystyi priorisoimaan ja seuraamaan oman työpaikkansa kannalta tärkeitä asioita. Työkalu korvasi aiemman järjestelmän, ja tarkastajat arvioivat sitä myönteisesti. Haasteita olivat muun muassa sen varmistaminen, että henkilöstöllä oli aikaa kouluttaa työkalun käyttöä, tarkastuksen keräämiseen tarvittava aika ja matalien pistemäärien raportointi, joka oli ristiriidassa tavoitepohjaisen suoritusjärjestelmän kanssa. Päätelmät: Pelkästään käsihygienian noudattamisen valvonnassa ei oteta huomioon muita tärkeitä infektioiden torjunnan noudattamiseen liittyviä näkökohtia. Kehitettiin jatkuvan laadunparannuksen työkalu, joka heijastaa organisaation erityistarpeita ja joka voidaan siirtää tai mukauttaa muihin organisaatioihin.

**Tulos**

Käsihygienian seurantaa pidemmälle infektioiden ehkäisyn tehokkuuden mittarina: Räätälöidyn infektioiden torjunnan jatkuvan laadunparannustyökalun kehittäminen.

**Esimerkki 1.903**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, voimistaako sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) aiheuttama infektio hengitystieoireita bakteerien lipopolysakkaridien (LPS) vaikutuksesta. Viiden viikon ikäiset tavanomaiset siat rokotettiin intratrakeaalisesti PRRSV:n Lelystad-kannalla ja saivat 5 päivää myöhemmin yhden tai kaksi intratrakeaalista LPS-annosta. Mukaan otettiin tarvittavat kontrollit. LPS:n antamisen jälkeen sikoja seurattiin intensiivisesti kliinisten oireiden varalta. Lisäksi osa sioista lopetettiin toisen LPS:n annon jälkeen keuhkoalveolisolujen analysointia ja keuhkojen virologisia tutkimuksia varten. Bronkoalveolaarisen huuhtelun (BAL) solut laskettiin ja eroteltiin. Keuhkosuspensiot ja BAL-nesteet titrattiin PRRSV:n varalta. Sikojen altistuminen PRRSV:lle johti ainoastaan kuumeeseen 1-5 päivän ajan ja lieviin hengitystieoireisiin. Sikojen altistaminen LPS:lle aiheutti vain yleisiä oireita, joille oli ominaista kuume ja masennus, mutta hengitystieoireet olivat vähäisiä tai puuttuivat kokonaan. PRRSV-LPS:lle altistuneille sioille kehittyi sitä vastoin LPS-altistuksesta vakavia hengitystieoireita, joille oli ominaista takypnea, vatsahengitys ja hengenahdistus. Hengitystieoireiden lisäksi näillä sioilla esiintyi myös voimakkaampia yleisoireita, kuten kuumetta ja masennusta. Keuhkojen neutrofiilinen infiltraatio oli samanlainen infektoitumattomilla ja PRRSV-tartunnan saaneilla sioilla LPS-altistuksen jälkeen. PRRSV-määrät olivat samanlaisia pelkästään PRRSV:llä infektoituneiden sikojen ja PRRSV-LPS:lle altistuneiden sikojen keuhkoissa ja BAL-nesteissä. Nämä tiedot osoittavat, että PRRSV:n ja LPS:n välillä on selvä synergismi hengitystieoireiden indusoimisessa tavanomaisissa sioissa. Eläinlääketieteellinen mikrobiologia 88 (2002) 1-12 : S 0 3 7 8 -1 1 3 5 ( 0 2 ) 0 0 1 0 0 4 -9 synergismiä havaittiin 87 prosentissa sioista. Sitä voidaan siis pitää toistettavana, ja sitä voidaan käyttää ennaltaehkäisevien ja terapeuttisten toimenpiteiden tehokkuuden testaamiseen. #

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirusinfektio altistaa siat hengitystieoireille bakteerien lipopolysakkaridille altistumisen yhteydessä.

**Esimerkki 1.904**

Bagaza-virus on hyttysten levittämä flavivirus, joka eristettiin ensimmäisen kerran vuonna 1966 Keski-Afrikan tasavallassa. Se on tällä hetkellä tunnistettu Länsi- ja Keski-Afrikassa kentältä kerätyistä hyttyspopulaatioista. Sen ilmaantuminen luonnonvaraisiin lintuihin Euroopassa ja serologiset todisteet aivotulehduspotilailla Intiassa herättävät kysymyksiä sen geneettisestä evoluutiosta ja Afrikassa kiertävien isolaattien monimuotoisuudesta. Ymmärtääksemme paremmin Bagaza-viruksen geneettistä monimuotoisuutta ja evoluutiota kuvaamme 11 länsiafrikkalaisen, vuosina 1988-2014 kerätyn isolaatin täydellisen genomin luonnehdinnan. Arvioidaan parametreja, kuten geneettisiä etäisyyksiä, N-glykosylaatiomalleja, rekombinaatiotapahtumia, valikoivia paineita ja sen koodonisopeutumista ihmisen geeneihin. Tutkimuksessamme on huomionarvoista N-glykosylaation ja rekombinaation havaitseminen Bagaza-viruksessa, ja se tarjoaa tietoa sen intialaisesta alkuperästä 1300-luvulta. Mielenkiintoista on, että Bagaza-viruksen kodonien sopeutuminen ihmisen kodinhoitogeeneihin on myös todettu suuremmaksi kuin muilla ihmisinfektioissa tunnetuilla flaviviruksilla. Länsi-Afrikan Bagaza-viruksen genomin geneettisillä variaatioilla voi olla tärkeä rooli monimuotoisuuden syntymisessä, ja ne voivat edistää Bagaza-viruksen sopeutumista muihin selkärankaisiin ja muodostua merkittäväksi uhkaksi ihmisten terveydelle. 2 of 26 meningoenkefaliittivirus (ITV), joka on siipikarjaa (kalkkunoita) vaivaava patogeeni ja joka on lähellä Länsi-Niilin virusta (WNV) useilla genomialueilla [3, 11] . Vaikka erilaiset tutkimukset ovat edistäneet suuresti ymmärrystämme BAGV:n leviämistavoista [8, 12] ja BAGV-infektion patogeneesistä [13] , vain yhdessä tutkimuksessa on käsitelty BAGV:n geneettistä monimuotoisuutta, ja siinä raportoitiin, että Keski-Afrikan tasavallan, Intian ja Espanjan BAGV-isolaattien välillä on korkea homologia > 90 % [9] . Länsi-Afrikasta ei ole tietoja BAGV:n geneettisestä monimuotoisuudesta. Täyttääkseen tämän puutteen ja saadaksemme paremman käsityksen BAGV:n molekyylievoluutiosta, luonnehdimme 11 BAGV-isolaatin koko genomin, jotka oli kerätty Senegalista ja Norsunluurannikolta vuosina 1988-2014. Arvioimme ensinnäkin geneettisiä etäisyyksiä, fylogeneettisesti informatiivisia kohtia, joita löytyy useammasta kuin yhdestä sekvenssistä ja jotka vaikuttavat haarajärjestykseen, N-glykosylaatiomalleja, rekombinaatiotapahtumia, Länsi-Afrikan BAGV-sekvensseihin kohdistuvia valikoivia paineita ja niiden evolutiivisia fylogeneettisiä suhteita aiemmin saatavilla olleisiin BAGV-genomeihin. Toiseksi, jotta voitaisiin arvioida todisteita tulevasta BAGV:n koodonien sopeutumisesta ihmisen kodinhoitogeeneihin, käytettiin bioinformatiikan lähestymistapaa koodonien sopeutumisvirheiden analysoimiseksi.

**Tulos**

Bagaza-viruksen länsiafrikkalaisten isolaattien koko genomin karakterisointi ja geneettinen evoluutio

**Esimerkki 1.905**

Virus- ja bakteeri-infektioiden sekoituksia kuvataan laajalti yhteisperäisessä keuhkokuumeessa, mutta samanaikaisen infektion kliinisiä vaikutuksia siihen liittyvään immunopatologiaan on tutkittu vain vähän. Tässä tutkimuksessa tutkittiin mikroRNA:n, mRNA:n ja sytokiinien/kemokiinien erityksen profilointia ihmisen monosyyttiperäisissä makrofageissa, jotka infektoitiin in vitro influenssavirus A/H1N1:llä ja/tai Streptococcus pneumoniaella. Havaitsimme, että in vitro -yhteisinfektio lisäsi synergisesti interferoni-γ:n indusoimaa proteiini-10:n (CXCL10, IP-10) ilmentymistä verrattuna yksinään infektoituihin soluihin. Osoitimme, että endogeeninen miRNA-200a-3p, jonka ilmentyminen indusoitui synergistisesti samanaikaisen infektion jälkeen, säätelee epäsuorasti CXCL10-ilmentymistä kohdistamalla sytokiinisignaalien suppressori-6:een (SOCS-6), joka on tunnettu JAK-STAT-signalointireitin säätelijä. Lisäksi myöhemmässä kliinisessä pilottitutkimuksessa arvioitiin immunomodulaattoreiden tasoja näytteissä, jotka otettiin 74:stä lapsesta (≤5-vuotias), jotka olivat sairaalahoidossa virusperäisen ja/tai bakteeriperäisen yhteisperäisen keuhkokuumeen vuoksi. Kliinisesti 74 keuhkokuumetapauksen joukossa potilailla, joilla oli tunnistettu sekamuotoinen toteaminen, oli merkittävästi korkeammat (3,6-kertaiset) seerumin IP-10-tasot kuin potilailla, joilla oli vain yksi toteaminen (P = 0,03), ja niihin liittyi merkittävästi vaikea keuhkokuume (P < 0,01). Tämä tutkimus osoittaa, että virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektio moduloi JAK-STAT-signalointireittiä ja johtaa pahentuneeseen IP-10-ekspressioon, jolla voi olla merkittävä rooli keuhkokuumeen patogeneesissä. Yhteisöperäinen keuhkokuume (CAP) on yleinen keuhkojen tulehdussairaus, joka on edelleen tärkein lasten kuolleisuuden syy matalan ja keskitulotason maissa 1 . Streptococcus pneumoniae (SP) on keuhkokuumeen pääasiallinen aiheuttaja; samanaikaista virusinfektiota esiintyy kuitenkin jopa 66 prosentissa CAP-tapauksista 2,3 . Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että sekainfektiot ovat yhteydessä tulehdussairauden vakavampaan vakavuuteen 4,5 - erityisesti sekundaarisessa pneumokokki-infektiossa influenssaviruksen (IAV) aiheuttaman infektion jälkeen 6-8 - ja sekainfektio on merkittävä riskitekijä lasten tehohoitosairaalahoitoon joutumiselle 9 . Virus- ja bakteeri-infektioiden sekainfektion patogeneesin taustalla olevat mekanismit tunnetaan kuitenkin edelleen huonosti. Infektion aikana indusoituvien veren immunomodulaattoreiden arviointi voi auttaa kliinisessä diagnoosissa ja vaikean CAP:n hoidossa. Interferoni (IFN)-γ -indusoitu proteiini 10 (IP-10/CXCL10) näyttää osaltaan vaikuttavan siihen, että

**Tulos**

Virus- ja bakteeriyhteisinfektio vakavassa keuhkokuumeessa laukaisee synnynnäisen immuunivasteen ja lisää erityisesti IP-10:tä: translaatiotutkimus AVOIMET AVOIMET

**Esimerkki 1.906**

Muutama vuosikymmen on kulunut siitä, kun tehohoitoyksikön (ICU) vuoteet ovat olleet käytettävissä kriittisesti sairaille syöpäpotilaille. Vaikka ensimmäiset raportit osoittivat synkkiä ennusteita, viimeaikaiset tiedot viittaavat siihen, että yhä useammat potilaat, joilla on kiinteitä ja hematologisia pahanlaatuisia kasvaimia, hyötyvät tehohoidon tuesta, ja kuolleisuus on vähentynyt dramaattisesti. Pahanlaatuisten tautien hoidon ja elinten toimintahäiriöiden tukemisen edistyminen on parantanut potilaiden eloonjäämisikää, kun potilaalla on ollut itse pahanlaatuisesta taudista johtuvia hengenvaarallisia komplikaatioita sekä onkologisiin hoitoihin liittyviä infektio- ja toksisia haittavaikutuksia. Tässä katsauksessa arvioidaan ennusteellisia tekijöitä ja keskustellaan syöpää sairastavien kriittisesti sairaiden potilaiden hoitoon liittyvistä yleisistä näkökulmista. Tiettyjen tekijöiden ennusteellinen merkitys on muuttunut ajan myötä. Esimerkiksi neutropenialla tai autologisella luuydinsiirrolla (BMT) on vähemmän haitallisia ennustetekijöitä kuin kaksi vuosikymmentä sitten. Koska hematologit ja onkologit valitsevat potilaat teho-osastolle pahanlaatuisen sairauden ominaisuuksien perusteella, taustalla oleva pahanlaatuinen sairaus vaikuttaa harvoin lyhytaikaiseen selviytymiseen teho-osastolle pääsyn jälkeen. Koska viimeaikaiset tiedot eivät selvästi tue tehohoidon tukemisesta saatavaa hyötyä valikoimattomille, kriittisesti sairaille allogeenisen BMT:n vastaanottajille, tarvitaan lisää tulostutkimusta tässä alaryhmässä. Koska syöpää sairastavien kriittisesti sairaiden potilaiden eloonjäämisajan on raportoitu yleisesti ottaen lisääntyneen, esitämme helppokäyttöiset ja näyttöön perustuvat teho-osastolle pääsyn luokittelukriteerit, joiden avulla voidaan välttää elintoimintojen tukemisen epääminen syöpää sairastavilta potilailta, jotka voivat hyötyä siitä. Lopuksi ehdotamme tutkimusohjelmaa, jonka avulla voidaan käsitellä avoimia kysymyksiä.

**Tulos**

Syöpäpotilaan tehohoito: viimeaikaiset saavutukset ja jäljellä olevat haasteet

**Esimerkki 1.907**

Virukset kehittyvät erittäin nopeasti, joten luotettavat menetelmät virusten isäntien ennustamiseksi ovat välttämättömiä sekä bioturvallisuuden että bioturvallisuuden turvaamiseksi. Uusia ihmistä infektoivia viruksia on vaikea havaita tavanomaisilla bioinformatiikan työnkuluilla. Tässä tutkimuksessa ennustetaan, voiko virus tartuttaa ihmisiä suoraan seuraavan sukupolven sekvensointilukemien perusteella. Osoitamme, että syväneuraaliset arkkitehtuurit päihittävät merkittävästi sekä matalan koneoppimisen että tavanomaiset homologiaan perustuvat algoritmit, puolittamalla virhemäärät ja yleistämällä taksonomisiin yksiköihin, jotka ovat kaukana harjoittelun aikana esitetyistä yksiköistä. Ehdotamme uutta lähestymistapaa konvoluutiosuodattimen visualisointiin, jotta kunkin nukleotidin tietosisältö voidaan irrottaa sen osuudesta lopulliseen luokittelupäätökseen. Nukleotidiresoluutiokarttoja patogeenien genomien ja tarttuvan fenotyypin välisistä opituista assosiaatioista voidaan käyttää virulenssiin liittyvien geenien havaitsemiseen uusissa taudinaiheuttajissa, kuten osoitamme tässä SARS-CoV-2-koronaviruksen osalta, jota ei tunnettu ennen kuin se aiheutti COVID-19-pandemian vuonna 2020.

**Tulos**

Uusien ihmisvirusten tulkinnanvarainen havaitseminen genomin sekvensointidatasta

**Esimerkki 1.908**

Useimmissa COVID-19-pandemiaa Yhdysvalloissa koskevissa malleissa ei oteta huomioon maantieteellistä vaihtelua, eikä niiden merkitys julkiselle politiikalle ole suoraviivainen. Kehitimme matemaattisen mallin, joka kuvaa tartuntoja osavaltioittain ja jossa otetaan huomioon osavaltioiden välisten matkustajien sisään- ja ulosvirtaukset. Mallinnus paljastaa, että osavaltioiden välisen matkustamisen rajoittaminen, kun tauti on jo levinnyt laajalle, ei juurikaan vaikuta asiaan. Samaan aikaan lisääntynyt testauskapasiteetti (joka helpottaa tartunnan saaneiden varhaista tunnistamista ja nopeaa eristämistä) sekä tiukat sosiaaliset etäisyys- ja itsekaranteenisäännöt hillitsevät tehokkaasti taudinpurkausta. Mallinnus on tuottanut myös osavaltiokohtaista tietoa. Esimerkiksi New Yorkissa ja Michiganissa virukselle altistuneet henkilöt on eristettävä kahden päivän kuluessa laajan taudinpurkauksen estämiseksi, kun taas muissa osavaltioissa tämä aika voi olla 3,6 päivää. Tätä mallia voitaisiin käyttää määrittämään tarvittavat resurssit ennen kuin sosiaalista etäisyyttä koskevat osavaltioiden politiikat voidaan turvallisesti poistaa.

**Tulos**

COVID-19-epidemian leviämisen estäminen korkean testauskapasiteetin ja voimakkaan tartuntatautien leviämiseen puuttumisen avulla Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.909**

Taustaa: Naudan hengitystiesairaus (BRD) on yksi kahdesta tärkeimmästä lypsävasikoiden sairastuvuuden ja kuolleisuuden syystä. Yllättävän vähän on kenttätutkimustietoja BRD:hen liittyvien hengitystiepatogeenien esiintyvyydestä vieroitettuja lypsävasikoita edeltävissä lypsykarjoissa, erityisesti pienissä karjoissa. Tavoitteet: Tunnistaa tärkeimmät hengitystiepatogeenit, jotka on eristetty vasikoista Qu ebecissä sijaitsevissa lypsykarjakarjoissa, joissa BRD:n esiintyvyys on suuri, ja selvittää, onko näiden patogeenien esiintymisen ja keuhkokuumeen kliinisten oireiden, keuhkojen konsolidoinnin tai keskimääräisen päivittäisen saaliinmäärän välillä yhteyttä. Eläimet: Poikkileikkaustutkimus, jossa käytettiin 11 lypsykarjan 95 vieroitettua lypsyvasikkaa käsittävää otosta. Menetelmät: Ilmoittautumisen yhteydessä vasikat punnittiin, tutkittiin kliinisesti, otettiin nenä- ja nenänielunäytteet ja tehtiin keuhkojen ultraäänitutkimus. Kuukautta myöhemmin kaikki vasikat punnittiin uudelleen. Tulokset: Kahdellakymmenelläkahdella vasikalla oli kliininen BRD, ja 49 vasikalla oli ultraäänitutkimusnäyttöä keuhkojen konsolidoinnista. Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica ja Histophilus somni eristettiin 54 vasikasta, 17 vasikasta ja 12 vasikasta. Mycoplasma bovis tunnistettiin PCR-testillä tai viljelyllä 19 vasikalla, ja 78 vasikan todettiin olevan positiivisia Mycoplasma spp:n suhteen. Naudan koronavirusta todettiin 38 vasikalla ja naudan hengitystieoireyhtymävirusta yhdellä vasikalla. Ainoastaan M. boviksen esiintyminen oli yhteydessä kliinisten oireiden, keuhkojen konsolidoitumisen ja alhaisemman keskimääräisen päivittäisen tuoton todennäköisyyteen. Päätelmät ja kliininen merkitys: Tulokset viittaavat siihen, että M. bovis -bakteerin nenänielun kautta tapahtuva kulkeutuminen oli haitallista lypsävasikoiden terveydelle ja kasvulle pienissä karjoissa, joissa BRD:n esiintyvyys on suuri.

**Tulos**

Hengitystiepatogeenit Quebecin lypsyvasikoilla ja niiden yhteys kliiniseen tilaan, keuhkojen konsolidoitumiseen ja keskimääräiseen päiväsaaliiseen.

**Esimerkki 1.910**

Kulta-nanohiukkasia (GNP) on hyödynnetty laajalti erilaisten molekyylidiagnostiikkaan tarkoitettujen biosensoreiden kehittämisessä, sillä ne voidaan helposti funktionalisoida ja niillä on ainutlaatuisia optisia ominaisuuksia, jotka selittyvät plasmonisilla vaikutuksilla. Nämä GNP:iden ainutlaatuiset optiset ominaisuudet mahdollistavat voimakkaan värin ilmentymisen valossa, jota voidaan säätää muuttamalla niiden kokoa, muotoa, koostumusta ja kytkeytymistä muiden plasmonisten nanohiukkasten kanssa. Lisäksi ne voivat tehostaa myös muita optisia signaaleja, kuten fluoresenssia ja Raman-sirontaa, joten ne soveltuvat biosensoreiden kehittämiseen. Tässä katsauksessa käsitellään yksityiskohtaisesti tällä hetkellä kehitettyjä biosensoreita, jotka perustuvat edellä mainittuihin GNP:iden ainutlaatuisiin optisiin ominaisuuksiin. Keskitymme pääasiassa neljään eri plasmoniseen biosensointimenetelmään, mukaan lukien paikallinen pintaplasmoniresonanssi (LSPR), pintavahvistettu Raman-spektroskopia (SERS), fluoresenssin tehostaminen ja plasmonien aiheuttama vaimeneminen sekä GNP:iden kytkentään perustuvat kolorimetriset muutokset. Uskomme, että tässä käsitellyt aiheet ovat hyödyllisiä ja pystyvät tarjoamaan suuntaviivat uusien GNP-pohjaisten biosensoreiden kehittämisessä tulevaisuudessa.

**Tulos**

Molekyylitieteet Kulta-nanohiukkasten soveltaminen plasmonisiin biosensoreihin

**Esimerkki 1.911**

Tässä asiakirjassa käsitellään uusien tartuntatautien historiaa, riskiviestintää ja -käsitystä sekä Supercourse-luentoja keinoina vahvistaa riskinhallinnan ja zoonoosien maailmanlaajuisen hallinnan käsitteitä ja määritelmiä. Aluksi hahmotellaan joitakin tartuntatautien keskeisiä teemoja ja kysymyksiä ja korostetaan tapaa, jolla historiallinen analyysi kyseenalaistaa ajatukset joidenkin kehityskulkujen "uutuudesta". Sen jälkeen käsitellään riskiviestinnän roolia yleisön vastuuvelvollisuuden kannalta. Pääosassa esitellään katsaus Internet-pohjaisen oppimisjärjestelmän kehitykseen Supercourse-luentojen avulla, jotka voivat osoittautua vahvaksi välineeksi uusimman lääketieteellisen tiedon levittämisessä erityisesti kehitysmaihin.

**Tulos**

Erityisnumero Advocacy, Promotion and e-Learning: Superkurssi zoonoosia varten

**Esimerkki 1.912**

Heikennettyjä salmonelloja on käytetty vektoreina vieraiden antigeenien välittämiseen elävinä rokotteina. Olemme aiemmin kehittäneet tehokkaan pintanäyttöjärjestelmän geneettisesti muokkaamalla 987P-fimbriae:n siten, että se esittää tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) C- ja A-epitooppeja TGEV-vasta-aineiden indusoimiseksi salmonellarokotevektorin avulla. Tätä järjestelmää verrattiin autokuljettajaproteiinien pintanäyttöjärjestelmään. TGEV:n C- ja A-epitoopit fuusioitiin Salmonellan MisL-autotransporterin matkustajadomeeniin. Sekä MisL- että 987P-alayksikön FasA-fuusioiden ekspressio TGEV-epitooppeihin tapahtui in vivo-indusoitujen promoottoreiden valvonnassa. Salmonella typhimurium CS4552 (crp cya asd pgtE) -rokotekannasta saatujen TGEV-epitooppien ilmentyminen oli suurempaa, kun epitoopit oli fuusioitu MisL:ään, kuin kun ne oli fuusioitu 987P:n FasA-alayksikköön. Kun BALB/c-hiiret kuitenkin immunisoitiin suun kautta Salmonella-vektorilla, joka ilmentää TGEV-epitooppeja joko jommastakummasta fuusiokonstruktiosta tai molemmista yhdessä, korkein TGEV-vasta-aineiden määrä saatiin 987P-TGEV-immunogeenia näyttävällä vektorilla. Tämä tulos viittasi siihen, että käyttämällä polymeeristä display-järjestelmää, kuten fimbrioita, voitaisiin saada parempia immuunivasteet tiettyjä epitooppeja kohtaan.

**Tulos**

Vertailu fimbriumin ja autokuljettajan näyttöjärjestelmän välillä viruksen epitooppien osoittamiseksi heikennetyssä Salmonella-rokotevektorissa.

**Esimerkki 1.913**

Tässä artikkelissa yhdistetään kaksi viime vuosina synteettisen biologian uudella alalla syntynyttä edistysaskelta Lähi-idän hengitystieoireyhtymää aiheuttavan MERS-CoV:n havaitsemiseksi. Molemmat perustuvat vanhempaan konseptiin, jossa molekyylimajakoita käytetään viruksen RNA:n havaitsemiseen biologisissa seoksissa ja sen jälkeen käänteiseen transkriptioon perustuvaan PCR-monistukseen. Ensimmäinen edistysaskel hyödyntää keinotekoisesti laajennettuja geneettisiä tietojärjestelmiä (AEGIS). AEGIS lisää nukleotideja tavallisessa DNA:ssa ja RNA:ssa (xNA) esiintyviin neljään nukleotidiin; AEGIS-nukleotidit muodostavat parin ortogonaalisesti A:T- ja G:C-pareihin nähden. AEGIS-komponenttien sijoittamisen molekyylimajakoiden varsiin on osoitettu vähentävän kohinaa estämällä satunnaisen luonnollisen xNA:n ei-toivottua tunkeutumista varsiin. Tämän pitäisi parantaa monimutkaisissa biologisissa seoksissa toimivien molekyylimajakoiden signaali-kohinasuhdetta. Toisessa edistysaskeleessa otetaan käyttöön nikkuri-entsyymi, jonka avulla yksi kohdemolekyyli voi aktivoida useamman kuin yhden majakan, mikä mahdollistaa "signaalin vahvistamisen". Yhdistämällä nämä teknologiat alukkeissa ja itse kiertävän molekyylitunnistusjärjestelmän (SAMRS) komponenteissa havaitsemme 50 MERS-CoV RNA-kopiota monipuolistetussa hengitystieviruspaneelissa tuottamalla ihmissilmälle ja/tai kameralle näkyvän fluoresenssisignaalin.

**Tulos**

Standardi- ja AEGIS-nikkelimolekyylitunnistimet havaitsevat Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen amplikonit.

**Esimerkki 1.914**

Taustaa: COVID-19 on SARS-CoV-2 -viruksen aiheuttama uusi tauti, jolle ei ole toistaiseksi löydetty erityistä lääkitystä. Tarkoituksenamme oli tutkia annettuja lääkkeitä ja interventioaikoja potilailla, jotka toipuivat täysin COVID-19:stä. Menetelmät: Tämä yhden keskuksen retrospektiivinen ja havainnointitutkimus sisälsi 55 COVID-19-potilasta, jotka siirrettiin Shenyangin kuudenteen kansansairaalaan 20. tammikuuta ja 15. maaliskuuta 2020 välisenä aikana. Demografiset tiedot, oireet, laboratorioindikaattorit, hoitoprosessit ja kliiniset tulokset kerättiin. Annettuja lääkkeitä ja interventioaikoja verrattiin 47 potilaalla, joilla oli lieviä oireita, ja kahdeksalla potilaalla, joilla oli vaikeita oireita. Tulokset: Kaikki 55 potilasta toipuivat. Viisikymmentäkolme potilasta (96-36 %) sai viruslääkehoitoa, joista 45 kuului lievien oireiden ryhmään (hoidon mediaani: 14 päivää; 17 sai umifenoviiria) ja kaikki kahdeksan vaikeiden oireiden ryhmän potilasta (hoidon mediaani: 17-5 päivää; neljä sai lopinaviiria/ritonaviiria). Antibiootteja annettiin 29 potilaalle (52-72 %), joista 21:lle lievässä ryhmässä (hoidon mediaani: 13-5 päivää; 15 sai moksifloksasiinia) ja kaikille kahdeksalle vaikeassa ryhmässä (hoidon mediaani: 9 päivää; kaksi sai linetsolidia). Lisäksi seitsemää potilasta (12-72 %) hoidettiin glukokortikoideilla ja yhdeksää (16-36 %) immunomodulaattoreilla.

**Tulos**

Artikkeli Lääketieteellinen hoito 55 potilasta, joilla on COVID-19 seitsemästä Koillis-Kiinan kaupungista, jotka toipuivat täysin: yhden keskuksen retrospektiivinen havainnointitutkimus.

**Esimerkki 1.915**

Taustaa: Ebola-epidemia Länsi-Afrikassa aiheutti maailmanlaajuista pelkoa ja herätti maailmanlaajuisia valmiustoimia maissa, joilla on yhteisiä rajoja tartuntamaiden kanssa, sekä maantieteellisesti kaukana sijaitsevissa maissa, kuten Islannissa. Tavoite: Kuvata ja analysoida Islannin terveydenhuoltojärjestelmän Ebola-valmiustoimia ja tutkia johtajien ja etulinjan terveydenhuoltohenkilöstön näkökulmia ja kokemuksia. Menetelmät: Kvalitatiivinen tapaustutkimus, joka perustuu puolistrukturoituihin haastatteluihin, joihin osallistui 21 työntekijää kansallisessa Ebola-hoitoryhmässä, Landspitalin yliopistollisen sairaalan ensiapupoliklinikalla ja vastuuryhmän johtajia. Tulokset: Kontekstuaaliset tekijät, kuten kulttuuri ja väestörakenne, vaikuttivat varautumiseen ja vaikuttivat osaltaan osallistujien myönteiseen mielentilaan ja kekseliäisyyteen käytettävissä olevien resurssien käyttämisessä varautumiseen. Vaikka osallistujat uskoivat olevansa valmiita tarttumaan Ebolan aiheuttamaan tehtävään, heillä oli myös epäilyksiä mahdollisuuksista, että Ebola koskaan saavuttaisi Islannin. Ebolan pelon ja mahdollisesti tartunnan saaneen ebolapotilaan hoitamiseen liittyvän leimautumisen kaltaiset tekijät vaikuttivat kuitenkin valmistautumisprosessiin ja johtivat siihen, että henkilökunta suunnitteli erityisiä varotoimia perheidensä turvallisuuden varmistamiseksi. Jotkut olivat myös huolissaan ryhmätyöstä ja sitoutumisen puutteesta koulutuksen aikana. Pienenä kansakuntana oleminen nähtiin sekä voimavarana että heikkoutena valmistautumisprosessissa. Rehellinen tiedonvaihto ja skenaariopohjainen koulutus lisäsivät osallistujien luottamusta valmiussuunnitelmiin. Päätelmät: Viestintä ja koulutus olivat tärkeitä Islannin terveydenhuoltohenkilöstön valmiuden kannalta, jotta he voisivat ottaa vastaan, ottaa vastaan ja hoitaa potilaan, jolla epäillään olevan Ebola-epidemia, vaikka henkilökunnan kyvystä toimia asianmukaisesti vallitsi epäilyjä. Optimaalisen valmiuden varmistamiseksi on toistuvasti otettava käyttöön todennäköisiä skenaarioita tulevista maailmanlaajuisista turvallisuusuhkista, ja köyhyyden ja hauraiden terveydenhuoltojärjestelmien vaivaamat alueet tarvitsevat maailmanlaajuista tukea. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Pikkuruinen Islanti valmistautuu Ebolaan globalisoituneessa maailmassa.

**Esimerkki 1.916**

Suunniteltiin yksinkertainen laite, jolla voidaan tehokkaasti eristää magnetotaktisia bakteereja maaperästä tai sedimenteistä niiden magnetotaksisuuden perusteella. Näytteistä eristettiin onnistuneesti useita bakteerikantoja useiden prosessien avulla, joihin kuuluivat näytteen inkubointi, MTB:n kerääminen, eristäminen, puhdistus ja tunnistaminen. Transmissioelektronimikroskopian (TEM) ja energiadispersiivisen röntgenanalyysin (EDXA) avulla nämä bakteerit todettiin magnetotaktisiksi bakteereiksi. Eristettyjen magneettisten kantojen ja joidenkin tunnettujen magnetotaktisten bakteerien väliset fylogeneettiset suhteet päätellään rakentamalla 16SrDNA-sekvensseihin perustuva fylogeneettinen puu. Tämän laitteen eduiksi on osoittautunut, että se on edullinen, yksinkertainen koota, helppo toteuttaa ja erittäin tehokas uusien magnetotaktisten bakteerien eristämisessä. Tutkimus osoitti, että yhdistetty lähestymistapa, jossa MTB:t kerätään kotitekoisella laitteistolla ja levypesäkkeiden eristysmenetelmällä voidaan puhdistaa ja eristää magnetotaktisia bakteereja tehokkaasti.

**Tulos**

Magnetotaktisten bakteerien eristämismenetelmän suunnittelu ja soveltaminen

**Esimerkki 1.917**

Taustaa: Ihmisen metapneumovirus (HMPV) on tärkeä pienten lasten akuuttien hengitystiesairauksien aiheuttaja. Koko genomin sekvensointi mahdollistaa tartuntatapahtumien ja taudinpurkausten paremman tunnistamisen, mikä ei aina ole mahdollista subgenomisten sekvenssien avulla. Tulokset: Raportoimme 2-reaktioamplikoniin perustuvasta seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmästä, jolla määritetään suoraan kliinisistä näytteistä viiden HMPV-kannan, jotka edustavat kolmea alaryhmää (A2, B1 ja B2), koko genomin sekvenssit. Sen lisäksi, että raportoimme viidestä uudesta HMPV-genomista Afrikasta, tarkastelimme julkisesti saatavilla olevien HMPV-genomien geneettistä monimuotoisuutta ja sekvenssimalleja. Havaitsimme, että HMPV:n A- ja B-ryhmän nukleotidisekvenssien yleinen identiteetti oli 71,3 ja 80 prosenttia, että HMPV-ryhmien välinen monimuotoisuus oli suurempaa aminohappotasolla SH- ja G-pintaproteiinigeenien osalta ja että useat alaryhmät esiintyivät yhdessä eri maissa. HMPV-ryhmien välisten sekvenssien vertailu paljasti vaihtelua G-proteiinin pituudessa (219-241 aminohappoa), joka johtui stop-kodonin sijainnin muutoksista. Genomin laajuinen fylogeneettinen analyysi osoitti yhdenmukaisuutta yksittäisten geenien sekvenssisarjojen kanssa F- ja M2-geenejä lukuun ottamatta. Päätelmät: Tämä on ensimmäinen afrikkalaisilta potilailta saatujen HMPV-genomien genominen karakterisointi.

**Tulos**

Keniasta ja Sambiasta peräisin olevien ihmisen metapneumoviruskantojen koko genomin sekvensointi ja fylogeneettinen analyysi.

**Esimerkki 1.918**

Ei ole selvää, parantaako kaasuttimien kytkeminen päälle liikennelentokoneiden matkustamoissa todella ilmanlaatua. Tähän kysymykseen vastaamiseksi tässä tutkimuksessa kehitettiin ensin hybridi-turbulenssimalli, joka soveltui ennustamaan ilman jakautumista lentokoneen matkustamossa, jossa kaasuläpät on kytketty päälle. Seuraavaksi tutkimuksessa validoitiin malli käyttäen kahta koetietosarjaa, jotka saatiin matkustamon mallista ja todellisesta lentokoneesta. Tämän jälkeen tutkimuksessa käytettiin validoitua mallia tutkimaan järjestelmällisesti kaasuttimien vaikutusta matkustamon ilmanlaatuun Boeing 767- ja 737-lentokoneiden turistiluokan matkustamon seitsemänrivisessä osassa. CFD-laskelmista muodostettiin 9660 datapisteestä koostuva tietokanta, josta saadaan tietoa SARS-tartuntariskistä. Todettiin, että avattujen kaasuläppien jakautuminen voi vaikuttaa matkustajien tartuntariskiin. Vaikka kaasuläppä tuottaa puhdasta ilmaa, sillä voi olla kielteinen vaikutus matkustajien terveyteen. Tilastollisesti tarkasteltuna kaasupullojen avaamisen kokonaisvaikutus väestön keskimääräiseen tartuntariskiin oli neutraali.

**Tulos**

Tutkitaan kaasujen vaikutusta matkustamon ilmanlaatuun liikennelentokoneissa hybridi-turbulenssimallilla.

**Esimerkki 1.919**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia makrotaloudellisten ja muiden kuin makrotaloudellisten muuttujien ja hotellien osaketuottojen välistä suhdetta Taiwanin pörssissä noteerattujen hotelliyritysten avulla. Regressioanalyysi osoitti, että makrotaloudellisista muuttujista (eli rahan tarjonnasta, teollisuustuotannon kasvuvauhdista, odotetusta inflaatiosta, työttömyysasteen muutoksesta ja tuottoerosta) ainoastaan rahan tarjonta ja työttömyysaste selittivät merkittävästi hotelliosakkeiden tuottojen kehitystä. Toisaalta kaikki valitut muut kuin makrotaloudelliset voimat (eli presidentinvaalit, vuoden 921 maanjäristys, Irakin sota vuonna 2003, SARSin puhkeaminen, urheilun megatapahtumat, Aasian rahoituskriisi ja terrori-iskut vuonna 911) vaikuttivat merkittävästi hotellin osakkeiden tuottoihin. Tämän tutkimuksen empiirisiä tuloksia voidaan käyttää arvokkaana tietona paikallisille ja maailmanlaajuisille osakesijoittajille, jotka etsivät sijoitusmahdollisuutta hotelli- ja ravintola-alalta. r.

**Tulos**

Makrotaloudellisten ja muiden kuin makrotaloudellisten tekijöiden vaikutus hotellien osakkeiden tuottoihin.

**Esimerkki 1.920**

Taustaa: Kahden tai useamman mutaation aiheuttamien kuntovaikutusten epäaddiktiivisuus, jota kutsutaan epistaasiksi, voi johtaa haitallisten mutaatioiden kompensoitumiseen tai hyödyllisten mutaatioiden kumoamiseen. Viimeaikaiset todisteet osoittavat epistaasin merkityksen yksittäisissä evoluutiopoluissa. Molekyylievoluution ratkaisematon kysymys on kuitenkin se, kuinka usein ja kuinka merkittävästi kuntovaikutukset muuttuvat vaihtoehtoisissa geneettisissä taustoissa. Tulokset: Vastataksemme tähän kysymykseen kvantifioimme kaikkien yksittäisten mutaatioiden ja kaksoismutaatioiden vaikutukset proteiini G:n (GB1) IgG:tä sitovan domeenin kaikkien paikkojen välillä. Tarkkailemalla kaikkien mahdollisten evoluutiopolkujen kahta ensimmäistä vaihetta tämän fitness-profiilin avulla pystyimme luonnehtimaan pareittaisen epistaasin laajuutta ja suuruutta koko proteiinimolekyylissä. Lisäksi kehitimme uudenlaisen lähestymistavan yksittäisten mutaatioiden vaikutusten määrittelemiseksi kvantitatiivisesti rakenteelliseen stabiilisuuteen (DDG U ). Tämä mahdollisti stabiliteettivaikutusten merkityksen määrittämisen toiminnallisessa epistaasissa. Päätelmät: Tuloksemme havainnollistavat yhteisiä biofysikaalisia mekanismeja positiivisen ja negatiivisen epistaasin esiintymiselle. Tuloksemme osoittavat, että positiivinen epistaasi on laajalle levinnyt konformaatiodynaamisessa jäännösverkostossa. Stabiilisuusanalyysi osoittaa, että merkittävä negatiivinen epistaasi, joka on yleisempi kuin positiivinen epistaasi, esiintyy useimmiten destabiloivien mutaatioiden yhdistelmien välillä. Lisäksi osoitamme, että vaikka merkittävä positiivinen epistaasi on harvinaista, monet haitalliset mutaatiot ovat hyödyllisiä ainakin yhdessä vaihtoehtoisessa mutaatiotaustassa. Ehdollisesti hyödyllisten mutaatioiden jakautuminen koko domeenin alueelle osoittaa, että sekvenssiavaruuden funktionaalinen osa voi laajentua merkittävästi epistaasin avulla.

**Tulos**

Artikkeli Kattava biofysikaalinen kuvaus pareittaisesta epistaasista koko proteiinialueen alueella.

**Esimerkki 1.921**

Taustat: Joulukuussa 2019 uusi koronaviruksen (COVID-19) aiheuttama keuhkokuume iski Wuhaniin, Hubein maakuntaan, Kiinaan ja levisi muualle Kiinaan ja ulkomaille. Tämän viruksen ilmaantuminen osui samaan aikaan kevätjuhlan matkustusruuhkan kanssa Kiinassa. COVID-19-tapausten kokonaismäärä Wuhanissa 23. tammikuuta 2020 mennessä on mahdollista arvioida, kun otetaan huomioon muissa kaupungeissa raportoidut tapaukset ja kaupunkien väliset väestövirtatiedot. Menetelmät: Rakensimme mallin, jolla arvioimme tapausten kokonaismäärän Wuhanissa 23. tammikuuta 2020 mennessä Wuhanin kaupungin ulkopuolella Kiinassa havaittujen tapausten määrän perusteella olettaen, että jos Wuhanissa sovellettaisiin samaa seulontatoimintaa kuin muissa kaupungeissa. Käytimme eri lähteistä saatuja väestövirtatietoja Wuhanin ja muiden kaupunkien/alueiden välillä 23. tammikuuta 2020 mennessä. Tapausten kokonaismäärä määritettiin maksimaalisen log likelihood-estimoinnin avulla. Tulokset: Kaikkien kaupunkien/alueiden tiedoista ennustimme 1326 (95 % CI: 1177, 1484), 1151 (95 % CI: 1018, 1292) ja 5277 (95 % CI: 4732, 5859) tapausten kokonaismääräksi Wuhanissa 23. tammikuuta 2020 mennessä Changjiang Daily -sanomalehden, Tencentin ja Baidun eri tietolähteiden perusteella. Erillisten kaupunkien/alueiden tiedoista arvioimme 1059 (95 % CI: 918, 1209), 5214 (95 % CI: 4659, 5808) tapausten kokonaismääräksi Wuhanissa Wuhanissa 23. tammikuuta 2020 mennessä Tencentin ja Baidun eri lähteistä saatujen väestövirtatietojen perusteella. Päätelmät: Väestönseurantatietojen lähteet ja menetelmät vaikuttavat arvioihin paikallisista tapauksista Wuhanissa ennen kaupungin sulkemista.

**Tulos**

Paikallisten uusien koronavirustapausten (COVID-19) arviointi Wuhanissa, Kiinassa, paikan ulkopuolelta raportoitujen tapausten ja eri lähteistä saatujen väestövirtatietojen perusteella.

**Esimerkki 1.922**

Iberian ilves on maailman uhanalaisin kissaeläinlaji, ja se elää nykyään vain kahdessa lounais-Espanjassa sijaitsevassa metapopulaatiossa, joissa on elossa alle 200 yksilöä. Näitä eläimiä luonnossa tai vankeudessa vaivaavista taudeista tiedetään vain vähän. Munuaisnäytteet, jotka on saatu 27:n luonnonvaraisen ja vankeudessa elävän iberian ilveksen ruumiinavauksesta, tutkittiin histopatologisesti, immunohistokemiallisesti (IgG, IgM, IgA, lamini, tyyppi IV kollageeni ja fibronektiini), elektronimikroskopialla (n = 8) ja IgM:n, IgG:n ja IgA:n immunokullamerkinnällä yhdessä tapauksessa, jotta voitaisiin luonnehtia tässä lajissa esiintyvää glomerulopatiaa. Yhdeksän kuolleen eläimen virtsanäytteet olivat saatavilla, ja veri- ja virtsanäytteitä otettiin prospektiivisesti 23:lta vapaana ja vankeudessa elävältä iberian ilvekseltä, jotta voitiin arvioida elävän populaation munuaistoimintaa. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla eläimillä diagnosoitiin iän myötä etenevä fokaalinen, diffuusi kalvomainen glomerulonefriitti (MGN), jonka eri vaiheet eivät liittyneet samanaikaisesti tunnettuihin tartuntatauteihin. Glomerulaaristen kapillaarien tyvikalvoilla havaittiin IgM:n ja IgG:n positiivista immunoekspressiota, ja elektronimikroskopiassa nähtiin membraanin sisäisiä elektronitiiviitä kerrostumia, jotka sopivat yhteen immuunikompleksien kanssa. Myös immunokultamerkintä oli positiivinen IgM:n ja IgG:n osalta elektronitiheillä alueilla. Seerumin biokemiassa ja virtsanäytteissä havaittiin myös merkkejä lievästä kroonisesta munuaistaudista 16:lla 23 arvioidusta eläimestä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että iberian ilveksen kalvomainen glomerulopatia on etenevä immuuniperäinen sairaus. Oletamme, että taudille on mahdollisesti geneettinen alttius, jota sisäsiittoisuus lisää, ja että sillä on mahdollisesti yhteys immuunivälitteiseen systeemiseen sairauteen. #

**Tulos**

Kalvomainen glomerulonefriitti iberian ilveksellä (Lynx pardinus)

**Esimerkki 1.923**

Esitetään lyhyt kuvaus tartuntatautien merkityksestä historiassa ja tautien leviämisen matemaattisen mallintamisen kehityksestä. Tähän sisältyvät syyt matemaattiseen mallintamiseen, matemaattisen mallintamisen historia 1800-luvun lopulla luodusta perustasta nykypäivään, joitakin matemaattisen mallintamisen saavutuksia ja joitakin tulevaisuuden haasteita. Tarkoituksenamme on osoittaa matemaattisen mallintamisen merkitys tartuntatautien leviämisen ymmärtämisessä ja hallinnassa.

**Tulos**

BMC Public Health Matemaattinen epidemiologia ei ole oksymoroni.

**Esimerkki 1.924**

Sian hengitystie- ja lisääntymisoireyhtymäviruksen (PRRSV) nukleokapsidi (N) -proteiini on monifosforyloitunut proteiini.On osoitettu, että N-proteiinin fosforylaatio voi säädellä PRRSV:n kasvukykyä Marc-145-soluissa. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia sen määrittämiseksi, voisiko N-proteiinin fosforylaatio vaikuttaa PRRSV:n virulenssiin porsaissa. Tässä tutkimuksessa vahvistimme, että mutaatiot voisivat heikentää PRRSV:n replikoitumiskykyä sian primaarimakrofageissa (PAM), kuten ne tekivät Marc-145-soluissa. Eläinkokeet viittasivat siihen, että mutatoituneen viruksen (A105-120) patogeenisuus väheni merkittävästi kantakantaan (XH-GD) verrattuna. Tuloksemme viittasivat siihen, että N-proteiinin fosforylaatio vaikuttaa osaltaan viruksen replikaatioon ja virulenssiin. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa tunnistetaan PRRSV:n patogeenisyyteen liittyvä erityinen modifikaatio. PTM-kohtien mutaatio on myös uusi tapa heikentää PRRSV:n virulenssia. Mutaatiot voisivat toimia rokotteen merkkiaineena. Yhteenvetona voidaan todeta, että tutkimuksemme parantaa ymmärrystämme PRRSV:n patogeenisuuden molekyylimekanismeista.

**Tulos**

N-proteiinin fosforylaatio voi vaikuttaa PRRSV:n virulenssiin in vivo.

**Esimerkki 1.925**

Toisin kuin A(H1N1-2009)-influenssapandemian paikallinen leviäminen, joka oli usein koululaisten aiheuttamaa, suurin osa kaukokulkeutuneilla ja kansainvälisillä matkustajilla todetuista tapauksista on ollut aikuisia. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan tilapäisen sukupuuton todennäköisyyden ja iästä riippuvan seuraavan sukupolven matriisin välistä suhdetta keskittyen assortatiivisuuden vaikutukseen. Edullinen sekoittuminen kuvaa hyvänä approksimaationa heterogeenisesti sekoittuvan populaation assortatiivisuutta. Osoitamme, että ei-ylläpitoisemman isännän (eli isäntätyypin, joka ei pysty ylläpitämään tartuntaa yksinään) osuus suuren epidemian riskistä pienenee huomattavasti, kun sekoittumismalleista tulee assortatiivisempia, ja tällaisessa skenaariossa ei-ylläpitoisemman isännän suurempi osuus indeksitapausten joukossa nostaa sukupuuton todennäköisyyttä. Huolimatta monista muista epidemiologisista tekijöistä, jotka epäilemättä vaikuttivat ensimmäisten maahantuontitapausten ja sitä seuranneen epidemian väliseen viiveeseen, nämä tulokset viittaavat siihen, että aikuisten hallitseva asema maahantuotujen tapausten joukossa on yksi mahdollinen tekijä, joka selittää viimeaikaisen pandemian aikana havaitut maantieteellisen leviämisen viiveet.

**Tulos**

Assortatiivisuus ja epidemiallisen sukupuuton todennäköisyys: Tapaustutkimus A-influenssapandemiasta (H1N1-2009).

**Esimerkki 1.926**

Ihmisen koronavirus NL63 (HCoV-NL63) on maailmanlaajuinen hengitysteiden patogeeni; tämän viruksen epidemiologiaa subtrooppisilla alueilla ei kuitenkaan tunneta hyvin. Arvioidaksemme HCoV-NL63-infektion epidemiaa ja tautispektriä lapsilla Taiwanissa, seuloimme prospektiivisesti sairaalaan hengitystieinfektion vuoksi otettuja lapsia toukokuusta 2004 huhtikuuhun 2005. Jokaiselta ilmoittautuneelta lapselta otettiin nenänielun aspiraattinäyte (NPA). HCoV-NL63:n 1b-geenin havaitsemiseksi käytettiin kvantitatiivista RT-PCR:ää. NPA-näytteitä kerättiin yhteensä 539 kappaletta. Seitsemän (1,3 %) oli HCoV-NL63-positiivisia. Kaikki tapaukset olivat alle 3-vuotiaita poikia, ja useimmat tapaukset esiintyivät syksyllä. Kolmessa tapauksessa todettiin samanaikainen tartunta muiden taudinaiheuttajien kanssa. HCoV-NL63-infektion yleisimmät oireet/merkit olivat yskä, kuume ja hengitysteiden stridor. HCoV-NL63 oli yleisin taudinaiheuttaja (14,7 %) kruppia sairastavilla lapsilla, ja se oli syynä kolmeen kruppitapaukseen lokakuussa. HCoV-NL63-infektion saaneiden lasten croupin kertoimen suhde oli 43,4 (95 % CI 8,1∼233,1). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että HCoV-NL63 on tärkeä hengitysteiden patogeeni, joka on tärkein syy sairaalaan otetuille lapsille Taiwanissa. Avainsanat Coronavirusinfektiot . Hengitystieinfektiot . Croup . Taiwanin vuodenajat lauhkeissa maissa ja huippu kesällä Hongkongissa [3] . Tämän tutkimuksen tarkoituksena on ymmärtää HCoV-NL63-infektion kausittaista jakautumista ja kliinisiä ilmenemismuotoja Taiwanin lapsilla.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen NL63-infektion kliiniset ilmenemismuodot lapsilla Taiwanissa.

**Esimerkki 1.927**

Spesifisten vasta-aineiden antaminen suun kautta on houkutteleva tapa luoda suojaava immuniteetti ruoansulatuskanavan patogeenejä vastaan ihmisille ja eläimille. Antibiooteille vastustuskykyisten bakteerien määrän lisääntyminen korostaa tarvetta löytää vaihtoehtoja antibiooteille. Immunoterapiaa voidaan käyttää myös sellaisia taudinaiheuttajia vastaan, joita on vaikea hoitaa perinteisillä antibiooteilla. Munivat kanat ovat erittäin hyviä spesifisten vasta-aineiden tuottajia. Immunisoinnin jälkeen spesifiset vasta-aineet kulkeutuvat munankeltuaiseen, josta vasta-aineet voidaan sitten puhdistaa. Muniva kana tuottaa yli 20 grammaa munankeltuaisen vasta-aineita (IgY) vuodessa. Näillä vasta-aineilla on myös biokemiallisia ominaisuuksia, jotka tekevät niistä houkuttelevia peroraalisessa immunoterapiassa: Ne eivät aktivoi nisäkkäiden komplementtia eivätkä ole vuorovaikutuksessa nisäkkäiden Fc-reseptorien kanssa, jotka voisivat välittää tulehdusreaktiota ruoansulatuskanavassa. Kananmunat ovat myös normaaleja ravintokomponentteja, joten IgY:n toksisten sivuvaikutusten riskiä ei käytännössä ole. Keltuaisten vasta-aineiden on useissa tutkimuksissa osoitettu ehkäisevän bakteeri- ja virusinfektioita.

**Tulos**

Peroraalinen immunoterapia keltarauhasen vasta-aineiden kanssa Peroraalinen immunoterapia keltarauhasen vasta-aineiden kanssa suolistoinfektioiden ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi

**Esimerkki 1.928**

Taustaa: Kanadan matkustajien maahantuomien taudinaiheuttajien vaikutuksista on olemassa merkittäviä tietämyspuutteita, jotka liittyvät maahanmuuttolääketieteen käytäntöihin ja niiden vaikutuksiin. Esitämme tässä kattavan, Kanadaa koskevan seurantayhteenvedon sairauksista kanadalaisista paluumuuttajista ja uusista maahanmuuttajista koostuvassa kohortissa. : Poistimme ja analysoimme (käyttäen tavanomaisia parametrisia ja ei-parametrisia tekniikoita) tietoja Kanadan matkalääkäreiden verkoston (Canadian Travel Medicine Network, CanTravNet) tietokannasta sairastuneista kanadalaisista paluumuuttajista ja uusista maahanmuuttajista, jotka Tulokset: Tutkimusjakson aikana 4365 matkustajaa ja maahanmuuttajaa kävi CanTravNet-sivustolla, joista 3943:lle (90,3 %) annettiin matkustamiseen liittyvä diagnoosi. Niistä 3115 matkustajasta, jotka eivät olleet maahanmuuttajia ja joilla oli lopullinen matkustamiseen liittyvä diagnoosi, yleisimmät etiologiset diagnoosit olivat niveljalkaisten purema (n = 127 [4,1 %]), giardiaasi (n = 91 [2,9 %]), malaria (n = 77 [2,5 %]), piilevä tuberkuloosi (n = 73 [2,3 %]) ja strongyloidiaasi (n = 66 [2,1 %]). Niiden 828 maahanmuuttajan joukossa, joilla oli lopullinen matkustamiseen liittyvä diagnoosi, yleisimmät etiologiset syyt olivat piilevä tuberkuloosi (n = 229 [27,7 %]), krooninen B-hepatiitti (n = 182 [22,0 %]), aktiivinen tuberkuloosi (n = 97 [11,7 %]), krooninen C-hepatiitti (n = 89 [10,7 %]) ja strongyloidiaasi (n = 41 [5,0 %]). Mahdollisesti vakavat infektiot, kuten denguekuume (61 tapausta) ja Salmonella enterica serotyypin Typhi tai Paratyphi aiheuttama suolistokuume (36 tapausta), olivat yleisiä. Ystävien ja sukulaisten luona vierailemassa olleet henkilöt (n = 500 [11,6 % niistä, joiden matkan syy oli tiedossa]) olivat yliedustettuina malarian ja suolistokuumeen saaneiden joukossa verrattuna muihin sairauksiin (malarian osalta 34/94 [36,2 %] vs. 466/4221 [11,0 %]; suolistokuumeen osalta 17/36 [47,2 %] vs. 483/4279 [11,3 %]) (molemmissa p < 0,001). Malariatapauksissa oli myös yliedustettuina (muihin sairauksiin verrattuna) liikematkustajia (22/94 [23,4 %] vs. 337/4221 [8,0 %]) ja miehiä (62/94 [66,0 %] vs. 1964/4269 [46,0 %]) (molemmat p < 0,001). Malaria oli muita tauteja todennäköisemmin hankittu Saharan eteläpuolisesta Afrikasta (p < 0,001), kun taas dengue oli muita tauteja todennäköisemmin tuotu Karibialta ja Kaakkois-Aasiasta (molemmat p = 0,003) ja suolistokuume Etelä-Keski-Aasiasta (24/36 [66,7 %]) (p < 0,001). Tulkinta: Tämä analyysi Kanadasta palanneita sairaita matkustajia koskevista seurantatiedoista selvitti yksityiskohtaisesti maahantuotujen sairauksien kirjoa tässä kohortissa. Se tarjoaa epidemiologiset puitteet kanadalaisille lääkäreille, jotka kohtaavat sairaita paluumuuttajia. Olemme vahvistaneet, että ystävien ja sukulaisten luona vieraileminen aiheuttaa erityisen suuren riskin, mikä korostaa tarvetta parantaa matkustamista edeltäviä toimia sellaiselle väestölle, joka ei todennäköisesti hakeudu erityisiin matkustamista edeltäviin neuvoihin. Mahdollisesti vakavat ja kuolemaan johtavat sairaudet, kuten malaria ja suolistokuume, olivat yleisiä, samoin kuin kansanterveydellisesti merkittävät sairaudet, kuten tuberkuloosi ja hepatiitti B. Kilpailevat intressit: Andrea Boggild toimi vuosina 2008-2009 lääketieteellisenä neuvonantajana Shoreland Inc. Viimeisten kahden vuoden aikana Michael Libman on toiminut Sanofi Pasteurin neuvoa-antavassa komiteassa. Brian Ward on toiminut viimeisten 5 vuoden aikana Medicago Inc:n lääketieteellisenä neuvonantajana, on saanut tutkijalähtöisiä apurahoja, jotka on jaettu teollisuuskumppaneiden kanssa (erityisesti GlaxoSmithKline ja Medicago Inc.), hänellä on ollut sopimuksia kliinisistä rokotetutkimuksista (Pfizerin, Sanofi Pasteurin, GlaxoSmithKlinen ja Medicago Inc.:n kanssa), hän on saanut noin viisi kertaa vuodessa palkkioita esitelmistä (joiden sisältö on ollut hänen yksinomaisessa hallinnassaan) ja hän on toiminut asiantuntijatodistajana rokotevahinkojen korvausohjelmissa Quebecissä ja Yhdysvalloissa. Susan

**Tulos**

Kanadalaisilla esiintyvät matkateitse tarttuvat infektiot ja sairaudet: CanTravNet-seurantatietojen seurantaraportti.

**Esimerkki 1.929**

Sen jälkeen, kun ensimmäinen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion (MERS-CoV) tuontitapaus raportoitiin 20. toukokuuta 2015 Koreassa, MERS-CoV-infektiotapauksia on ollut 186 laboratoriovahvistettua ja 36 kuolemantapausta. Tapauksista 97 prosenttia (181/186) oli altistunut terveydenhuollon laitoksissa. Raportoimme superlevinneestä tapahtumasta, jossa MERS-CoV tarttui 81 henkilöön sairaalan ensiapupoliklinikalla (ER) Korean taudinpurkauksen aikana vuonna 2015. Indeksitapaus oli 35-vuotias mies, joka yski voimakkaasti ollessaan päivystyspoliklinikalla 58 tuntia. Kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän taudinpurkauksissa, superlevinneisyystapahtumat voivat aiheuttaa suuren MERS-taudinpurkauksen terveydenhuollon laitoksissa, jolla on vakavia seurauksia. Kaikkien terveydenhuollon laitosten olisi otettava käyttöön ja toteutettava infektioiden ehkäisy- ja valvontatoimenpiteet sekä triage-käytännöt ja -menettelyt epäiltyjen MERS-CoV-tapausten varhaista havaitsemista ja eristämistä varten.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen laajalle levinnyt tapahtuma, johon osallistui 81 henkilöä, Korea 2015.

**Esimerkki 1.930**

E-hepatiittivirus (HEV) on aliarvioitu tauti, joka aiheuttaa vuosittain arviolta 20 miljoonaa tartuntaa ja jopa 70 000 kuolemantapausta. Tartunnat ovat useimmiten oireettomia, mutta ne voivat aiheuttaa jopa 25 prosentin kuolleisuuden raskaana oleville naisille tai kroonistua immuunipuutteisilla potilailla. Nykyiset hoitovaihtoehdot rajoittuvat epäspesifisiin viruslääkkeisiin ribaviriiniin (RBV) ja pegyloidun interferonin-α (pegIFN-α). RBV johtaa viruksen häviämiseen vain 80 prosentilla hoidetuista potilaista, ja se on pegIFN-α:n tavoin vasta-aiheinen raskaana olevien naisten suurimmassa riskiryhmässä, mikä korostaa uusien hoitovaihtoehtojen tärkeyttä. Tässä katsauksessa keskitytään HEV-lääkkeiden kehittämisen kiireelliseen tarpeeseen ja nykyisiin toimiin. Esitämme yleiskatsauksen HEV:n viruslääkkeiden tutkimuksen nykytilanteesta. Lisäksi keskustelemme lääkekehitysstrategioista ja lähestymistapojen rajoituksista HEV:n osalta. Virukset 2019, 11, 485 2 of 16 Euroopan maksatutkimusyhdistyksen (EASL) krooniset infektiot vuodelta 2018 määräävät immunosuppressiivisten lääkkeiden annoksen pienentämisestä ja sen jälkeen, jos viruspuhdistumaa ei saavuteta, jopa kahdesta RBV-kuurista. Jos molemmat RBV-hoidot epäonnistuvat, voidaan antaa pegIFN-α:ta, mutta se soveltuu vain maksansiirron saaneiden osajoukolle [12] [13] [14] [15] . RBV on siis ensisijainen hoito, mutta se johtaa viruksen häviämiseen vain 80 prosentilla hoidetuista potilaista [16] . Samoin kuin pegIFN-α, se on vasta-aiheinen raskaana olevien naisten suurimmassa riskiryhmässä, mikä korostaa uusien hoitovaihtoehtojen tärkeyttä. Tässä katsauksessa keskitymme HEV-lääkkeiden kiireelliseen tarpeeseen ja nykyisiin toimiin niiden kehittämiseksi.

**Tulos**

virukset Hepatiitti E -virus Lääkekehitys

**Esimerkki 1.931**

Newcastlen tautivirus (NDV) aiheuttaa erittäin tarttuvan ja taloudellisesti merkittävän taudin siipikarjassa. NDV:n virulenssin virusperäisiä tekijöitä ei tunneta täysin. Fuusioproteiinin (F) proteaasin pilkkomiskohdan aminohapposekvenssin on oletettu olevan NDV:n virulenssin tärkein määrittäjä. Tässä tutkimuksessa olemme tutkineet F-proteiinin pilkkoutumiskohdan sekvenssin merkitystä NDV:n virulenssissa käyttämällä käänteisgeneettistä tekniikkaa. Avirulenttisen LaSota-kannan F-proteiinin pilkkoutumiskohdassa esiintyvä sekvenssi G-R-Q-G-R mutatoitiin R-R-Q-K-R:ksi, joka esiintyy neurovirulenttisen Beaudette C -kannan (BC) F-proteiinin pilkkoutumiskohdassa. Tuloksena saatu mutantti LaSota V.F. -virus ei tarvinnut soluviljelmissä infektiivisyyteen eksogeenista proteaasia, mikä osoittaa, että F-proteiini pilkkoutui solunsisäisten proteaasien avulla. Mutaatio- ja emovirusten virulenssi arvioitiin in vivo kanojen intraserebraalisen patogeenisuusindeksin (ICPI) ja laskimonsisäisen patogeenisuusindeksin (IVPI) testeillä. Tuloksemme osoittivat, että F-proteiinin pilkkomiskohdan muuttaminen johti virulenssin dramaattiseen lisääntymiseen LaSotan ICPI-arvosta 0,00 LaSota V.F:n arvoon 1,12. LaSota V.F:n ICPI-arvo oli kuitenkin alhaisempi kuin BC:n, jonka arvo oli 1,58. Mielenkiintoista on, että IVPI-testit osoittivat sekä LaSota- että LaSota V.F. -viruksille arvoja 0,00, kun taas BC:n IVPI-arvo oli 1,45. Virusten in vitro -ominaisuuksia tutkittiin myös. Tuloksemme osoittavat, että F-proteiinin pilkkoutumisen tehokkuudella on tärkeä merkitys, jos NDV:tä viedään suoraan kananpoikien aivoihin, mutta voi olla muitakin virustekijöitä, jotka todennäköisesti vaikuttavat perifeeriseen replikaatioon, viremiaan tai keskushermostoon pääsemiseen. q

**Tulos**

Fuusioproteiinin pilkkomiskohdan merkitys Newcastlen tautiviruksen virulenssissa

**Esimerkki 1.932**

Tämän luvun opiskelu antaa sinulle mahdollisuuden: 1. Keskustella terveysministeriön (HHS) luokkaan C kuuluvien tekijöiden merkityksestä. Luettele tärkeimmät taudinaiheuttajat, jotka tällä hetkellä löytyvät HHS:n C-luokan luettelosta. 3. Keskustele Nipah-viruksen, hantaviruksen, Länsi-Niilin kuumeen viruksen ja vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymää (MERS) aiheuttavien koronavirusten lähihistoriasta. Länsi-Niilin kuume, SARS ja MERS. Ymmärtää haasteet, joita kansanterveysviranomaiset ja hätätilanteiden hallinnan ammattilaiset saattavat kohdata, kun heidän yhteisössään tapahtuu C-luokan taudinaiheuttajan tahallinen leviäminen.

**Tulos**

C-luokan taudit ja taudinaiheuttajat Siellä, missä kaukoputki loppuu, alkaa mikroskooppi. Kummalla näistä kahdesta on laajempi näkymä?

**Esimerkki 1.933**

Virusinfektio käynnistää isännän geeniekspressiossa monenlaisia muutoksia. Monet virukset vaimentavat isännän proteiinien ilmentymistä ja pyrkivät kiertämään isännän viruksenvastaisen puolustuskoneiston. Isännän geeniekspressio tukahdutetaan useissa isännän lähetti-rna:n (mrna) muodostumisen vaiheissa, mukaan lukien translaatiokykyisten lähetti-rna:iden selektiivinen hajoaminen. MRNA:iden lisäksi isäntäsolut ilmentävät myös erilaisia koodaamattomia RNA:ita, mukaan lukien pieniä RNA:ita, jotka voivat myös estyä virusinfektion yhteydessä. Tässä katsauksessa keskitymme erilaisiin tapoihin, joilla virukset vastapainottavat koodaavia ja ei-koodaavia RNA:ita isäntäsolussa omaksi edukseen.

**Tulos**

Kahden RNA:n tarina virusinfektion aikana: RNA:t ja pienet ei-koodaamattomat RNA:t isäntäsolussa.

**Esimerkki 1.934**

Yrttejä ja niistä saatuja eteerisiä öljyjä on käytetty ihmiskunnan historian alusta lähtien eri tarkoituksiin. Niiden hyödyllisiä ominaisuuksia on käytetty peittämään epämiellyttäviä hajuja, herättämään muiden ihmisten huomiota, lisäämään maku- ja aromiominaisuuksia valmisruokiin, hajuvesiin ja kosmetiikkaan jne. Yrttejä ja eteerisiä öljyjä (EO) on käytetty myös lääketieteessä niiden biologisten ominaisuuksien, kuten larvisidisen vaikutuksen, analgeettisten ja anti-inflammatoristen ominaisuuksien, antioksidanttisten, sienitautien ja kasvainten torjunta-aineiden ja monien muiden ominaisuuksien vuoksi. Monilla EO-yhdisteillä on antimikrobisia ominaisuuksia, mikä on erittäin tärkeää tieteen ja teollisuuden aloilla, kuten lääketieteessä, maataloudessa ja kosmetiikassa. Noin 250:stä kaupallisesti saatavilla olevasta EO:sta noin tusinalla on suuri antimikrobinen potentiaali. Saatavilla olevien asiakirjojen ja patenttien mukaan EO:t näyttävät olevan potentiaalinen vaihtoehto synteettisille yhdisteille, erityisesti patogeenisten mikro-organismien yhä enemmän kehittämän resistenssin vuoksi. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeisimmistä tutkimuksista, jotka koskevat aktiivisimpia EO:ita, jotka tunnetaan ja joita käytetään niiden antimikrobisten ominaisuuksien vuoksi. Lopuksi on huomattava, että EO:iden antimikrobiset vaikutukset eivät ole ylivoimaisia kaikkien kantojen osalta. Jatkotutkimuksissa olisi näin ollen keskityttävä EO:iden ja mikro-organismien kohdentamiseen.

**Tulos**

molekyylit Eteeriset öljyt mikrobilääkkeinä - myytti vai todellinen vaihtoehto?

**Esimerkki 1.935**

Osittain havaittujen dynaamisten järjestelmien mekanististen mallien tilastollinen päättely on aktiivinen tutkimusalue. Useimmat nykyiset päättelymenetelmät asettavat huomattavia rajoituksia sovitettavien mallien muodolle ja siten myös niiden tieteellisten hypoteesien luonteelle, joita voidaan esittää, sekä niiden arvioinnissa käytettäville tiedoille. Sitä vastoin niin sanotut plugand-play-menetelmät vaativat vain simulaatioita mallista, joten ne ovat vapaita tällaisista rajoituksista. Näytämme plug-and-play-menetelmän hyödyllisyyden tuhkarokon leviämisen dynamiikan tutkimuksen yhteydessä. Uudenlaisen menetelmämme avulla voimme esittää kysymyksiä ja vastata niihin, joihin aiemmat analyysit eivät ole kyenneet vastaamaan. Erityisesti osoitamme, että plug-and-play-menetelmillä voidaan kehittää mallinnus- ja päätelmäkehys, jota voidaan soveltaa sekä suurista että pienistä populaatioista saatuihin tietoihin. Näin saamme uutta tietoa sekoittumisen heterogeenisuuden luonteesta ja kommentoimme sitä, miten tärkeää on ottaa mukaan väestörakenteen ulkopuolinen stokastisuus, jotta voimme käsitellä ympäristön stokastisuutta ja mallin virheellistä spesifikaatiota. Lähestymistapamme on helposti sovellettavissa moniin muihin epidemiologisiin ja ekologisiin järjestelmiin.

**Tulos**

Tautidynamiikan päättely: tuhkarokko suurissa ja pienissä populaatioissa tapaustutkimuksena.

**Esimerkki 1.936**

Taustaa: Bakteeriperäinen keuhkokuume (BP) on bakteeri-infektion aiheuttama alempien hengitysteiden ja keuhkoparenkyymin tulehdus. BP:n patogeneesi koirilla on monimutkainen, eikä koirien hengitystievirusten merkitystä ole täysin arvioitu. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia virusten aiheuttamien samanaikaisten infektioiden esiintymistä koirilla, joilla on BP, ja arvioida virusten aiheuttamiin samanaikaisiin infektioihin liittyviä demografisia tai kliinisiä muuttujia sekä taudin vakavuutta. Eläimet: Kaksikymmentä kotitalouskoiraa, joilla oli opportunististen bakteerien aiheuttama BP, ja 13 koiraa, joilla oli Bordetella bronchiseptican (BBTB) aiheuttama krooninen (>30 päivää) trakeobronkiitti. Menetelmät: Prospektiivinen poikkileikkaustutkimus. Diagnoosi vahvistettiin kliinisillä ja laboratoriotutkimuksilla, diagnostisella kuvantamisella sekä bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen tai transstrakeaalisen huuhtelunesteen sytologisella ja mikrobiologisella analyysillä. Koiran parainfluenssavirus (CPIV), koiran adenovirus, koiran herpesvirus, koiran influenssavirus, koiran distemper-virus, koiran hengitystiekoronavirus (CRCoV) ja koiran pneumovirus sekä B. bronchiseptica ja Mycoplasma spp. analysoitiin hengitystietutkimuksen näytteistä PCR-määrityksillä. Tulokset: CPIV todettiin 7/20:llä ja CRCoV 1/20:lla BP:tä sairastavalla koiralla. Hengitystieviruksia ei havaittu koirilla, joilla oli BBTB. Kliinisissä muuttujissa ei ollut merkittäviä eroja niiden BP-koirien välillä, joilla oli ja joilla ei ollut virusperäistä samanaikaista infektiota. Päätelmät ja kliininen merkitys: Hengitystieviruksia havaittiin usein koirilla, joilla oli BP, ja niillä voi siksi olla tärkeä rooli BP:n etiologiassa ja patogeneesissä. Kliiniset muuttujat ja taudin vaikeusaste eivät eronneet niiden BP-koirien välillä, joilla oli ja joilla ei ollut viruskoinfektiota.

**Tulos**

Bakteeriperäistä keuhkokuumetta sairastavien koirien samanaikaiset hengitystievirustartunnat

**Esimerkki 1.937**

Vuoden 2005 kansainväliset terveyssäännöt tulivat voimaan kaikissa Maailman terveysjärjestön (WHO) jäsenvaltioissa kesäkuussa 2007, ja määräaika niiden noudattamiselle oli kesäkuu 2012. Kansainvälisen terveyssäännöstön tarkoituksena on ehkäistä tautien kansainvälistä leviämistä, suojautua niiltä, valvoa niitä ja tarjota kansanterveydellisiä toimia niiden torjumiseksi. Ison-Britannian ja Pohjois-Irlannin yhdistyneen kuningaskunnan ja useiden muiden jäsenvaltioiden, kuten Kiinan, Tanskan, Ranskan, Alankomaiden ja Amerikan yhdysvaltojen, alueeseen kuuluu merentakaisia alueita, joilla asuu yhteensä noin 15 miljoonaa ihmistä. Jäsenvaltioilla on velvollisuus varmistaa, että niiden alueen kaikki osat noudattavat ihmisoikeuksia. Koska WHO ei ole antanut erityisohjeita siitä, miten jäsenvaltioiden merentakaiset alueet noudattavat IHR:ää, jäsenvaltioiden on itse arvioitava, miten kyseiset alueet noudattavat IHR:ää. Toistaiseksi ei ole julkaistu raportteja siitä, miten IHR:n noudattamista on arvioitu maissa, joilla on merentakaisia alueita. Tässä raportissa kuvataan Yhdistyneessä kuningaskunnassa tehty puuteanalyysi, jonka avulla arvioitiin, miten sen merentakaiset alueet noudattavat ihmisoikeuksia. Tuloksia ja päätelmiä voidaan laajalti soveltaa muihin maihin, joilla on merentakaisia alueita ja jotka eivät ehkä ole vielä arvioineet, noudattavatko ne ihmisoikeuksia. Tällaisia arviointeja tarvitaan, jotta voidaan varmistaa, että IHR:ää noudatetaan kaikilla jäsenvaltioiden alueilla, ja lisätä maailmanlaajuista terveysturvaa.

**Tulos**

Ison-Britannian ja Pohjois-Irlannin yhdistyneen kuningaskunnan merentakaisilla alueilla noudatetaan kansainvälistä terveyssäännöstöä.

**Esimerkki 1.938**

Nykyinen COVID-19-pandemia venyttää kasvonsuojainten ja henkilönsuojainten maailmanlaajuista toimitustilannetta yli tuotantokapasiteetin. Tämä on kehotus T&K-yhteisölle, erityisesti polymeerien hajoamisen ja stabiilisuuden alalla, tehdä yhteistyötä virologian ja biolääketieteen asiantuntijoiden kanssa. Tarvitsemme vertailevaa T&K-toimintaa laajennettujen, uudelleenkäytettävien ja kierrätettävien vaihtoehtojen löytämiseksi sekä laajamittaisia lähestymistapoja ja menetelmiä, joita kansalaiset, jotka eivät ole asiantuntijoita ja joilla voi olla vain rajalliset resurssit, voisivat nopeasti soveltaa paikallistasolla.

**Tulos**

Lausunto mahdollisen henkilökohtaisten suojavarusteiden puutteen käsittelemiseksi maailmanlaajuisessa yhteisössä COVID-19-epidemian puhkeamisen aikana.

**Esimerkki 1.939**

Muut kuin polioenterovirukset ovat uusia viruksia, joiden tiedetään aiheuttavan polion kaltaisia infektioita eri puolilla maailmaa, ja useita tapauksia on jo raportoitu Aasian ja Tyynenmeren alueella, Euroopassa ja Yhdysvalloissa. Nämä taudinpurkaukset johtavat yleensä terveydenhuoltolaitosten ylikuormitukseen ja alle viisivuotiaiden lasten kuolemaan. Useimmat näistä infektioista ovat yleensä itsestään paranevia, lukuun ottamatta ihmisen enterovirus A 71:een (EV-A71) liittyviä neurologisia komplikaatioita. Näiden virusten tartuntadynamiikkaa ei ole täysin ymmärretty, ja useimmat johtopäätökset on tehty aiemmista polioviruksella tehdyistä tutkimuksista. Muut kuin polioviruksen aiheuttamat enterovirusinfektiot aiheuttavat suuria käsi-, suu- ja sorkkatautiepidemioita, joihin liittyy usein neurologisia komplikaatioita ja vakavia hengitystiesairauksia. Tähän mennessä lapsilla havaitut lukuisat taudinkuvaukset edellyttävät, että näiden virusten replikaatioprosesseja selvitetään kiireellisesti. Eri tutkimusryhmät pyrkivät yhdessä kartoittamaan ihmisen isäntätekijöiden roolia näiden virusinfektioiden replikaatiokierrossa. Virusproteiinien ja ihmisen isäntätekijöiden välisen vuorovaikutuksen ymmärtäminen avaa tärkeitä tietoja näiden virusryhmien elinkaaresta. Tässä katsauksessa esitetään uusimmat tiedot ihmisen isäntätekijöiden/prosessien ja muiden kuin polioenterovirusten (NPEV) välisestä vuorovaikutuksesta. Keskitymme vuorovaikutukseen, joka liittyy viruksen kiinnittymiseen, sisäänpääsyyn, sisäistämiseen, päällysteen poistamiseen, replikaatioon, virionin kokoamiseen ja lopulta NPEV:n poistumiseen tartunnan saaneista soluista. Korostamme viruksen ja ihmisen isännän välistä vuorovaikutusta ja korostamme nykyisiä tietopuutteita, jotka vaativat lisätutkimuksia. NPEV:n ja ihmisen isäntätekijöiden vuorovaikutuksen ymmärtäminen on avainasemassa rokotteiden ja viruslääkkeiden suunnittelussa ja kehittämisessä enterovirusinfektioita vastaan. Ihmisen isäntätekijöiden roolin selvittäminen NPEV-infektiosyklin aikana antaa selkeän kuvan siitä, miten NPEV:t käyttävät ihmisen soluprosesseja tehokkaan infektion aikaansaamiseksi. Tämä edistää enteroviruksia vastaan tarkoitettujen lääkkeiden ja rokotteiden kehittämistä, mikä on avainasemassa virusinfektioiden hallinnassa ja lopullisessa hävittämisessä.

**Tulos**

Viimeaikaiset tutkimukset isäntätekijöiden merkityksestä muiden kuin poliovirusten aiheuttamissa enterovirusinfektioissa.

**Esimerkki 1.940**

Teimme epidemiologisen tutkimuksen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektiosta (MERS-CoV) selviytyneiden keskuudessa Jordaniassa. Toisen raskauskolmanneksen kuolleena syntynyt henkilö sairastui akuutin hengitystiesairauden aikana, jonka katsottiin johtuvan MERS-CoV:stä altistumishistorian ja MERS-CoV:n serologisen testauksen positiivisten tulosten perusteella. Tämä on ensimmäinen kuolleena syntynyt lapsi MERS-CoV-infektion aikana, ja sillä voi olla merkitystä raskaana olevien naisten seurannassa ja hoidossa tilanteissa, joissa selittämätön hengitystiesairaus mahdollisesti johtuu MERS-CoV:stä. Tulevissa prospektiivisissa MERS-CoV-tutkimuksissa olisi varmistettava raskaustilanne ja hankittava raskauteen liittyviä lisätietoja, mukaan lukien biologiset näytteet varmistustestejä varten.

**Tulos**

Kuolleena syntyminen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen aiheuttaman tartunnan aikana

**Esimerkki 1.941**

Raskaana olevien naisten zikavirusinfektio (ZIKV) voi johtaa sikiökuolemiin ja epämuodostumiin. Olemme aiemmin raportoineet, että ZIKV:n kuoriproteiinidomeeni III (EDIII) on alayksikkörokotekandidaatti, jolla on ristineutralisaatioaktiivisuus; sen teho on kuitenkin monien muiden alayksikkörokotteiden tavoin rajallinen. Parantaaksemme tämän alayksikkörokotteen tehoa tunnistimme ZIKV:n EDIII:n ei-neutraloivan epitoopin, joka ympäröi jäännöstä 375. Jäännös on piilossa täydessä pituudessa olevassa kuoriproteiinissa, mutta paljastuu rekombinantti-EDIII:ssa. Suojasimme tämän epitoopin muokatulla glykaanikoettimella. Verrattuna villityyppiseen EDIII:een mutantti EDIII indusoi huomattavasti vahvempia neutraloivia vasta-aineita kolmessa hiirikannassa ja osoitti myös huomattavasti parempaa tehoa suojaamalla hiiriä, erityisesti tiineitä hiiriä ja niiden sikiöitä, suurella annoksella tehdyltä tappavalta ZIKV-haasteelta. Lisäksi mutantti EDIII:n immuuniseerumit paransivat merkittävästi passiivista suojaustehokkuutta suojaamalla hiiriä täysin tappavalta ZIKV-haasteelta; tämä passiivinen suoja oli positiivisesti yhteydessä neutraloivien vasta-aineiden tittereihin. Osoitimme lisäksi, että mutantin EDIII:n tehostunut teho johtui jäännöstä 375 ympäröivän immunodominantin, ei-neutraloivan epitoopin suojaamisesta, mikä johti immuunijärjestelmän keskittymiseen neutraloiviin epitooppeihin. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen tulokset paljastavat, että alayksikkörokotteiden luontainen rajoitus on niiden keinotekoisesti altistuvat immunodominantit, ei-neutraloivat epitoopit, jotka voidaan poistaa glykaanisuojauksella. Lisäksi tässä tutkimuksessa tuotettu mutantti ZIKV-proteiini on lupaava alayksikkörokotekandidaatti, jolla on suuri teho ZIKV-infektioiden estämisessä hiirissä. TÄRKEÄÄ Virusten alayksikkörokotteet ovat yleensä tehottomia. Tässä tutkimuksessa paljastimme alayksikkörokotteiden suunnittelun luontaisen rajoituksen: alayksikkörokotteiden keinotekoisesti altistetut pinnat sisältävät epitooppeja, jotka ovat epäedullisia rokotteen tehon kannalta. Tarkemmin sanottuna tunnistimme zikaviruksen (ZIKV) kuoriproteiinidomeenin III (EDIII) epitoopin, joka on piilossa täyspitkässä kuoriproteiinissa, mutta joka paljastuu rekombinantti EDIII:ssa. Suojasimme tämän epitoopin lisäksi glykaanilla, ja tuloksena saatu mutantti-EDIII-rokote osoitti huomattavasti parempaa tehoa kuin villityyppinen EDIII-rokote suojellessaan eläinmalleja ZIKV-infektioita vastaan. Näin ollen alayksikkörokotteiden luontainen rajoitus voidaan poistaa suojaamalla nämä keinotekoisesti paljastuneet epäsuotuisat epitoopit. Tässä tutkimuksessa tuotettu muokattu EDIII-rokote on lupaava rokotekandidaatti, jota voidaan kehittää edelleen ZIKV-infektioiden torjumiseksi.

**Tulos**

Tehokkaamman zikaviruksen alayksikkörokotteen järkevä suunnittelu

**Esimerkki 1.942**

Koronavirustauti 2019 on julistettu maailmanlaajuiseksi pandemiaksi, koska sen leviämisestä on näyttöä yli 190 maassa. Tämän vuoksi tarvitaan kipeästi tietoja kliinisiin tuloksiin liittyvistä riskitekijöistä. Wuhanissa tehtiin retrospektiivinen karttatarkastelu 323:sta sairaalahoitoon joutuneesta COVID-19-potilaasta. Potilaat luokiteltiin kolmeen taudin vakavuusryhmään (ei-vaikea, vaikea ja kriittinen) kliinisen alkuesityksen perusteella. Kliiniset tulokset luokiteltiin suotuisiksi ja epäsuotuisiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen perusteella. Logistiset regressiomallit suoritettiin kliinisiin tuloksiin liittyvien tekijöiden tunnistamiseksi, ja logrank-testi suoritettiin kliiniseen etenemiseen liittyvän yhteyden selvittämiseksi. Nykyiset vakiohoidot eivät osoittaneet merkittävää parannusta potilastuloksiin tutkimuksessa. Yksimuuttujaisen logistisen regressiomallin avulla 27 riskitekijää oli merkitsevästi yhteydessä kliiniseen lopputulokseen. Lisäksi monimuuttujaregressio osoitti, että yli 65 vuoden ikä, tupakointi, kriittinen sairaustila, diabetes, korkea yliherkkä troponiini I (>0,04 pg/ml), leukosytoosi (>10 x 10 9 /l) ja neutrofilia (>75 x 10 9 /l) ennustivat epäsuotuisia kliinisiä tuloksia. Sitä vastoin hypnoosilääkkeiden käyttö oli merkittävästi yhteydessä suotuisiin lopputuloksiin. Myös eloonjäämisanalyysi vahvisti, että hypnotisoivia lääkkeitä saaneiden potilaiden eloonjääminen oli merkittävästi parempi. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen osoitus siitä, että hypnoosilääkkeet voisivat olla tehokas lisähoito COVID-19:n hoidossa. Havaitsimme myös, että uudet riskitekijät, kuten korkeampi hypersensitiivisyys . CC-BY-NC-ND 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se asetetaan saataville tekijän/rahoittajan, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Kliinisiin tuloksiin liittyvät riskitekijät 323 COVID-19-potilaalla Wuhanissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.943**

SARSin (vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän) aikana rakennettujen ja nykyisin Kiinassa käytössä olevien kolmenlaisten sairaalajätteen polttolaitosten tuhkat kerättiin ja tuhkan sisältämien polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen (PAH-yhdisteiden) ominaisuuksia tutkittiin. Keskimääräiset ∑PAH-pitoisuudet jätetuhkassa vaihtelivat suuresti 4,16 mg kg - 1 - 198,92 mg kg - 1 välillä, ja syöpää aiheuttavien PAH-yhdisteiden keskimääräiset määrät vaihtelivat 0,74 - 96,77 mg kg - 1 välillä, mikä ylitti useiden maiden sääntelemät rajat. Kolmesta polttolaitostyypistä kaksi keskisuurta polttolaitosta tuotti suhteellisen suuria PAH-yhdisteiden määriä (keskiarvo ∑PAH 22,50 ja 198,92 mg kg - 1 ) verrattuna pieniin ja suuriin polttolaitoksiin (keskiarvo ∑PAH 4,16 ja 16,43 mg kg - 1 ). Pohjatuhkaa hallitsivat pienimolekyyliset PAH-yhdisteet (LM-PAH; sisältää kaksi- tai kolmirenkaisia PAH-yhdisteitä) ja keskimolekyyliset PAH-yhdisteet (MM-PAH; sisältää nelirenkaisia PAH-yhdisteitä), kun taas lentotuhka sisälsi runsaasti MM-PAH-yhdisteitä ja suurimolekyylisiä PAH-yhdisteitä (HM-PAH; sisältää viisi- tai kuusirenkaisia PAH-yhdisteitä). Tilastollinen analyysi osoitti, että orgaanisen aineksen ja PAH-yhdisteiden kokonaismäärän välillä oli positiivinen yhteys (R 2 = 0,88), joten sitä voidaan käyttää HW-tuhkan PAH-yhdisteiden indikaattorina. Lisäksi havaittiin, että tuhkan PAH-yhdisteet korreloivat voimakkaasti joidenkin metallien kanssa joko positiivisesti (esim. Fe, Ti, Mg) tai negatiivisesti (Ca), mikä osoittaa, että nämä alkuaineet saattavat edistää tai estää PAH-yhdisteiden muodostumista polton aikana. Vaikka polttolaitoksissa syntyvää pohjatuhkaa ei ole luokiteltu vaaralliseksi aineeksi, tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että tämäntyyppinen jätetuhka sisälsi runsaasti PAH-yhdisteitä ja vaatii siten erityiskäsittelyä ennen kaatopaikalle sijoittamista. Sairaalajätetuhka Syöpää aiheuttava aine Molekyylipainojakauma Raskasmetalli ⁎ Vastaava kirjoittaja. Puh: +86 10 6284 9515; faksi: +86 10 6289515. a v a i l a b l e a t w w w w. s c i e n c e d i r e c t . c o m w w w w. e l s e v i e r. c o m / l o c a t e / s c i t o t o t t e n n v

**Tulos**

Polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen pitoisuudet erityyppisissä sairaalajätteen polttolaitoksen tuhkissa

**Esimerkki 1.944**

Sairaanhoitajat ovat suurin ryhmä terveydenhuollon tarjoajia, ja he ovat usein ensimmäisiä vastaajia katastrofitilanteessa. Sairaanhoitajien katastrofivalmiudet, motivaatio katastrofiin osallistumiseen ja tekijät, jotka vaikuttavat heidän motivaatioonsa reagoida katastrofitapahtumiin, on ymmärrettävä. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää taiwanilaisten sairaanhoitajien katastrofivalmiuksien, ennakoivan katastrofistressin ja katastrofiin sitoutumisen motivaation väliset ennustavat suhteet. Tutkimuksessa käytettiin poikkileikkausasetelmaa analysoitaessa tietoja, jotka kerättiin elokuun 2017 ja joulukuun 2017 välisenä aikana kahdeksasta Etelä-Taiwanin sairaalasta. Yhdeksänkymmentä osallistujaa, jotka täyttivät rekrytointikriteerit, täyttivät ja palauttivat kyselylomakkeet, joiden vastausprosentti oli 88.24%. Tiedonkeruuseen kuului katastrofihoitotyön osaamiskyselylomakkeen, ennakoivan katastrofistressin kyselylomakkeen ja katastrofiin sitoutumisen motivaatiokyselylomakkeen antaminen. Tulokset osoittivat, että ennakoiva katastrofistressi korreloi positiivisesti katastrofivalmiuksien ja katastrofiin sitoutumisen motivaation kanssa. Katastrofiosaaminen ja halu osallistua sairaalan katastrofipelastustoimintaan ennustavat yksilön motivaatiota katastrofiin sitoutumiseen. Tutkimuksen tulokset lisäävät ymmärrystä tekijöistä, jotka korreloivat sairaanhoitajien motivaation kanssa osallistua katastrofitapahtumiin. Ymmärtämällä näitä tekijöitä hallitus ja terveydenhuollon hallintoviranomaiset voivat suunnitella katastrofikoulutussuunnitelmia ja muita strategioita, joilla parannetaan taiwanilaisten sairaanhoitajien motivaatiota osallistua katastrofitapahtumiin.

**Tulos**

101545 ja teknologia

**Esimerkki 1.945**

Taustaa: Viime vuosina Tanskassa on esiintynyt uutta vastasyntyneiden sian ripulia, jonka etiologiaa ei tunneta. NNPD:hen sairastuu porsaita ensimmäisen elinviikon aikana, ja se johtaa hyvinvoinnin heikkenemiseen, painonnousun vähenemiseen ja pahimmassa tapauksessa kuolemaan. Yleisesti käytetyillä ennaltaehkäisevillä toimenpiteillä, kuten rokottamisella tai antibioottihoidolla, on rajallinen vaikutus NNPD:hen. Aiemmissa tutkimuksissa on tutkittu kliinisiä oireita, histopatologiaa ja jossain määrin myös mikrobiologisia löydöksiä; nämä tutkimukset eivät kuitenkaan ole olleet yksiselitteisiä tai niissä on esitetty, että enterokokit, mahdollisesti vuorovaikutuksessa Escherichia coli -bakteerin kanssa, vaikuttavat NNPD:n etiologiaan. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 50 kontrolliporsaan ja 52 NNPD-porsaan ileaali- ja paksusuolen lumeen sisältöä qPCR-pohjaisella suolistomikrobimäärityksellä ja 16 näytettä 454-sekvensoinnilla bakteeriperäisen suolistomikrobiston koostumuksen tutkimiseksi suhteessa NNPD:hen. Tulokset: NNPD:hen liittyi vähentynyt Actinobacteria- ja Firmicutes-sukujen bakteerien määrä, kun taas Enterococcus-suvun bakteerien määrä oli yli 24 kertaa suurempi ripuloivilla porsailla. Myös Fusobacteria-sukuun kuuluvien bakteerien määrä kaksinkertaistui ripulista kärsivillä porsailla. Iän lisääntyessä NNPD:hen sairastuneiden porsaiden ja kontrolliporsaiden suolistomikrobisto monipuolistui. Riippumatta ripulitilasta ensimmäisen pariteetin emakoiden (emakot) porsailla oli huomattavasti enemmän Enterobacteriaceae-sukuun kuuluvia bakteereja ja E. coli -lajin bakteereja ja vähemmän Firmicutes-sukuun kuuluvia bakteereja. Emakoiden porsailla oli 25 kertaa suurempi todennäköisyys sairastua NNPD:hen kuin moniparisille emakoille syntyneillä porsailla. Enterococcus-suvun ja E. coli -lajin samanaikainen esiintyminen lisäsi NNPD:n riskiä. Tämän tutkimuksen tulokset tukevat aiempia tutkimustuloksia, jotka viittaavat siihen, että Enterococcus-suku ja E. coli -lajit osallistuvat NNPD:n patogeneesiin. Lisäksi tulokset osoittavat, että NNPD liittyy häiriintyneeseen bakteerikoostumukseen ja suurempaan vaihteluun ripuloivien porsaiden välillä.

**Tulos**

Vastasyntyneiden sikojen ripulista kärsivien porsaiden bakteerien suolistomikrobiston karakterisointi

**Esimerkki 1.946**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) ja ihmisen H7N9-influenssa ovat uusia tartuntatauteja, joiden kuolleisuus on suhteellisen korkea. Kummankin epidemia alkoi Kiinassa. Tässä tutkimuksessa analysoitiin Science Citation Index -tietokannan avulla SARSia ja H7N9-influenssaa koskevaa artikkelikirjallisuutta, erityisesti johtavien lehtien The Lancet, New England Journal of Medicine (NEJM), Nature ja Science artikkeleita. Tulokset osoittavat, että Manner-Kiinasta peräisin olevan SARS- ja H7N9-influenssakirjallisuuden määrä ja laatu muuttuivat selvästi kymmenen vuoden aikana. Manner-Kiinan tutkijat julkaisivat The Lancet-, NEJM-, Nature- ja Science-lehdissä 12 artikkelia H7N9-influenssaa käsittelevästä kirjallisuudesta, kun taas Manner-Kiinassa SARSia käsittelevää kirjallisuutta oli vain kaksi artikkelia samoissa lehdissä. Kirjallisuus kuvastaa Kiinan kasvavaa vahvuutta kehittyvien tartuntatautien tieteen ja teknologian alalla.

**Tulos**

Kehittymässä olevat tartuntataudit: SARSia ja H7N9-influenssaa koskevan kirjallisuuden kehityssuuntaukset.

**Esimerkki 1.947**

Lepakot ovat tunnetusti monien kansanterveydellisesti merkittävien uusien zoonoosivirusten kantajia. Lepakoiden virusten tunnistaminen ja luettelointi on looginen tapa arvioida lepakoista peräisin olevien mahdollisten zoonoosien määrää. Me luonnehdimme sekä hyönteissyöjä- että frugivoristen lepakoiden ulostepatogeenimikrobiomia, johon kuului 281 yksilöä, jotka koostuivat 20 yleisestä lajista, joista otettiin näytteet kolmesta paikasta Yunnanin maakunnassa, yhdistämällä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiomäärityksiä (RT-PCR) ja seuraavan sukupolven sekvensointia. Seitsemän yksittäistä lepakkoyksilöä oli RT-PCR:llä positiivisia paramyxoviruksia käyttäen degeneroituneita alukkeita, ja nämä paramyxovirukset luokiteltiin pääasiassa kolmeen sukuun (Rubulavirus, Henipavirus ja Jeilongvirus). Paramyxovirus-positiivisissa lepakoissa havaittiin Illumina-sekvensoinnilla useita uusia patogeenejä. Rakennettiin yhteensä 7066 koottua kontigia (≥200 bp), ja 105 kontigia vastasi eukaryoottisia viruksia (joista 103 kuuluu kahteen selkärankaisten virusperheeseen, yksi hyönteisvirus ja yksi mykovirus), 17 oli loisia ja 4913 oli homologisia prokaryoottisten mikro-organismien kanssa. Vuoden 2014 viruksista 6 2139 103 selkärankaisten viruskontigia, 79:llä oli alhainen identiteetti (< 70 %) tunnettujen virusten, mukaan lukien ihmisvirukset, kanssa aminohappotasolla, mikä viittaa siihen, että ne kuuluvat uusiin ja geneettisesti poikkeaviin viruksiin. Kaiken kaikkiaan yleisimmin tunnistetut virukset, erityisesti Hipposideridae-heimoon kuuluvissa lepakoissa, olivat retroviruksia. Tämä tutkimus laajentaa käsitystämme Kiinan Yunnanissa yleisesti esiintyvien lajien lepakkoviruksista ja antaa tietoa niiden virusten yleisestä monimuotoisuudesta, jotka voivat suoraan tai epäsuorasti siirtyä ihmisiin.

**Tulos**

Todisteet useiden lepakkolajien retrovirus- ja paramyxovirusinfektioista Kiinassa.

**Esimerkki 1.948**

BRODERICK, P. A. Kokaiinin IV- ja SC-vaikutusten erottaminen mesoaccumbensin dopamiinin ja serotoniinin vapautumiseen kloraalihydraattianestesiassa. PHARMACOL BIOCHEM BEHAV 43(3) 929-937, 1992.-Kokaiinin IV-vaikutuksen (0,5 ja 1.0 mg/kg) tutkittiin dopamiinin (DA) ja serotoniinin [5-hydroksitryptamiini (5-HT)] synaptisiin pitoisuuksiin mesoaccumbensin hermopäätteessä, nucleus accumbensissa (NAcc), kloraalihydraatilla nukutetuissa urospuolisissa Sprague-Dawley-rotissa IRjäljennöspyynnöt on osoitettava tohtorille.

**Tulos**

Kokaiinin IV- ja SC-valmisteen erottavat vaikutukset Mesoaccumbens-dopamiinin ja serotoniinin vapautumiseen kloraalihydraattianestesiassa.

**Esimerkki 1.949**

Onnistunut in vivo -infektio patogeenin tunkeutumisen jälkeen edellyttää useiden immunologisten esteiden kiertämistä ja kumoamista. Antimikrobiset peptidit (AMP:t) ovat yksi ensimmäisistä immuunireiteistä, joita säännellään useiden patogeenien aiheuttaman infektion aikana useissa elimissä in vivo. Ihmisillä on monia AMP-luokkia, joilla on laaja antimikrobinen aktiivisuus, joista defensiinit ja ihmisen katelisidiini LL-37 ovat parhaiten tutkittuja esimerkkejä. Vaikka AMP:iden tehokkuus ja terapeuttinen potentiaali bakteeri-infektioita vastaan on ollut tutkimuksen pääpaino, viimeaikaisissa tutkimuksissa on alettu selvittää AMP:iden antiviraalisia ominaisuuksia sekä niiden roolia tulehduksen ja kemoattraktioiden säätelyssä. AMP:t terapeuttisina välineinä vaikuttavat erityisen lupaavilta uusia tarttuvia viruspatogeeneja vastaan, joita vastaan ei ole tällä hetkellä saatavilla hyväksyttyjä rokotteita tai hoitoja, kuten denguevirusta (DENV) ja zikavirusta (ZIKV). Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista tutkimuksista, joissa selvitetään AMP:iden eri luokkien tehokkuutta ja erilaisia vaikutusmekanismeja useita viruspatogeeneja vastaan sekä ihmisen AMP:iden mahdollista käyttöä uusissa viruslääketieteellisissä hoitostrategioissa.

**Tulos**

virukset Ihmisen antimikrobiset peptidit virusinfektioiden terapeuttina

**Esimerkki 1.950**

Paul, P.S., 1990. Nukleiinihappokoettimien sovellukset eläinlääkinnällisissä tartuntataudeissa. Vet. Microbiol., 24:409-417. Nukleiinihapposonditekniikkaa käytetään yhä enemmän eläinlääketieteellisen mikrobiologian perustutkimuksessa ja eläinlääketieteellisesti merkittävien tartuntatautien diagnosoinnissa. Tässä katsauksessa esitetään yleiskatsaus nukleiinihappokoettimien menetelmiin ja niiden sovelluksiin eläinlääketieteellisissä tartuntataudeissa. Nukleiinihappokoettimien tärkeimpiä sovelluksia ovat taudinaiheuttajien havaitseminen kliinisistä näytteistä, erityisesti sellaisten organismien, jotka ovat vaateliaita ja vaikeasti viljeltäviä, virulenttien ja avirulenttien organismien sekä rokotekantojen ja villityyppisten isolaattien erottaminen toisistaan, mikro-organismien tyypittäminen, geenien kartoittaminen, kloonatun DNA:n kirjastojen seulominen erityisten geenien varalta, latentisti infektoituneiden tai kantajaeläinten havaitseminen, patogeneesin mekanismien tutkiminen, epidemiologiset tutkimukset ja elintarviketurvallisuus. 0378-1135/90/$03.50

**Tulos**

Nukleiinihappokoettimien sovellukset eläinlääkinnällisissä tartuntataudeissa

**Esimerkki 1.951**

Kehitettiin käänteinen passiivinen hemagglutinaatiomenetelmä (I~PHA) naudan eoronaviruksen osoittamiseksi ulostenäytteistä. Lampaiden erytrosyytit, jotka oli kiinnitetty glutaraldehydillä ja käsitelty tanniinihapolla, päällystettiin naudan koronaviruksen vastaisilla kanin vasta-aineilla, jotka puhdistettiin affiniteettikromatografialla käyttäen Sepharose 4B:hen sidottua naudan eoronavirusta. RPHA-testi tehtiin mikrotitterimenetelmällä. Puhdistetuilla spesifisillä vasta-aineilla päällystetyt erytrosyytit agglutinoituivat naudan koronaviruksen mutta ei naudan rotaviruksen tai enteroviruksen kanssa. Naudan koronaviruksen antiseerumi esti reaktion, mikä vahvistaa reaktion spesifisyyden. I~PIIA-testi osoitti naudan koronaviruksen 13:ssa 22:sta ulostenäytteestä (59 prosenttia), jotka olivat peräisin luonnollisista ripulitapauksista, kun taas näytteillä infektoitujen vasikan munuaissolujen primaariviljelmien immunofluoresenssivärjäyksessä positiivinen osuus oli vain 14 prosenttia (3/22) ja immuunielektronimikroskopiassa 22 prosenttia (5/22). I~PHA-menetelmän etuja ovat sen yksinkertaisuus, suuri herkkyys ja nopeus.

**Tulos**

Archives of Virology Nautaeläinten koronaviruksen osoittaminen ulosteesta käänteisellä passiivisella hemagglutinaatiolla.

**Esimerkki 1.952**

Yhteisesteisillä reiteillä on perustavanlaatuinen tehtävä T-soluvasteiden säätelyssä, ja ne säätelevät tasapainoa tehokkaiden tehostefunktioiden edistämisen ja immuunipatologian rajoittamisen välillä. TIGIT-reitin on todettu edistävän T-solujen toimintahäiriöitä kroonisessa virusinfektiossa. Tärkeää on, että TIGIT-signalointi on toiminnallisesti yhteydessä IL-10:n ilmentymiseen, joka vaikuttaa sekä viruksen hallintaan että kudosten homeostaasin ylläpitoon. On kuitenkin epäselvää, onko TIGIT:llä tehtävä viruksen pysyvyydessä tai kudospatologian rajoittamisessa. Tässä raportoimme, että TIGIT:n modulointi muuttaa tehokkaasti T-solujen fenotyyppiä ja sytokiiniprofiilia influenssan ja kroonisen LCMV-infektion aikana, mutta ei vaikuta viruksen hallintaan in vivo. Sen sijaan TIGIT:llä on tärkeä vaikutus immuunipatologian rajoittamiseen perifeerisissä elimissä indusoimalla IL-10:tä. Tietojemme mukaan TIGIT:llä on siis viruspuhdistuksesta riippumaton tehtävä immuunipatologian rajoittamisessa.

**Tulos**

TIGIT rajoittaa immuunipatologiaa virusinfektioiden aikana.

**Esimerkki 1.953**

Seuraavan sukupolven sekvensointi (NGS). Suuren läpimenon, massiivisesti rinnakkainen sekvensointitekniikka, jota käytetään eri sovelluksissa, kuten koko genomin sekvensoinnissa, eksomin sekvensoinnissa ja RNA-sekvensoinnissa. Tiivistelmä | RNA-sekvensointitekniikoiden (RNA-seq) yleistymisen myötä RNA-pohjaiset biomolekyylit lupaavat entistä enemmän diagnostisia, ennusteita antavia ja terapeuttisia sovelluksia erilaisissa sairauksissa, kuten syövissä ja tartuntataudeissa. Geenifuusioiden havaitseminen ja tunnettujen tautia aiheuttavien transkriptien erilainen ilmentyminen RNA-seq:n avulla ovat eräitä välittömimpiä mahdollisuuksia. RNA-seq:n avulla havaittujen RNA-lajien monimuotoisuus on kuitenkin uusi lupaus RNA-pohjaisten toimenpiteiden monipuolisen kliinisen soveltuvuuden kannalta, mukaan lukien solunulkoisten RNA:iden potentiaali ei-invasiivisina taudin diagnostisina indikaattoreina. RNA-seq:n kliinisen käyttökelpoisuuden laajentaminen edellyttää jatkuvia ponnisteluja vertailustandardien laatimiseksi, määritysten optimoimiseksi kliinisiin olosuhteisiin ja määritysten toistettavuuden osoittamiseksi. © 2 0 1 6 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s i s t e t L i m i t e d . A l l e i n e n r i i i t t e e t t ä v i t t ä v i t t ä v ä t . Teknologia-alusta, joka ei ole riippuvainen genomin annotaatiosta tai ennalta suunnitelluista laji- tai transkriptiokohtaisista koettimista transkriptien mittaamiseksi. RNA-seq-teknologia toimii avoimena alustana, joka mahdollistaa sekä tunnettujen että uusien transkriptien puolueettoman havaitsemisen.

**Tulos**

RNA-sekvensoinnin siirtäminen kliiniseen diagnostiikkaan: mahdollisuudet ja haasteet.

**Esimerkki 1.954**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) löydyttyä vuonna 2012 diagnostiset protokollat julkaistiin nopeasti ja otettiin käyttöön maailmanlaajuisesti. Tavoitteet: Tavoitteena oli arvioida MERS-CoV:n molekyylidiagnostiikan laatua maailmanlaajuisesti. Tutkimusasetelma: Sekä herkkyyttä että spesifisyyttä arvioitiin 12 näytteellä, jotka sisälsivät erilaisia MERS-CoV:n viruskuormia tai tavallisia koronaviruksia (OC43, 229E, NL63, HKU1). Tulokset: Paneeli lähetettiin yli 106 osallistujalle, joista 99 laboratoriota kuudesta maanosasta palautti 189 paneelin tulosta. 100 % (84 laboratoriota) ja 33 % (1 laboratorio) välillä. Vastaajista 15 % ilmoitti kvantitatiiviset tulokset, 61 % semikvantitatiiviset (Ct-arvot tai aika positiivisuuteen) ja 24 % kvalitatiiviset tulokset. Tärkein käytetty spesifinen tekniikka oli reaaliaikainen RT-PCR, jossa käytettiin WHO:n suosittelemia kohteita upE, ORF1a ja ORF1b. Arviointi vahvisti, että ORF1b:hen kohdistuvat RT-PCR-menetelmät eivät ole yhtä herkkiä, eikä niitä siksi suositella ensisijaiseen diagnostiikkaan. Päätelmät: Ensimmäinen ulkoinen laadunarviointi MERS-CoV-paneeli antaa hyvän kuvan molekyylidiagnostiikkatekniikoista ja niiden suorituskyvystä MERS-CoV:n RNA:n herkässä ja spesifisessä havaitsemisessa maailmanlaajuisesti. Kaiken kaikkiaan kaikki laboratoriot pystyivät osoittamaan MERS-CoV:n, mutta herkkyydessä oli joitakin eroja. Havainto, että 8 prosenttia laboratorioista ilmoitti vääriä MERS-CoV-positiivisia yksittäisiä määritystuloksia, osoittaa, että parannettavaa on ja että on tärkeää käyttää varmistuskohteita.

**Tulos**

Mers-CoV:n molekyylidiagnostiikan ensimmäinen kansainvälinen ulkoinen laadunarviointi.

**Esimerkki 1.955**

Taustaa: Maailman terveysjärjestön tuoreen raportin mukaan Kiinasta on tullut maailman toiseksi suurimmat terveydenhuoltomarkkinat. Vaikka Kiina saavutti yleisen sairausvakuutuksen kattavuuden vuonna 2011, mikä edustaa ihmiskunnan historian suurinta vakuutusturvan laajentumista, terveyserot ovat Kiinassa edelleen endeemisiä. Markkinakriisien vaikutuksesta terveyden tasa-arvoon Euroopassa ja muualla saadut kokemukset ovat herättäneet uudelleen kiinnostuksen tutkia mahdollisia terveydenhuoltomarkkinoiden poikkeamia, jotka voivat aiheuttaa epäoikeudenmukaisuutta terveydenhuoltoresurssien jakamisessa Kiinan maakuntien välillä. Viime aikoina monet terveydenhuoltosijoittajat Kiinassa ovat olleet entistä huolestuneempia pääoman säilyttämisestä, ja he ovat vastanneet siihen luopumalla pitkän aikavälin sijoitusstrategioista terveydenhuollossa. Tällaisen massasijoitusten vetäytymisen katsotaan johtuvan paimentolaisuudesta, ja se voi aiheuttaa tai vahvistaa terveysalan epätasa-arvoa. Menetelmät: Tutkimuksessamme käytetään samanaikaisesti neljää testausmallia (kaksi tilavälimallia ja kaksi tuottohajontamallia), jotta voidaan todeta, että osakkeiden keskuudessa esiintyy myötäsyklistä (paimentolaiskäyttäytymistä) ja sen vaikutuksia terveyteen liittyvään tasa-arvoon. Näitä sovelletaan laajaan aineistoon, jotta voidaan vertailla ja asettaa vastakkain tulokset laumanmuodostuksesta sijoittajien keskuudessa neljällätoista terveydenhuollon alalla Kiinassa. Tulokset: Tutkimus paljastaa, että poikkileikkauksellisen standardipoikkeaman (CSSD) mallia lukuun ottamatta loput kaksi mallia ja laajennettu tila-avaruusmallimme tuottavat merkittävää näyttöä laumanmuodostuksesta kaikilla terveydenhuoltomarkkinoiden alasektoreilla. Lisäksi havaitsemme, että laumavaikutus on selvempi markkinoiden laskusuuntausten aikana. Päätelmät: Laumakäyttäytyminen voi johtaa samanaikaiseen sijoittajien luottamuksen menettämiseen ja pääoman vetäytymiseen ja siten riistää terveydenhuoltoalalta laajenemiseen tarvittavaa pääomaa. Näin ollen pyrkimykset kuroa umpeen terveydenhuoltopalvelujen, lääketieteellisten tukipalvelujen, lääkintätarvikkeiden, lääkkeiden, biotekniikan, diagnostisten aineiden, lääketieteellisten laboratorioiden ja kehittyneiden lääkinnällisten laitteiden saatavuuden puute koko Kiinassa saattavat viivästyä. Lisäksi terveydenhuoltomarkkinoiden mahdollinen romahdus on mahdollinen terveydenhuoltoalalla sijoittajien jatkuvan paimentolaisuuden seurauksena, millä voi olla haitallisempia seurauksia terveyserojen kannalta Kiinassa.

**Tulos**

Terveydenhuoltosijoittajien laumanmuodostuksen vaikutus terveydenhuoltoalan kasvuun Kiinassa.

**Esimerkki 1.956**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on aiheuttanut vuodesta 2012 lähtien ihmisten hengitystieinfektioita, joihin on liittynyt paljon kuolemantapauksia. Viruksen leviämistapaa ei kuitenkaan tunneta hyvin. Epidemiologisten ja virologisten tutkimusten tulokset saivat meidät esittämään hypoteesin, että ihmisen ruoansulatuskanava voisi toimia vaihtoehtoisena reittinä MERS-CoV-infektion saamiseksi. Osoitimme, että ihmisen primaariset suoliston epiteelisolut, ohutsuolen läpivalaisut ja suoliston organoidit olivat erittäin herkkiä MERS-CoV:lle ja pystyivät ylläpitämään voimakasta viruksen replikaatiota. Tunnistimme myös todisteet suolistoperäisestä MERS-CoV-infektiosta kliinisen potilaan ulostenäytteessä. MERS-CoV oli huomattavan vastustuskykyinen syötetyn tilan ruoansulatuskanavan nesteille, mutta se ei kestänyt yhtä hyvin erittäin hapanta paastotilan mahanestettä. Transwell-inserteissä kasvatetuissa polarisoiduissa Caco-2-soluissa apikaalinen MERS-CoV-inokulaatio oli tehokkaampi tartunnan aikaansaamisessa kuin basolateraalinen inokulaatio. MERS-CoV:n suora inokulaatio mahalaukun sisään aiheutti tappavan infektion ihmisen DPP4-siirtogeenisillä hiirillä. Histologinen tutkimus paljasti MERS-CoV:n suolistoinfektion kaikissa rokotetuissa hiirissä, mikä näkyi viruspositiivisten solujen esiintymisenä, etenevänä tulehduksena ja epiteelin rappeutumisena ohutsuolessa, mikä oli voimakkaampaa hiirillä, joita esihoidettiin protonipumpun estäjällä, pantopratsolilla. Suolistoinfektion edetessä keuhkokudokseen ilmaantui tulehdusta, viruspositiivisia soluja ja eläviä viruksia, mikä osoitti peräkkäisen hengitystieinfektion kehittymistä. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot viittaavat siihen, että ihmisen suolistoreitti voi toimia MERS-CoV:n vaihtoehtoisena tartuntareittinä.

**Tulos**

Ihmisen suolistoreitti toimii vaihtoehtoisena tartuntareittinä Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirukselle.

**Esimerkki 1.957**

Analysoimme vuoden 2009 pandemian H1N1-influenssa A -virusten virulenssia in vivo ja in vitro. Valitut vuonna 2009 eristetyt viruksetValitut vuonna , 2010 eristetyt viruksetValitut vuonna , 2014 eristetyt viruksetValitut vuonna , ja 2015 eristetyt virukset arvioitiin käyttämällä aerosolivälitteistä suuren annoksen infektiomallia sioille sekä erilaistuneiden hengitysteiden epiteelisolujen ilma-neste-rajapintaviljelmiä. Käyttämällä parametreina hengenahdistuspistemäärää, peräsuolen lämpötilaa, keuhkovaurioita ja keuhkojen viruskuormitusta vuosina 2014-2015 eristetyt kannat olivat huomattavasti vähemmän virulentteja kuin vuosina 2009-2010 eristetyt kannat. In vitro vuosien 2009-2010 virukset erosivat vuosien 2014-2015 viruksista myös siinä, että infektiivisen viruksen vapautuminen oli lisääntynyt, sädesolujen häviäminen oli selvempää ja epiteelisolukerroksen paksuus oli vähentynyt. In vivo ja in vitro -tuloksemme paljastavat A(H1N1)pdm09-virusten kehittyneen kohti heikompaa virulenssia. In vitro -viljelyjärjestelmäämme voidaan käyttää influenssavirusten virulenssin ennustamiseen.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Infektiotutkimukset sioilla ja sikojen hengitysteiden epiteelisoluilla paljastavat A(H1N1)pdm09-influenssa A -virusten kehittymisen kohti alhaisempaa virulenssia.

**Esimerkki 1.958**

Viroporiinit kuuluvat nopeasti kasvavaan perheeseen, joka koostuu viruksissa esiintyvistä kanavia muodostavista pienistä polypeptideistä. Tässä katsauksessa keskitytään viimeaikaisiin rakenne- ja proteiini-proteiini-interaktiotietoihin, jotka koskevat kahta hengitysteihin kohdistuvissa kuorellisissa viruksissa esiintyvää viroporiinia: i) koronavirusten kuoriproteiinia ja ii) paramyxovirusten pientä hydrofobista proteiinia. Näiden kahden viroporiinin poistaminen johtaa viruksen heikentymiseen in vivo, kun taas soluviljelmistä saadut tiedot osoittavat, että ne osallistuvat stressin ja tulehduksen säätelyyn. Näiden viroporiinien joidenkin edustavien jäsenten kanava-aktiivisuutta ja rakennetta on hiljattain luonnehdittu yksityiskohtaisesti. Lisäksi proteiini-proteiini-interaktioiden etsiminen hiiva-kaksoishybriditekniikoiden avulla on valottanut niiden altistuneiden sytoplasmallisten domeenien mahdollisia toiminnallisia tehtäviä. Näiden vuorovaikutusten syvällisempi analyysi ei ainoastaan anna kattavampaa yleiskuvaa näiden viroporiinien moninaisista toiminnoista, vaan myös ehdottaa uusia strategioita, jotka kohdistuvat proteiini-proteiini-interaktioihin ja jotka ovat kipeästi kaivattuja viruslääkkeitä. Näiden pitäisi täydentää nykyisiä pyrkimyksiä estää viroporiinien kanavien aktiivisuus.

**Tulos**

Viroporiinien proteiini-proteiini-interaktiot koronaviruksissa ja paramyxoviruksissa: Uusia kohteita viruslääkkeille?

**Esimerkki 1.959**

Mannoosia sitova lektiini (MBL) on synnynnäisen immuunijärjestelmän keskeinen liukoinen patogeenien tunnistamisproteiini, joka sitoo erityisiä mannoosia sisältäviä glykaaneja mikrobiologisten tekijöiden pinnoilla ja käynnistää komplementin aktivoitumisen lektiinireitin kautta. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että MBL:stä riippuva komplementtikaskadin aktivoituminen neutraloi hyönteissoluista peräisin olevan Länsi-Niilin viruksen (WNV) soluviljelmissä ja rajoitti patogeneesiä hiirissä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin MBL:n antiviraalista aktiivisuutta sukua olevan flaviviruksen, dengueviruksen (DENV), aiheuttamassa infektiossa. Käyttämällä eri komplementtikomponenttien suhteen puutteellisista hiirikannoista peräisin olevien naiivien seerumien paneelia osoitimme, että hyönteissoluista ja nisäkässoluista peräisin olevan DENV:n aiheuttaman infektion estäminen oli ensisijaisesti riippuvainen lektiinireitistä. Ihmisen MBL sitoutui myös DENV:hen ja neutraloi kaikkien neljän DENV-serotyypin infektion komplementtiaktivoitumisesta riippuvaisten ja -riippumattomien reittien kautta. Kokeet, joissa käytettiin ihmisseerumia naiiveilta henkilöiltä, joiden veressä olevat MBL-pitoisuudet vaihtelivat luonnostaan, osoittivat suoran korrelaation MBL:n pitoisuuden ja DENV:n neutraloinnin välillä; näytteet, joissa veren MBL-pitoisuudet olivat korkeat, neutraloivat DENV:n tehokkaammin kuin näytteet, joissa MBL-pitoisuudet olivat alhaisemmat. Tutkimuksemme viittaavat siihen, että MBL:n alleelinen vaihtelu ihmisillä voi vaikuttaa DENV:n patogeneesin komplementti-riippuvaiseen hallintaan. Viittaus Avirutnan P, et al. 2011. Komplementtivälitteinen dengueviruksen neutralointi edellyttää mannoosia sitovaa lektiiniä. mBio 2(6):e00276-11.

**Tulos**

Dengue-viruksen komplementtivälitteinen neutralointi edellyttää mannoosia sitovaa lektiiniä.

**Esimerkki 1.960**

Uusi virussekvenssi, joka todennäköisesti kuuluu Astroviridae-heimoon kuuluvaan virukseen, määritettiin käyttämällä kanojen suolistosisältöä kanojen runting-stunting-oireyhtymästä (RSS) kärsivien kanojen suolistosta. Koska sopivaa virusta ei voitu eristää soluviljelyssä, viruksen kapsidiproteiinin avoin lukukehys kloonattiin rekombinanttibaculoviruksen tuottamiseksi. Proteiini puhdistettiin ja sitä käytettiin kokeellisena rokotteena broilerikasvattajilla, jotta saataisiin emolta peräisin olevia vasta-aineita jälkeläisten suojaamiseksi. Spesifisten vasta-aineiden esiintymistä seurattiin ELISA-testillä. Rokotettujen kasvatuskanojen jälkeläiset olivat osittain suojattuja RSS-haastemallissa.

**Tulos**

Puhdistettu rekombinanttibaculovirus, joka ilmentää uuden astroviruksen kapsidiproteiinia, antaa osittaisen suojan kanojen karsastusoireyhtymää vastaan.

**Esimerkki 1.961**

Taustaa: Tuberkuloosin (tuberkuloosi) kannalta tärkeitä tekijöitä ovat isännän geneettiset tekijät. SLC11A1-geenin (tai NRAMP1-geenin) geneettistä yhteyttä tuberkuloosiin on tutkittu laajasti, mutta tulokset ovat ristiriitaisia. Lisäksi yhdessäkään tutkimuksessa ei ole vielä tarkasteltu sukupuolen ja iän vaikutusta SLC11A1-polymorfismien ja tuberkuloosin väliseen suhteeseen. Menetelmät: Suoritettiin tapaus-verrokkitutkimus. Tutkimukseen otettiin 278 keuhkotuberkuloosipotilasta ja 282 sukupuoleen ja ikään verrattavaa kontrollia, joilla ei ollut tuberkuloosia. Kaikki tutkittavat olivat etnisiä kiinalaisia. Linkage disequilibrium -mallin perusteella valittiin kolme SLC11A1:n geneettistä merkkiainetta ja yksi läheiseltä IL8RB-paikalta ja tutkittiin niiden yhteyttä tuberkuloosialttiuteen. Nämä markkerit genotyypitettiin käyttämällä yhden säikeen konformaatiopolymorfismianalyysiä tai monistettujen tuotteiden fragmenttianalyysiä. Tulokset: Potilaiden ja kontrollien välillä havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja SLC11A1-paikan SLC6a/b-markkereiden (klassisesti D543N ja 3'UTR) alleelien (P = 0,0165, OR = 1,51) ja genotyyppien (P = 0,0163, OR = 1,59) frekvensseissä. Sukupuolen mukaan jaoteltuna naisryhmässä havaittiin positiivisia assosiaatioita sekä alleelien (P = 0,0049, OR = 2,54) että genotyyppien (P = 0,0075, OR = 2,74) frekvenssien osalta. Iän mukaan ositettaessa osoitettiin positiivisia assosiaatioita nuoressa ikäryhmässä (ikä ≤65 vuotta) sekä alleelin (P = 0,0047, OR = 2,52) että genotyypin (P = 0,0031, OR = 2,92) frekvenssien osalta. Kaikki positiiviset löydökset pysyivät merkittävinä myös moninkertaisten vertailujen korjauksen jälkeen. Merkittäviä eroja ei havaittu miesryhmässä eikä vanhemmassa ikäryhmässä. Merkittäviä eroja ei havaittu myöskään muiden merkkiaineiden (yksi SLC11A1- ja yksi IL8RB-markkeri) osalta. Tämä tutkimus vahvisti SLC11A1:n ja tuberkuloosialttiuden välisen yhteyden ja osoitti ensimmäistä kertaa, että yhteys rajoittui naisiin ja nuoriin ikäryhmiin.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases SLC11A1-polymorfismien sukupuolesta ja iästä riippuvainen yhteys tuberkuloosiin kiinalaisilla: tapauskontrollitutkimus.

**Esimerkki 1.962**

Johdanto: RI-002, RI-001) on suunniteltu antamaan suojaa hengitysteiden synktioviruksen (RSV) välittämää hengitystiesairautta vastaan ja täyttämään samalla FDA:n asettamat valmistusvaatimukset vasta-aineiden lisäämiseksi heikentyneen vastustuskyvyn omaaville henkilöille. Katetut alueet: Tämä katsaus kattaa sekä RI-001:n että RI-002:n valmistuksen ja kehittämisen, mukaan lukien plasmanluovuttajien valinta IG-valmistetta varten, jossa on runsaasti RSV-vasta-aineita, in vitro- ja prekliiniset tiedot puuvilla-rotan S. hispidus -mallilla sekä kliiniset tutkimukset, mukaan lukien RI-001:n vaiheen II tutkimukset ja "compassionate use" -tutkimukset sekä RI-002:n monikeskuksinen, keskeinen vaiheen III tutkimus PIDD-potilailla. Asiantuntijan kommentti: Tiedot osoittavat, että RI-002 on tehokas RSV:n ennaltaehkäisyssä ja hoidossa prekliinisissä normaaleissa ja immuunipuutteisissa eläinmalleissa ja että se on turvallinen ja tehokas hoidettaessa potilaita, joilla on primaarisen immuunipuutostautien (PIDD) eri muotoja. Tämä tuote tarjoaa ainutlaatuisen vasta-ainekoostumuksensa ansiosta potentiaalisia etuja muihin saatavilla oleviin IG-lääkkeisiin verrattuna ennaltaehkäisyssä immuunipuutteisilla potilailla, jotka tarvitsevat polyklonaalista immunoglobuliinilisää. Sen lisäksi, että RI-002:n neutraloiva anti-RSV-aktiivisuus ja polyklonaalinen IG-koostumus ovat parantuneet, on olemassa prekliinisiä tietoja, jotka tukevat RI-002:n käyttöä humoraaliseen suojaukseen muita hengitystiepatogeenejä vastaan. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

RI-002, suonensisäinen immunoglobuliini, joka sisältää RSV:n ja muiden hengitystievirusten korkea-tiitteristä neutraloivaa vasta-ainetta käytettäväksi primaarisen immuunipuutostautien ja muiden immuunipuutteisten väestöryhmien hoidossa.