**Esimerkki 1.963**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on virusperäinen hengitystiesairaus. Useimmille MERS-CoV-tartunnan saaneille kehittyy vakava akuutti hengitystiesairaus. Siitä ilmoitettiin ensimmäisen kerran Saudi-Arabiassa vuonna 2012, ja se on sittemmin levinnyt useisiin muihin maihin. Raportoimme MERS-CoV-infektion kliinisestä kulusta raskaana olevalla naisella, joka sai tartunnan viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Tapauksen esittely: Potilas on 33-vuotias nainen, joka työskentelee tehohoitajana. Hän oli 32 raskausviikolla, kun hän sai hengitystieoireita oltuaan suoraan kosketuksissa MERS-COV-potilaan kanssa. Vaikka potilas sai hengitysvajauksen, tarvitsi koneellista hengityskonehoitoa ja joutui tehohoitoon, syntyi terve lapsi. Äiti toipui. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen raportoitu laboratoriossa vahvistettu tapaus, jossa raskaana oleva nainen sai Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen. Päätelmät: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) tiedetään aiheuttavan vakavan akuutin hengitystiesairauden, johon liittyy suuri kuolleisuusriski. Erilaiset tekijät ovat saattaneet vaikuttaa tämän potilaan menestyksekkääseen lopputulokseen, kuten nuori ikä, esiintyminen raskauden loppuvaiheessa ja mahdolliset erot immuunivasteessa.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) vaikutus raskauteen ja perinataalituloksiin.

**Esimerkki 1.964**

Monet eukaryootit toteuttavat solunjakautumisen rakentamalla ja supistamalla mediaalisen aktomyosiinipohjaisen sytokineettisen renkaan (CR). Schizosaccharomyces pombe -bakteerissa Hippoon liittyvä signaalireitti, jota kutsutaan septation initiation network (SIN) -verkostoksi, ohjaa CR:n muodostumista, ylläpitoa ja supistumista. Ei kuitenkaan tiedetty, miten SIN säätelee kiinteitä CR-komponentteja. Tässä tutkimuksessa tunnistetaan olennainen sytokineettinen formin Cdc12 SIN-kinaasi Sid2:n keskeiseksi CR-substraatiksi. Sid2:n välittämän Cdc12:n fosforylaation poistaminen johtaa pysyvään Cdc12-klusteroitumiseen, mikä estää CR:n kokoamisen anillinin kaltaisen Mid1:n puuttuessa ja aiheuttaa CR:n romahtamisen, kun sytokinesis viivästyy. Molekyylisesti Cdc12:n Sid2-fosforylaatio kumoaa aiemmin tunnistamattoman Cdc12-domeenin multimerisaation, joka antaa F-aktiiniä niputtavan aktiivisuuden. Kaiken kaikkiaan löydöksemme tunnistavat SIN:n laukaiseman oligomeerisen kytkimen, joka moduloi sytokineettistä forminin toimintaa, ja paljastavat uuden mekanismin aktiinisytoskeletin säätelystä solunjakautumisen aikana.

**Tulos**

Forminin multimerisaation SIN-riippuvainen fosfoinhibitio kontrolloi hiivan sytokinesistä.

**Esimerkki 1.965**

Taustaa: Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää hypourikemian esiintyvyys ja merkitys vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavilla potilailla. SARS-potilaiden keuhkovaurioiden uskotaan johtuvan proinflammatoristen sytokiinien säätelyhäiriöstä. SARS-potilailla on raportoitu akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, mutta ei tiedetä, voivatko sytokiinit vahingoittaa munuaistubuluksia. Menetelmät: Tutkimuksessa tutkittiin 60 potilasta, joilla todettiin SARS-tauti Taiwanissa huhtikuussa 2003. Potilaat luokiteltiin hyporiseemisiksi, kun heidän seerumin virtsahappopitoisuutensa (UA) oli alle 2,5 mg/dl (<149 mol/l) 15 päivän kuluessa kuumeen puhkeamisesta. Virtsan UA- ja kreatiniinipitoisuudet olivat saatavilla 43 potilaalta. 16 potilaalta mitattiin seerumin sytokiinit interleukiini-6 (IL-6), IL-8 ja tuumorinekroositekijä-␣ (TNF-␣). Tulokset: Kuudellatoista potilaalla (26,7 %) oli hypourikemia (UA, 1,68 ؎ 0,52 mg/dl [100 ؎ 31 mol/l]). Hypourieemisten ja normourieemisten ryhmien välillä ei ollut eroja iässä, sukupuolessa, oireissa, elintoiminnoissa, hemogrammissa tai muissa biokemiallisissa tiedoissa. UA:n fraktionaalinen erittyminen (FE UA ) (FE UA ) 12 hypourukeemispotilaalla oli 39,6 % ؎ 23,4 %, mikä oli merkitsevästi suurempi kuin 31 normourukeemispotilaan erittyminen (16,4 % ؎ 11,4 %; P < 0,0001). Iän ja sukupuolen huomioon ottamisen jälkeen korkea FE UA oli merkitsevästi yhteydessä alhaisimpaan veren happipitoisuuteen (P ؍ 0,001; r ؍ ؊0,624). Katastrofaalisten lopputulosten (endotrakeaalinen intubaatio ja/tai kuolema) määrä korjattuna vanhemman iän ja sukupuolen mukaan osoitti, että hypoureemisilla potilailla odds ratio oli 10,57 (luottamusväli 2,33-47,98; P ؍ 0,002). Kaplan-Meierin käyrät katastrofittomia tuloksia varten osoittivat merkittäviä eroja normourikemiaa tai hypourikemiaa sairastavien potilaiden välillä (P ؍ 0,01). Seerumin IL-8-taso korreloi merkitsevästi FE UA:n kanssa (P < 0,001; r ؍ 0,785) ja käänteisesti seerumin UA-tason kanssa (P ؍ 0,044; r ؍ ؊0,509); IL-6- tai TNF-␣-tasolla ei ollut tällaisia korrelaatioita. Johtopäätökset: Neljäsosalle SARS-potilaista kehittyi hypourikemia, joka saattoi johtua munuaisten UA-käsittelyn viasta ja liittyi korkeaan seerumin IL-8-tasoon. Munuaisten hypourikemia on pahaenteinen merkki SARS-potilailla. Am J Kidney Dis 45:88 -95.

**Tulos**

Munuaisten hypourikemia on pahaenteinen merkki vakavaa akuuttia hengitysoireyhtymää sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.966**

Taustaa: Sisäilman epäpuhtauksien, mukaan luettuna sisätilojen tuulettamiseen käytetty saastunut ulkoilma, aiheuttama vuosittainen tautitaakka vastaa arviolta yli 2 miljoonan terveen elinvuoden menetystä Euroopan unionissa (EU). Euroopan ympäristökeskuksen (EEA) mittausten perusteella noin 90 prosenttia EU:n kansalaisista asuu alueilla, joilla Maailman terveysjärjestön (WHO) ilmanlaatua koskevat ohjearvot < 2,5 mm:n kokoisten hiukkasten (PM 2,5 ) osalta eivät täyty. Koska epäpuhtauslähteitä on sekä sisä- että ulkoilmassa, sopivimman ilmanvaihtostrategian valinta ei ole yksinkertainen ja suoraviivainen tehtävä. Menetelmät: EU:n rahoittamassa HEALTHVENT-hankkeessa luotiin vuosina 2010-2013 puitteet eurooppalaisten terveysperusteisten ilmanvaihto-ohjeiden kehittämiseksi. Osana hanketta arvioitiin valvontapolitiikkojen potentiaalinen tehokkuus terveysvaikutuksiin, jotka johtuvat asuinrakennusten sisäilman altistumisesta pienhiukkasille (PM 2,5 ), ulkoilman bioaerosoleille, haihtuville orgaanisille yhdisteille (VOC), hiilioksidille (CO), radonille ja kosteudelle. Analyysi perustui skenaariovertailuun, jossa käytettiin ulko- ja sisäilman massatasapainomallia ja vaihdeltiin ilmanvaihtonopeuksia. Terveysvaikutukset arvioitiin tautitaakkaa (BoD) koskevilla laskelmilla, joissa otettiin huomioon astma, sydän- ja verisuonitaudit, akuutti myrkytys, hengitystieinfektiot, keuhkosyöpä ja krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD). Tulokset: Kolmen tärkeimmän poliittisen lähestymistavan, i) pelkän ilmanvaihdon optimoinnin, ii) ulkoilman suodattamisen ja iii) sisäilman päästölähteiden valvonnan, kvantitatiivinen vertailu osoitti, että kaikki kolme lähestymistapaa voivat vähentää terveysriskejä huomattavasti, noin 20-44 prosenttia, mikä vastaa 400 000-900 000 säästettyä tervettä elinvuotta EU-26:ssa. PM 2,5 -hiukkaset aiheuttivat suurimman osan terveysvaikutuksista kaikissa mukana olleissa maissa, mutta muiden epäpuhtauksien merkitys vaihteli maittain. Päätelmät: Tämä mallinnus osoittaa, että terveysriskien vähentäminen onnistuu tehokkaimmin yhdistämällä sisäilman lähteiden valvonta ja sopivan ilmanvaihtotiheyden valinta. Jos sisäilman lähteitä ei voida poistaa tai niiden päästöjä ei voida rajoittaa hyväksyttävälle tasolle, ilmanvaihtoa on lisättävä jäljelle jäävien epäpuhtauksien poistamiseksi. Näissä tapauksissa voi olla tarpeen suodattaa ulkoilmaa terveysriskien lisääntymisen estämiseksi.

**Tulos**

Sisäilman altistumisesta johtuvan tautitaakan vähentäminen Euroopassa (HEALTHVENT-hanke).

**Esimerkki 1.967**

IFITM3 rajoittaa useiden tärkeiden viruspatogeenien aiheuttamaa solutartuntaa, ja se on erityisen tärkeä synnynnäisen immuunivasteen kannalta influenssavirusta vastaan. IFITM3:n ilmentyminen laajentaa happamia endolysosomaalisia lokeroita ja estää endosytoitujen virusten fuusioitumisen, mikä johtaa niiden hajoamiseen. Tätä pientä, 133 aminohappoa sisältävää antiviraalista proteiinia kontrolloidaan ainakin neljällä eri posttranslationaalisella modifikaatiolla. IFITM3:n antiviraalista aktiivisuutta säätelee positiivisesti spalmitoylaatio, kun taas negatiivisia säätelymekanismeja ovat lysiiniubikvitinaatio, lysiinimetylaatio ja tyrosiinifosforylaatio. Tässä kuvataan IFITM3:n kulkeutumista ja aktiivisuutta koskevia erityispiirteitä, joita IFITM3:n posttranslationaalisten modifikaatioiden tutkimukset ovat antaneet, ja käsitellään todisteita, jotka viittaavat siihen, että IFITM3 omaksuu useita kalvotopologioita, joihin sisältyy vähintään yksi intramembraanidomeeni sen antiviraalisesti aktiivisessa konformaatiossa.

**Tulos**

IFITM3:n salakuljetuksen ja antiviraalisen aktiivisuuden säätely posttranslationaalisilla modifikaatioilla.

**Esimerkki 1.968**

SARS-CoV-infektion seurauksena syntyy neutraloivia vasta-aineita Spike (S) -proteiinia vastaan. Niiden aktiivisten alueiden määrittäminen, jotka mahdollistavat viruksen pakenemisen neutralisaatiolta, mahdollistaisi näiden vasta-aineiden käytön tulevassa passiivisessa immunoterapiassa. Immunisoimme hiiriä UV-inaktivoidulla SARS-CoV:llä tuottaaksemme kolme S-vastaista monoklonaalista vasta-ainetta ja perustimme useita neutralisaatiopakomutaatioita S-proteiinilla. Tunnistimme useita aminohapposubstituutioita, mukaan lukien Y442F ja V601G S1-domeenissa ja D757N ja A834V S2-alueella. Kunkin neutraloivan vasta-aineen läsnä ollessa kaksoismutantit, joissa oli substituutioita molemmissa domeeneissa, osoittivat suurempaa kasvuetua kuin ne, joissa oli vain yksi substituutio. Tärkeää on, että kahden eri epitooppeihin kohdistuvan monoklonaalisen vasta-aineen yhdistäminen esti lähes kokonaan villin viruksen lisääntymisen. Näin ollen tehokkaan passiivisen immunoterapian kannalta on tärkeää käyttää neutraloivia vasta-aineita, jotka tunnistavat sekä S1- että S2-alueet.

**Tulos**

Yksittäinen aminohappojen substituutio S1- ja S2-piikkiproteiinialueilla määrittää SARS-CoV:n neutralointipakoilmiön fenotyypin.

**Esimerkki 1.969**

Taustaa: HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-NL63 ja HCoV-HKU1. Tavoitteet: Arvioida HCoV-NL63:n esiintyvyyttä sairaalahoitoon otetuilla aikuispotilailla ja suorittaa italialaisten kantojen molekyylitason karakterisointi. Tutkimuksen suunnittelu: HCoV-NL63:a etsittiin RT-PCR:llä 510 peräkkäisestä alempien hengitysteiden (LRT) näytteestä, jotka kerättiin 433:lta keski- ja eteläitalialaiselta potilaalta yhden vuoden aikana. Fylogeneettinen analyysi suoritettiin sekvensoimalla osittain S- ja ORF1a-sekvenssi. Pohjois-Italiasta saatuja S-sekvenssejä sisällytettiin fylogeneettisiin puihin. Tulokset: HCoV-NL63 havaittiin 10 potilaalla (2,0 %), joilla oli oireinen hengitystiesairaus, pääasiassa talvella. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että italialaiset isolaatit olivat jossain määrin heterogeenisiä. ORF1a-geenin klusterointi fylogeneettisissä puissa ei vastannut S-geenin klusterointia. Päätelmät: Kuten muut ovat havainneet, HCoV-NL63 liittyy usein toiseen virukseen. Italiassa kiertävän HCoV-NL63:n fylogeneettinen karakterisointi osoittaa, että tämä virus kiertää muunnoskantojen sekoituksena, kuten muissa maissa on havaittu.

**Tulos**

Italiassa levinneen ihmisen koronaviruksen NL63 fylogeneettinen analyysi.

**Esimerkki 1.970**

Virukset aiheuttavat arviolta 60 prosenttia ihmisten infektioista maailmanlaajuisesti. Yleisimpiä virustauteja aiheuttavat suolisto- ja hengitystievirukset. Nämä virukset voivat siirtyä tartunnan saaneesta ihmisestä tai eläimestä uuteen isäntään useiden eri reittien kautta. Olemassa olevat tutkimukset viittaavat vahvasti siihen, että saastuneilla elinympäristöillä tai pinnoilla on tärkeä rooli virustautien leviämisessä. Virusten mahdollinen leviäminen saastuneiden pintojen välityksellä riippuu erityisesti viruksen kyvystä säilyttää tartuntakyky ympäristössä ollessaan. Tähän vaikuttaa biologisten, fysikaalisten ja kemiallisten tekijöiden yhdistelmä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisistä tiedoista, jotka koskevat ympäristötekijöiden vaikutusta virusten selviytymiseen ja leviämiseen saastuneiden pintojen kautta.

**Tulos**

Virusten selviytymiseen pinnoilla liittyvät kysymykset

**Esimerkki 1.971**

Vastauksena virusinfektioon useiden isäntägeenien, mukaan lukien pääasiassa useiden proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien, ilmentyminen on yleensä säännelty sekä transkriptio- että translaatiotasolla. Todettiin, että koronaviruksen infektoimissa soluissa joidenkin näistä geeneistä transkriptio ja translaatio indusoituvat eri tavoin. Niiden ilmentymisen voimakas induktio transkriptiotasolla havaittiin koronaviruksen infektoimissa soluissa. Samojen geenien induktio translaatiotasolla oli kuitenkin yleensä vähäistä tai kohtalaista. Taustamekanismien selvittämiseksi tehtiin hiiva-kaksoishybridiseulonta, jossa käytettiin SARS-CoV-proteiineja syötteinä ja paljastui, että eukaryoottisen initiaatiotekijä 3:n (eIF3) alayksikkö eIF3f voi olla vuorovaikutuksessa SARS-CoV:n piikkiproteiinin (S) N-terminaalisen alueen kanssa. Tämä vuorovaikutus vahvistettiin myöhemmin yhteisimmunoprecipitaatiolla ja immunofluoresenssivärjäyksellä. Samanaikaiset kokeet vahvistivat, että eIF3f voi olla vuorovaikutuksessa myös toisen koronaviruksen, lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) S-proteiinin kanssa. Nämä vuorovaikutukset johtivat reportterigeenin translaation estymiseen sekä in vitro -ekspressiojärjestelmässä että ehjissä soluissa. Mielenkiintoista on, että IBV-infektoituneissa soluissa, jotka ilmentävät stabiilisti flag-merkittyä eIF3f:ää, IL-6:n ja IL-8:n translaatio oli paljon suurempaa, mikä viittaa siihen, että koronaviruksen S-proteiinin ja eIF3f:n välisellä vuorovaikutuksella on toiminnallinen rooli isäntägeenien ilmentymisen ohjaamisessa, erityisesti sellaisten geenien, jotka indusoituvat koronaviruksen infektiosyklien aikana. Tämä tutkimus paljastaa uudenlaisen mekanismin, jota koronavirus hyödyntää viruspatogeneesin säätelyssä.

**Tulos**

Coronaviruksen piikkiproteiini estää isäntäsolun käännöstoimintaa vuorovaikutuksessa eIF3f:n kanssa.

**Esimerkki 1.972**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) leviää edelleen sekä ihmisillä että kameleilla, ja viruksen alkuperä ja kehitys ovat edelleen epäselviä. Tässä luonnehditaan kameleista peräisin olevan MERS-CoV:n (NRCE-HKU205) piikkiproteiinia, joka tunnistettiin vuonna 2013, MERS-epidemian alkuvaiheessa. NRCE-HKU205:n piikkiproteiinissa on S2′-fuusion aktivointikohdan suhteen erilainen pilkkomiskohde - erityisesti se, että muuten muuttumaton seriini on korvattu isoleusiinilla kriittisessä P1′-purkautumiskohdassa. Substituutiot johtivat furiinivälitteisen pilkkoutumisen häviämiseen, kuten fluorogeeniset peptidien pilkkomiskokeet ja western blot -määritykset osoittivat. Solu-solufuusio- ja pseudotyyppiviruksen infektiivisyysmääritykset osoittivat, että S2′-substituutiot vähensivät piikkivälitteistä fuusiota ja viruksen pääsyä. Katepsiinin ja trypsiinin kaltainen proteaasiaktivoituminen säilyi kuitenkin, vaikkakin huomattavasti heikommalla tehokkuudella kuin prototyyppisessä EMC/2012-ihmiskannassa. Osoitamme, että NRCE-HKU205:llä on rajoitetummat fuusioaktivaatio-ominaisuudet, jotka mahdollisesti johtavat rajoitetumpaan virustrooppisuuteen, ja se voi edustaa välivaihetta MERS-CoV:n ekologian ja evoluution monimutkaisessa mallissa.

**Tulos**

Kamelista peräisin oleva MERS-CoV, jolla on erilainen piikkiproteiinin pilkkomiskohta ja erilaiset fuusion aktivointiominaisuudet.

**Esimerkki 1.973**

Theilerin hiiren enkefalomyeliittivirus (TMEV) aiheuttaa pysyvän infektion keskushermostossa (CNS). Tyypin I interferonin (IFN-I) välittämien signaalien roolin tutkimiseksi TMEV-infektiossa käytettiin hiiriä, joilta puuttui tyypin I IFN-reseptorin alayksikkö (IFN-IR KO -hiiret). Toisin kuin villityyppiset hiiret, IFN-IR KO -hiiret kehittivät nopeasti kuolemaan johtavan enkefaliitin, johon liittyi suurempi viruskuorma ja immuunisolujen tunkeutuminen keskushermostoon. Virusspesifisten CD4+- ja CD8+-T-soluvasteiden osuus keskushermostossa oli merkittävästi pienempi IFN-IR KO -hiirillä infektion alkuvaiheessa. Eristettyjen alustettujen CD4 + T-solujen tuottamat IFN-γ- ja IL-17-tasot vastauksena TMEV-infektoitujen IFN-IRKO-hiirten DC-soluihin olivat myös alhaisemmat kuin TMEV-infektoitujen villityyppisten kontrollihiirten DC-soluilla stimuloidut tasot. Virusinfektoituneiden antigeenin esittelevien solujen aiheuttama virusspesifisten T-solujen tehottomampi stimulaatio johtuu osittain siitä, että IFN-IR KO -hiirten TMEV-infektoituneissa soluissa aktivoitumisen merkkiaineiden ilmentyminen on vähäistä. Koska solujen infiltraatio ja viruskuormitus CNS:ssä ovat suuria, virusspesifisten T-solujen kokonaismäärät ovat kuitenkin suurempia IFN-IR KO -hiirissä virusinfektion myöhemmässä vaiheessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että IFN-I-välitteisillä signaaleilla on tärkeä rooli solujen soluvirtauksen kontrolloinnissa keskushermostoon ja paikallisten T-solujen immuunivasteiden muokkaamisessa.

**Tulos**

TYYPIN I INTERFERONISIGNAALIT KONTROLLOIVAT TEILERIN VIRUKSEN INFEKTIOKOHTAA, SOLUJEN INFILTRAATIOTA JA T-SOLUJEN STIMULAATIOTA CNS:SSÄ.

**Esimerkki 1.974**

Tässä asiakirjassa käsitellään kysymystä, joka koskee sellaisen suunnitteluratkaisun valitsemista, joka vastaa parhaiten useiden kriteerien mukaista etusijajärjestystä hyväksyttävän suorituskyvyn rajoissa. Tässä yhteydessä esitellään äskettäin kehitetyn monikriteerisen päätöksentekovälineen RR-PARETO2 soveltaminen. Esimerkkinä käytetään LVI-suunnittelua havainnollistamaan, miten ratkaisut voitaisiin valita monikriteerisen optimoinnin puitteissa. Tässä esimerkissä on valittu viisi kriteeriä, nimittäin energiankulutus, lämpöviihtyvyys, influenssan ja tuberkuloosin tartuntariski ilmateitse sekä kehon osien tehollinen lämpötilaero ( t eq ). Tavoitteena on valita optimaalinen ilmanvaihtonopeus, joka tekee järkeviä kompromisseja kaikkien tavoitteiden välillä. On tutkittu kahta skenaariota. Ensimmäisessä skenaariossa puhkeaa influenssaepidemia, ja tärkeä tavoite on estää tartunnan leviäminen. Toisessa skenaariossa energian hinnat ovat korkeat, ja ensisijainen tavoite on vähentää energiaa. Molemmissa skenaarioissa RR-PARETO2-algoritmi valitsee ratkaisut, jotka tekevät järkeviä kompromisseja ristiriitaisten tavoitteiden välillä. Esimerkki havainnollistaa, miten sellaiset tavoitteet kuin tautien leviämisen vähentäminen ilmateitse ja lämpöviihtyvyyden maksimointi voidaan sisällyttää käytännön täysimittaisen LVI-järjestelmän suunnitteluun.

**Tulos**

Mieltymyspohjainen monikriteerinen optimointityökalu LVI-suunnittelua ja -käyttöä varten.

**Esimerkki 1.975**

Neuropaattinen kipu on yksi kroonisen kivun invalidisoivimmista muodoista. Tutkimuksissa on esitetty, että kroonisen kivun patogeneesiin liittyy neuroimmuuni-interaktioita ja veri-selkäydinesteen (BSCB) häiriöitä. Taustalla olevat mekanismit tunnetaan kuitenkin huonosti. Mallinnimme neuropaattista kipua rotilla aiheuttamalla kroonisen supistumisvamman (CCI) iskiashermoon ja analysoimme vaikutuksia C-X-C-motiivin kemokiini 10:n (CXCL10)/CXCR3:n aktivoitumiseen, BSCB:n läpäisevyyteen ja immuunisolujen siirtymiseen verenkierrosta selkäytimeen. Havaitsimme CXCR3:n ilmentymisen selkäydinneuroneissa ja havaitsimme, että CCI indusoi CXCL10/CXCR3-aktivoitumista, BSCB:n rikkoutumista ja mekaanista hyperalgesiaa. CCI:n aiheuttama BSCB:n katkeaminen mahdollisti kiertävien T-solujen siirtymisen selkäydinparenkyymiin. Anti-CXCL10-vasta-aineen antaminen intratekaalisesti ei ainoastaan lievittänyt CCI:n aiheuttamaa hyperalgesiaa vaan myös vähensi BSCB:n läpäisevyyttä, mikä viittaa siihen, että CXCL10 toimii BSCB:n eheyden keskeisenä säätelijänä. Lisäksi T-solujen migraatiolla voi olla kriittinen rooli CCI:n aiheuttaman neuropaattisen kivun patogeneesiin liittyvissä neuroimmuunivuorovaikutuksissa. Tuloksemme korostavat CXCL10:tä uutena potentiaalisena lääkekohteena hermovamman aiheuttaman neuropaattisen kivun hoidossa.

**Tulos**

C-X-C-motiivikemokiini 10 edistää neuropaattisen kivun kehittymistä lisäämällä veren ja selkäytimen esteen läpäisevyyttä.

**Esimerkki 1.976**

Zikavirus (ZIKV), joka kuuluu Flaviviridae-heimoon, on uusin nouseva arbovirus, jolla on pandemiapotentiaalia. Tartunnan aikana virukset laukaisevat isäntäsolun stressivasteen, joka johtaa muutoksiin RNA:n translaatiossa ja suurten, pysähtyneiden translaation esi-initiaatiokompleksien aggregaattien, niin sanottujen stressigranulaatioiden (SG), kokoamiseen. Useat raportit osoittavat, että flavivirukset muokkaavat stressirakeiden (SG) kokoonpanoa. Koska ZIKV on uusi patogeeni, tiedetään kuitenkin vain vähän siitä, miten ZIKV moduloi isäntäsolun stressivastetta. Tässä työssä tutkimme, miten ZIKV moduloi SG-kokoonpanoa. Osoitamme, että ZIKV vaikuttaa negatiivisesti SG-kokoonpanoon natriumarseniitin (Ars) indusoimissa oksidatiivisissa stressiolosuhteissa, jotka johtavat eIF2α:n fosforylaatioon. Sitä vastoin SG-kokoonpanossa ei havaittu mitattavaa eroa niiden solujen välillä, joita oli käsitelty natriumseleniitillä (Se) tai Pateamiini A:lla (PatA), jotka käynnistävät eIF2α:sta riippumattoman SG-kokoonpanon. Mielenkiintoista on, että ZIKV-infektio heikensi huomattavasti eIF2α:n fosforylaatiota, joka käynnistyi Ars:lla käsitellyissä infektoiduissa soluissa, ja SG-kokoonpanon kumoaminen ZIKV-infektoituneissa soluissa on ainakin osittain riippuvainen eIF2α:n fosforylaation poistumisesta. Nämä tiedot osoittavat, että ZIKV saa aikaan mekanismeja, joilla torjutaan isännän antiviraalisia stressireaktioita ja edistetään soluympäristöä, joka on otollinen viruksen replikaatiolle. Sitaatti: Amorim R, Temzi A, Griffin BD, Mouland AJ (2017) Zika-virus estää eIF2α-riippuvaista stressirakeiden kokoamista. PLoS Negl Trop Dis 11 (7): e0005775. https://doi.org/10.granules (SG). Havaitsimme, että ZIKV estää natriumarseniitin (Ars) indusoiman SG-kokoonpanon, mutta ei natriumseleniitin tai Pateamiini A:n. Osoitamme, että tämä ero liittyy ZIKV:n kykyyn moduloida eIF2α:n defosforylaatiota sen fosfataasin kautta. Työmme osoittaa, että ZIKV estää isännän stressivasteen ylläpitääkseen soluympäristöä, joka on otollinen viruksen replikaatiolle. Zikavirus estää stressirakeiden kokoamista PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.

**Tulos**

Zika-virus estää eIF2α-riippuvaisen stressirakeen kokoonpanon

**Esimerkki 1.977**

Adenovirukset (Ads) ovat kasvattaneet suosiotaan geeninsiirtovektoreina terapeuttisissa ja ennaltaehkäisevissä sovelluksissa. Ad:n pääsy isäntäsoluihin edellyttää solupinnan reseptorien ja viruskapsidiproteiinien välisiä erityisiä vuorovaikutuksia. Useita solunpinnan molekyylejä on tunnistettu reseptoreiksi, jotka mahdollistavat ad:n kiinnittymisen ja pääsyn. Ad-vektoreiden kudostrooppisuuteen vaikuttaa suuresti niiden reseptorien käyttö. On tutkittu erilaisia strategioita Ad-vektorin trooppisuuden muuttamiseksi manipuloimalla reseptorien kanssa vuorovaikutuksessa olevia osia.

**Tulos**

Adenovirusreseptorit ja niiden merkitys geenien toimittamisessa

**Esimerkki 1.978**

Hepatiitti E -virus (HEV) on viime aikoina osoittautunut aiheuttavan kroonisen infektion joillakin immunosuppressoituneilla henkilöillä, mukaan lukien maksan ulkopuoliset oireet akuuteilla ja kroonisilla potilailla. Nisäkäs MAPK-JNK1/2 ilmentyy hepatosyyteissä, joiden tiedetään osallistuvan anti-apoptoottiseen signaalireittiin pysyvän infektion aikaansaamiseksi. Vaikka HEV-ORF3-proteiinin in vitro-modulaatio solujen MAPK-ERK-kaskadin modulaatiolla ehdotetaan olevan merkitystä isännän patobiologiassa, JNK-moduulin aktivoitumista ei ole toistaiseksi tutkittu. Tässä raportissa olemme ensimmäistä kertaa osoittaneet todisteita MAPK-JNK1/2-aktivaatiosta HEV-ORF3:n avulla käyttäen viruksen replikonia ja ekspressiovektoria ihmisen hepatoomasoluissa. Fosfo-ELISA-pohjainen suhteellinen kvantitatiivisuus on osoittanut \*54 % ja \*66 % JNK1/2:n fosforylaatiota replikon-RNA:n ja ORF3-vektorin DNA:n transfektoimissa soluissa. Löydöksemme ehdottaa kuitenkin molekyylitutkimusten jatkamista JNK1/2:n roolin vahvistamiseksi HEV:n patogeneesissä.

**Tulos**

Hepatiitti E -viruksen ORF3-proteiinin aiheuttama MAPK-JNK1/2-aktivoituminen viljellyissä hepatoomasoluissa.

**Esimerkki 1.979**

Vaikka virusten tiedetään olevan toiseksi yleisin etiologinen tekijä yhteisöpneumoniassa (CAP), terveydenhuoltoon liittyvää pneumoniaa (HCAP) sairastavien potilaiden hengitystievirusprofiilia ei ole vielä selvitetty. Tutkimme hengitystievirusinfektion esiintyvyyttä ja kliinistä vaikutusta aikuispotilailla, joilla on HCAP. HCAP:n tai CAP:n vuoksi tammikuun ja joulukuun 2016 välisenä aikana Koreassa sijaitsevaan tertiääriseen lähetesairaalaan otetut potilaat kirjattiin prospektiivisesti, ja virusten tunnistaminen suoritettiin käyttämällä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR). 452:sta kirjatusta potilaasta (224:llä oli HCAP, 228:lla CAP) 430:lla (95,1 %) potilaalla näytteet hengitystieviruksia varten kerättiin ysköksestä tai endotrakeaalisesta aspiraatista ja 22:lla (4,9 %) potilaalla nenänielunäytteistä. Virusinfektion sai 87 (19,2 %) potilasta, ja virustartunnan saaneiden osuus oli merkittävästi pienempi HCAP-ryhmässä kuin CAP-ryhmässä (13,8 % vs. 24,6 %, p = 0,004). Sekä HCAP- että CAP-ryhmässä influenssa A oli yleisin hengitystievirus, ja sen jälkeen tuli entero-rhinovirus. Myös hengitystievirusten kausittaiset jakaumat olivat samanlaiset molemmissa ryhmissä. HCAP-ryhmässä virusinfektio johti samanlaiseen sairaalassaoloaikaan ja sairaalakuolleisuuteen kuin virus-bakteeri -koinfektio ja bakteeri-infektio, ja CAP-ryhmässä tulokset olivat samanlaiset. Päätelmät

**Tulos**

Virusinfektioiden vertailu terveydenhuoltoon liittyvässä keuhkokuumeessa (HCAP) ja yhteisössä saadussa keuhkokuumeessa (CAP).

**Esimerkki 1.980**

Ihmisen autoimmuunisairauksien lukuisien eläinmallien kehittäminen ja käyttö on edistänyt merkittävästi taudin patogeenisten mekanismien ymmärtämistä ja tarjonnut vankkoja ja luotettavia malleja uusien hoitostrategioiden testaamiseen. Kuitenkin vain harvat terapeuttisia hoitoja koskevat prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet tehoa kliinisessä käytössä, mikä johtuu mahdollisesti ihmisten ja muiden eläinten biologisista eroista. Vaikka ihmisen sairauksien eläinmallit ovat epätäydellisiä, on tärkeää ymmärtää ihmisen sairauden ja sen eläinmallien väliset erot ja suunnitella kokeelliset tutkimukset, joissa käytetään eläinmalleja esitettävien kysymysten kannalta tarkoituksenmukaisesti. Tässä katsauksessa luodaan katsaus kolmen ihmisen neuroimmunologisen sairauden, multippeliskleroosin, Guillain-Barrén oireyhtymän ja myasthenia graviksen, nykyisin käytössä oleviin eläinmalleihin sekä kunkin mallin etuihin ja haittoihin ja siihen, miten ne korreloivat tai eroavat ihmisen vastaavasta sairaudesta.

**Tulos**

Eläinmallit neuroimmunologisten sairauksien tutkimiseen

**Esimerkki 1.981**

aiheuttaa tappavan aivotulehduksen, jossa aivoihin tunkeutuu runsaasti makrofageja ja neutrofiilejä, mutta vain vähän T-soluja, verrattuna neurovaimennettuun kantaan RA59. Sen määrittämiseksi, vastaako kemokiinien ilmentyminen solujen infiltraatiota, määriteltiin kemokiinien proteiini- ja RNA-tasot tartunnan saaneiden hiirten aivoista. RJHM-infektoituneilla hiirillä oli vähemmän T-solujen (CXCL9, CXCL10), mutta enemmän makrofageja houkuttelevia (CCL2) kemokiiniproteiineja verrattuna RA59:ään. RJHM indusoi myös huomattavasti enemmän CXCL2:n (neutrofiilien kemoattraktantti) mRNA:ta kuin RA59. Neurovirulentti piikkigeenikimera SJHM/RA59 indusoi aivoissa korkeita T-solujen ja makrofagien määriä verrattuna heikennettyyn SA59/RJHM-kimeraattiin. Vastaavasti SJHM/RA59 indusoi korkeampia CXCL9-, CXCL10- ja CCL2-proteiinipitoisuuksia verrattuna SA59/RJHM:ään. Kemokiinien mRNA-mallit olivat yleisesti ottaen yhteneväiset. Siten kemokiinikuviot vastaavat soluvälitteistä infiltraattia, ja piikkiproteiini vaikuttaa makrofagien mutta ei T-solujen kemokiinien tasoihin. Journal of NeuroVirology (2008) 14, 5-16.

**Tulos**

Kemokiinien ilmentyminen hiiren hepatiittiviruksen aiheuttaman enkefaliitin aikana: Spike- ja taustageenien osuus.

**Esimerkki 1.982**

Kymmenen vuotta on kulunut siitä, kun löydettiin angiotensiiniä konvertoiva entsyymi 2 (ACE2), joka on osa reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) ACE2-angiotensiini (Ang)-(1-7)-Mas-vastesäätöakselia. ACE2:ta pidetään ACE-Ang II-angiotensiini II tyyppi 1 -reseptoriakselin (AT 1 R) vasokonstriktiivisten, proliferatiivisten, fibroottisten ja proinflammatoristen vaikutusten endogeenisena säätelijänä. Sekä eläinkokeissa että kliinisissä tutkimuksissa on määritetty ACE2:n rooli keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa (PAH). On olemassa tieteellistä näyttöä siitä, että ACE2 ylläpitää RAS-tasapainoa ja sillä on suojaava rooli PAH:ssa. Keuhkojen ACE2:n aktivoituminen voisi vaikuttaa PAH:n patogeneesiin ja toimia uutena terapeuttisena kohteena PAH:ssa. Nykyisillä hoitostrategioilla ja toimenpiteillä on vain rajallinen menestys, ja PAH on edelleen kuolemaan johtava sairaus. Näin ollen tarvitaan lisätutkimuksia, joissa vahvistetaan uudenlainen terapeuttinen potentiaali ja määritellään ACE2-Ang-(1-7)-Mas-vastesäätöakselin mekanismi PAH:ssa.

**Tulos**

Reniini-angiotensiinijärjestelmän vasoprotective-akselin kohdentaminen: Uusi strateginen lähestymistapa keuhkoahtaumataudin hoitoon

**Esimerkki 1.983**

Suojaa suolistoinfektioita vastaan voidaan tarjota antamalla patogeenin neutraloivia vasta-aineita suun kautta. Passiivisen immuniteetin aikaansaamiseksi luotiin 18 linjaa siirtogeenisiä hiiriä, jotka erittivät maitoon rekombinantti monoklonaalista vasta-ainetta (Mab), joka neutraloi tarttuvan gastroenteriitin koronaviruksen (TGEV). Geenit, jotka koodaavat kimeeristä Mab:ia, jossa on hiiren TGEV-spesifisen Mab 6A.C3:n muuttuvat moduulit ja ihmisen lgG-isotyyppisen Mab:n pysyvät moduulit, ekspressoitiin heran happamasta proteiinista, joka on runsas maitoproteiini, peräisin olevien säätelysekvenssien valvonnassa. Mab 6A.C3 sitoutuu useiden lajien koronaviruksissa esiintyvään erittäin konservoituneeseen epitooppiin, joka ei mahdollista neutralisaatiopakomutaatioiden valintaa. Siirtogeenisten hiirten maidossa saatiin 10'-vasta-aineen ekspressiotitterit, jotka vähensivät TGEV-infektiivisyyttä 10'-kertaisesti. Vasta-ainetta syntetisoitiin korkeina pitoisuuksina koko imetyksen ajan. Matriisin kiinnittymisalueen sekvenssien integrointi vasta-ainegeenien kanssa johti vasta-ainetitterin 20-10 000-kertaiseen kasvuun 50 prosentissa siirtogeenisistä eläimistä. Vasta-aineen ilmentymistasot olivat riippumattomia siirtogeenin kopioluvusta ja riippuvaisia integraatiokohdasta. Maitoon virusta neutraloivia vasta-aineita tuottavien siirtogeenisten eläinten tuottaminen voisi tarjota keinon suojautua vastasyntyneiden suolistoinfektioita vastaan.

**Tulos**

Passiivisen iITIInisuuden kehittäminen siirtogeenisissä iniceissa, jotka erittävät virusta neutraloivia vasta-aineita maitoon.

**Esimerkki 1.984**

Tämän raportin tavoitteena on analysoida CMV-viruskuorman (VL) arvoa bronkoalveolaarisessa huuhtelussa (BAL) allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (AHSCT) vastaanottajilla ja analysoida CMV:n kvantifioinnin vastaavuutta plasma- ja BAL-näytteistä. Mukaan otettiin 56 potilasta; 16:lta (28,6 %) potilaalta, joilla oli keuhkosairauden oireita, otettiin BAL-näyte, ja 7:llä (43,7 %) potilaalla oli VL 4150 kopiota/ml (kuudella oli todennäköinen CMV-pneumonia). CMV-pneumoniaa sairastavat potilaat olivat naisia (100 %), heidän keski-ikänsä oli 53,5 vuotta, ja mediaaniaika elinsiirrosta oireiden alkamiseen oli 67,5 päivää. Keuhkokuume oli varhainen kolmessa tapauksessa (ilmaantuvuus 5,4 %). Mediaani BAL VL oli 53 250 kopiota/ml ja plasman VL 538 kopiota/ml (yhdellä potilaalla plasman VL oli negatiivinen). Kolmella (50,0 %) potilaalla tilanne parani ensimmäisellä hoitoviikolla, ja plasman VL-arvo muuttui negatiiviseksi; kolme muuta potilasta (50,0 %) menehtyi CMV-keuhkokuumeeseen, joka ei kestänyt hoitoa. Näin ollen mitä tahansa CMV VL -arvoa BAL:ssa, erityisesti jos se on suurempi kuin plasman VL-arvo, ja yhteensopivia merkkejä tai oireita on pidettävä AHSCT:n vastaanottajien CMV-keuhkokuumeeseen viittaavana, ja heidän on saatava erityishoitoa.

**Tulos**

CMV-viruskuormitus bronkoalveolaarisessa huuhtelussa keuhkokuumeen diagnosoimiseksi allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron yhteydessä.

**Esimerkki 1.985**

Elämme vihamielisessä ympäristössä, jossa meitä ympäröivät mikrobipatogeenit ja jossa olemme alttiina erilaisille fysikaalisille ja kemiallisille haitoille. Selviytyäkseen tässä ympäristössä selkärankaiset ovat kehittäneet monimutkaisen immuunijärjestelmän. Tärkeä osa tätä puolustusta on nopean vasteen elementtien sijoittaminen todennäköisimpiin hyökkäyspaikkoihin, jotka ovat kehon ja ympäristön väliset epiteelisolujen rajapinnat ihossa, suolistossa ja keuhkoissa. Koska iho on elimistön suurin ja alttein rajapinta ympäristöön, sillä on keskeinen rooli isännän puolustuksessa. Ennen kuin ihon immunologiset puolustusmekanismit löydettiin suhteellisen hiljattain, ihon rajapintaa pidettiin passiivisena esteenä isännän ja vihamielisen ympäristön välillä. Muutaman viime vuosikymmenen aikana on kuitenkin käynyt ilmeiseksi, että epidermiksen mekaanista puolustusmekanismia vahvistaa monipuolinen ja vankka immuunivalvontajärjestelmä 1 (KUVA 1) . Immuunivalvonnan ratkaiseva merkitys homeostaasin ylläpitämisessä käy ilmi siitä, että ihon pahanlaatuisten kasvainten ja infektioiden esiintymistiheys ja vakavuus lisääntyvät huomattavasti, kun immuunitoiminta on rajoittunut, esimerkiksi potilailla, joilla on geneettisiä ja hankittuja immuunipuutostiloja, ja potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa elinsiirron jälkeen 2,3 . Ihon puolustusmekanismien säätely on myös ratkaisevan tärkeää, sillä epäasianmukainen tai väärin suunnattu immuunitoiminta on osallisena monien erilaisten hankittujen tulehduksellisten ihosairauksien, kuten psoriaasin, atooppisen ja allergisen kosketusihottuman, jäkälän planuksen, alopecia areatan ja vitiligon patogeneesissä 4-10 . Immuunitoiminnan häiriöiden merkitystä näissä tiloissa korostaa niiden vaste immunosuppressiivisiin hoitotoimenpiteisiin [11] [12] [13] [14] . Ihon immuunivalvonnan mekanismien ja kudospesifisten immuunivasteiden ymmärtämisellä on myös tärkeitä vaikutuksia rokotteiden rationaaliseen suunnitteluun. Suojaavan immuniteetin edistämiseksi immunisaatioprotokollan on synnyttävä antigeenispesifisen immuunivasteen lisäksi myös tehokas muistivaste, joka antaa pitkäaikaisen suojan todennäköisimmissä hyökkäyskohdissa. Tämä pätee yhtä lailla immunisaatioon tarttuvia organismeja vastaan, jotka useimmiten tunkeutuvat ihon tai ruoansulatuskanavan tai hengitysteiden epiteelin kautta, kuin immuunivasteen aikaansaamiseen kasvaimia vastaan. Kuten käsittelemme, käytetty adjuvanttistimulaation reitti ja keinot voivat vaikuttaa tiettyjen rokotusstrategioiden tehokkuuteen ja hyödyllisyyteen. Tässä katsauksessa käsittelemme näitä kysymyksiä ihon immuunimekanismien ymmärtämisessä viime aikoina saavutetun edistyksen yhteydessä ja korostamme ihon ja ympäristön välistä vuorovaikutusta. Iho on kehon ja ympäristön ensisijainen rajapinta, ja se on ensimmäinen puolustuslinja monenlaisia mikrobiperäisiä taudinaiheuttajia ja traumoja vastaan. Sen lisäksi, että iho toimii fyysisenä esteenä, sillä on monia aktiivisia puolustusmekanismeja. Tässä katsauksessa käsittelemme synnynnäisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän vuorovaikutusta ihossa mallina immuunitoiminnalle epiteelisolujen ja ympäristön rajapinnoilla. Tämän katsauksen aiheena on, miten nämä mekanismit selittävät ihon immuunivalvonnan vankan luonteen ja miten niiden säätelyhäiriöt johtavat tulehduksellisten ihosairauksien ja ihoperäisten kasvainten patogeneesiin.

**Tulos**

IMMUUNIVALVONTA IHOLLA: MEKANISMIT JA KLIINISET SEURAUKSET

**Esimerkki 1.986**

Hepatiitti C -virus (HCV) aiheuttaa sytopaattisia vaikutuksia hepatosyyttien apoptoosin muodossa, jonka ajatellaan johtuvan virusproteiinien ja isäntätekijöiden välisestä vuorovaikutuksesta. Käyttämällä reittispesifistä PCR-joukkoa tunnistimme 9 apoptoosiin liittyvää geeniä, jotka ovat epäsäänneltyjä HCV-infektion aikana, ja näistä BH3-yksinoikeudella pro-apoptoottinen Bcl-2-perheen proteiini, BIK, oli johdonmukaisesti ylössäännelty mRNA- ja proteiinitasolla. BIK:n poistaminen suojasi isäntäsoluja HCV:n aiheuttamalta kaspaasi-3/7-aktivaatiolta mutta ei HCV:n estävää vaikutusta solujen elinkelpoisuuteen. Lisäksi viruksen RNA:n replikaatio ja vapautuminen tukahdutettiin merkittävästi BIK:n poistetuissa soluissa, ja RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin NS5B:n yliekspressio kykeni indusoimaan BIK:n ilmentymistä. Immunofluoresenssi- ja koimmunoprecipitaatiomääritykset osoittivat BIK:n ja NS5B:n yhteislokalisaatiota ja vuorovaikutusta, mikä viittaa siihen, että BIK saattaa olla vuorovaikutuksessa HCV:n replikaatiokompleksin kanssa NS5B:n kautta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että BIK on välttämätön HCV:n replikaatiolle ja että NS5B pystyy indusoimaan BIK:n ilmentymistä.

**Tulos**

NS5B indusoi hepatiitti C -viruksen RNA:n replikaatiolle ja viruksen vapautumiselle välttämättömän vain BH3-proteiinin, BIK:n, ylössäätelyä.

**Esimerkki 1.987**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin infrapunalämpökuvausta (IRT) keinona havaita suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) saastuttamat naudat ennen ja jälkeen kliinisten oireiden kehittymisen. Alustava IRT-kuvaus osoitti, että jalkojen lämpötila nousi suu- ja sorkkatautiviruksen saaneilla eläimillä. Suu- ja sorkkatautitartunnan aikana mitattiin terveiden (n = 53), suoraan rokotettujen (DI) (n = 12), kontakti- (CT) (n = 6) ja rokotekokeilussa olevien (VT) (n = 21) nautojen jalkojen maksimilämpötilat. Raja-arvoksi asetettiin 34,4 °C (herkkyys = 61,1 %, spesifisyys = 87,7 %), jotta suu- ja sorkkatautiviruksen tartunnan saaneet eläimet voitaisiin havaita sekä ennen kliinisten oireiden havaitsemista että sen jälkeen. Seitsemässä eläimessä 12:sta (58 %) DI-eläimestä ja 3/6:ssa (50 %) CT-eläimestä jalkojen maksimilämpötila ylitti 34,4 °C:n raja-arvon ennen jalkojen rakkuloiden kehittymistä. Sitä vastoin vain 5/21 (24 %) VT-eläimellä jalkojen prekliiniset lämpötilat ylittivät tämän raja-arvon, mikä saattaa viitata tämän ryhmän osittaiseen rokotussuojaan. Nämä tulokset osoittavat, että IRT on lupaava seulontatekniikka, jonka avulla voidaan nopeasti tunnistaa mahdollisesti tartunnan saaneet eläimet varmistavaa diagnostista testausta varten suu- ja sorkkataudin puhkeamisen aikana. Tätä tekniikkaa on arvioitava edelleen, jotta voidaan määrittää IRT:n arvo sellaisten eläinten havaitsemisessa, joilla on lieviä kliinisiä oireita tai subkliinisiä infektioita. Julkaisija: Elsevier Ltd.

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautivirustartunnan saaneiden nautojen havaitseminen infrapunalämpökuvauksen avulla

**Esimerkki 1.988**

Uusi rokote naudan virusripulia (BVD) vastaan aiheutti patogeenisten vasta-aineiden tuotantoa 5-10 prosentissa BVD-rokotetuista lehmistä. Näiden vasta-aineiden siirtyminen ternimaidon välityksellä aiheutti vasikoille naudan vastasyntyneiden vastasyntyneiden pansytopeniaa (Bovine neonatal pancytopenia, BNP), jonka kuolleisuusaste oli 90 prosenttia. BNP:n puhkeamisen taustalla olevia täsmällisiä immunologisia mekanismeja ei vielä täysin tunneta. Saadaksemme lisätietoa näistä mekanismeista analysoimme alloreaktiivisten vasta-aineiden tuottajien (BNP-lehmien) ja ei-reagoivien lehmien immuuniproteomia. Kun perifeerisestä verestä peräisin olevia lymfosyyttejä (PBL) oli stimuloitu in vitro, havaitsimme BNP-soluissa selvästi poikkeavia useiden immuunivasteen pääsäätäjien ilmentymistasoja, mikä viittaa muuttuneeseen immuunifenotyyppiin, johon liittyy vakava immuunivasteen säätelyhäiriö BNP-lehmillä. Mielenkiintoista on, että havaitsimme tämän vastemallin myös 22 prosentilla ei-BVD-rokotetuista lehmistä, mikä viittaa geneettiseen alttiuteen tämän poikkeavan immunologisen fenotyypin (ID) syntyyn naudoilla. Lisäksi analysoimme ID-fenotyypin toiminnallista korrelaatiota 10 terveysparametrin ja 6 sairauden kanssa 38 kuukauden takautuvassa tutkimuksessa. Utaretulehduksen merkittävästi lisääntynyt esiintyvyys ID-lehmien keskuudessa korostaa tämän poikkeavan immuunivasteen kliinistä merkitystä ja sen mahdollista vaikutusta kykyyn torjua infektioita.

**Tulos**

Naudan toiminnallisesti erilainen immunologinen fenotyyppi on yhteydessä korkeampaan utaretulehduksen esiintyvyyteen.

**Esimerkki 1.989**

Taustaa: Nykyiset tavanomaiset ei-molekulaariset diagnostiset menetelmät, kuten virusviljely ja immunofluoresenssi (DFA), ovat aikaa vieviä, työvoimavaltaisia tai herkkyydeltään rajallisia. Useat multipleksimolekyylimääritykset ovat kalliita. Sen vuoksi on tarpeen kehittää hengitysteiden viruspatogeenien nopea ja herkkä diagnoosi. Menetelmät: Kehitettiin GeXP-pohjainen multiplex RT-PCR-määritys (GeXP-määritys), jolla voidaan havaita samanaikaisesti kuusitoista eri hengitystievirustyyppiä/alatyyppiä. RT-PCR:n käynnistämiseen käytettiin seitsemäntoista sarjaa kimeerisiä alukkeita, ja RT-PCR:n seuraavissa sykleissä käytettiin yhtä paria universaaleja alukkeita. GeXP-määrityksen spesifisyyttä tutkittiin positiivisilla kontrolleilla kunkin virustyypin/alatyypin osalta. Herkkyyttä arvioitiin tekemällä määritys kaikkien RNA-virusten ja Adv- ja HBoV-kohdesekvenssiä sisältävien plasmidien in vitro transkriptoidun RNA:n kymmenkertaisilla sarjalaimennoksilla. GeXP-määritystä arvioitiin edelleen käyttämällä 126 kliinistä näytettä ja sitä verrattiin Luminex xTAG RVP Fast -määritykseen. Tulokset: GeXP-määrityksen herkkyys oli 20-200 kopiota yksittäisen viruksen osalta ja 1000 kopiota, kun kaikki 16 ennalta sekoitettua viruskohdetta olivat läsnä. GeXP-määritystä käyttäen tehdyt 126 kliinisen näytteen analyysit osoittivat, että GeXP-määritys ja RVP Fast -määritys vastasivat täysin toisiaan 109/126 näytteen (88,51 %) osalta. GeXP-määritys oli herkempi kuin RVP Fast -määritys HRV:n ja PIV3:n havaitsemisessa ja hieman vähemmän herkkä HMPV:n, Adv:n, RSVB:n ja HBoV:n havaitsemisessa. GeXP-määrityksen koko prosessi 12 näytteen osoittamiseksi saatiin päätökseen 2,5 tunnissa. Päätelmät: Yhteenvetona voidaan todeta, että GeXP-määritys on nopea, kustannustehokas, herkkä, spesifinen ja suuren läpimenoasteen menetelmä hengitystievirusinfektioiden havaitsemiseksi.

**Tulos**

GeXP-pohjaisen multipleksisen käänteistranskriptio-PCR-määrityksen kehittäminen kuudentoista ihmisen hengitystieviruksen tyypin/alatyypin samanaikaista havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.990**

Ihmisen sytomegalovirus (HCMV) on ubiikki betaherpesvirus, joka aiheuttaa usein sairastuvuutta ja kuolleisuutta henkilöillä, joilla on riittämätön immuniteetti, kuten elinsiirron saaneilla, aids-potilailla ja synnynnäisesti infektoituneilla vastasyntyneillä. HCMV-infektioiden hoitoon on hyväksytty useita viruslääkkeitä. Pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla voi kuitenkin syntyä resistenttejä HCMV-mutaatioita. Lisäksi sivuvaikutukset ja riski aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia rajoittavat tällä hetkellä hyväksyttyjen HCMV:n vastaisten viruslääkkeiden käyttöä. Siksi uusien lääkekohteiden tunnistaminen on kliinisesti tärkeää. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on tunnistettu DNA-vaurioita sitova proteiini 1 (DDB1) ja solukulliinin (Cul) RING-ubikitiini- (Ub-) ligaasien (CRL) perhe isäntäperäisiksi tekijöiksi, joilla on merkitystä ihmisen ja hiiren sytomegalovirusten replikaation kannalta. Ensimmäistä CRL:ää inhiboivaa yhdistettä Pevonedistaattia (myös MLN4924) tutkitaan parhaillaan kasvainlääkkeenä useissa kliinisissä tutkimuksissa. Sytomegalovirukset käyttävät CRL:ää viruksen proteiinien määrän säätelyyn ja synnynnäiseen ja sisäiseen immuniteettiin osallistuvien isännän rajoitustekijöiden proteasomaalisen hajoamisen indusoimiseen. Näin ollen CRL-aktiivisuuden farmakologinen estäminen vähentää viruksen lisääntymistä soluviljelmissä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisistä tiedoista, jotka koskevat DDB1:n ja CRL:ien merkitystä sytomegaloviruksen replikaation aikana, ja keskustellaan CRL:ää estävien lääkkeiden mahdollisuuksista ja haitoista mahdollisina HCMV:n vastaisina viruslääkkeinä.

**Tulos**

Molekyylitieteet Cellular Cullin RING Ubiquitin Ligases: Sytomegalovirusten lääkkeelliset isäntäriippuvuustekijät

**Esimerkki 1.991**

Kirjekuorivirusten kohdesolutrooppisuutta säätelevät virusproteiinien ja solureseptorien väliset vuorovaikutukset, jotka määrittävät alttiuden isäntäsolun, kudoksen tai lajin tasolla. Useat muut solupinnan osat voivat kuitenkin myös sitoa viruksen kuoriglykoproteiineja, ja ne voivat toimia sieppausreseptoreina, jotka toimivat kiinnittymistekijöinä virushiukkasten keskittymisessä solun pinnalle tai virusinfektion levittämisessä kohde-elimiin tai alttiisiin soluihin isännän sisällä. Tässä tutkimuksessa käytimme Junín-viruksen (JUNV) tai JUNV:n glykoproteiinikompleksin (GPC) pseudotyyppisiä hiukkasia tutkiaksemme niiden kykyä tulla ihmisen C-tyypin lektiinien hDC- tai hL-SIGN:n sisäistämiksi. Tuloksemme osoittavat, että hDC- ja hL-SIGN voivat välittää Junín-viruksen pääsyä soluihin, ja niillä voi olla tärkeä rooli viruksen infektiossa ja leviämisessä isäntään.

**Tulos**

Ihmisen DC-SIGN- ja L-SIGN-merkkien hyödyntäminen uuden maailman arenaviruksen, Junín-viruksen, isäntäsoluihin tunkeutumisessa ja infektiossa.

**Esimerkki 1.992**

Newcastlen tautiviruksen (NDV) nukleoproteiini (NP) toimii ensisijaisesti viruksen genomin kapsidoimiseksi RNA:n transkriptiota, replikaatiota ja pakkaamista varten. Tämä konservoitunut monitoiminen proteiini on myös tehokas indusoimaan NDV-spesifisiä vasta-aineita kanoissa. Tässä tutkimuksessa paikallistimme konservoidun B-solujen immunodominantti-epitoopin (IDE), joka ulottuu jäännösten 447-455 välille, ja tuotimme onnistuneesti käänteisgenetiikan avulla rekombinanttisen NDV:n, josta IDE puuttuu. Huolimatta NP-IDE:n kattavien NP-jäännösten 443-460 poistamisesta mutantti NDV lisääntyi alkioiduissa spesifisistä patogeeneistä vapaissa kananmunissa emoviruksen tasoa vastaavalla tasolla. Lisäksi NP-IDE:n tilalle lisättiin in-frame hiiren hepatiittiviruksen (MHV) S2-glykoproteiinin B-soluepitooppi. Rekombinantti-virukset, jotka ilmentävät asianmukaisesti tuotettua MHV-epitooppia, tuotettiin onnistuneesti, mikä osoittaa, että NP-IDE ei ainoastaan ole tarpeeton viruksen replikaatiolle, vaan se voidaan myös korvata vieraalla sekvenssillä. Hybridi-rekombinanteilla immunisoidut kanat tuottivat spesifisiä vasta-aineita MHV:n S2-glykoproteiinia vastaan, ja niistä puuttuivat kokonaan NP-IDE:tä vastaan suunnatut vasta-aineet. Nämä merkityt NDV-rekombinanttituotteet yhdessä diagnostisen testin kanssa mahdollistavat rokotettujen eläinten serologisen erottamisen tartunnan saaneista eläimistä, ja ne voivat olla hyödyllisiä välineitä ND:n hävittämisohjelmissa. NP-geenin mutaation sallivan alueen tunnistaminen mahdollistaa rationaalisen lähestymistavan suojaavien epitooppien lisäämiseen, ja sillä voi olla merkitystä NDV-pohjaisten ristiinsuojaavien merkkirokotteiden suunnittelussa.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen (NDV) merkkiainerokote: NDV:n nukleoproteiinigeenin immunodominantti epitooppi voidaan poistaa tai korvata vieraalla epitoopilla.

**Esimerkki 1.993**

Perustuen useisiin uraauurtaviin katsauksiin, joissa määriteltiin ja kiinnitettiin huomiota uusiin tartuntatauteihin, ehdotettiin "konvergenssimallia" selittämään tautien ilmaantumisen monitekijäistä kausaalisuutta. Mallin mukaan tautien ilmaantuminen johtuu geneettisten, fyysisten, ekologisten ja sosiaalisten tekijöiden yhteisvaikutuksesta. Kehitimme ja testasimme mallia erittäin patogeenisen lintuinfluenssan (HPAI) H5N1:n ilmaantumisesta, joka perustuu epäiltyihin konvergenssitekijöihin, jotka liittyvät pääasiassa maankäytön muutoksiin. Perustuen aiempiin paikkatietoon perustuviin tilastollisiin tutkimuksiin, joissa tunnistettiin kaupungistumiseen liittyviä luonnollisia ja inhimillisiä riskitekijöitä, lisäsimme uusia tekijöitä testataksemme, voitaisiinko syy-yhteysmekanismit ja patogeeniset maisemat tunnistaa tarkemmin. Tuloksemme viittaavat siihen, että kaupungistuminen yhdistää alueellisesti riskitekijöitä ja tuottaa tietyntyyppisiä kaupunkien läheisiä maisemia, joissa HPAI H5N1:n ilmaantumisriski on huomattavasti suurempi. Työssä korostetaan, että Vietnamin kaupunkien lähialueilla on korkeampi kanatiheys, ankan- ja hanhiparvien koon moninaisuus ja riisin tai vesiviljelyn osuus maasta kuin maaseutu- ja kaupunkialueilla. Havaitsimme myös, että maankäytön monimuotoisuus, joka on korvikemittari isäntäpopulaatioiden mahdolliselle sekoittumiselle ja muille tekijöille, jotka todennäköisesti vaikuttavat viruksen leviämiseen, parantaa merkittävästi mallin ennustettavuutta. Vastaavasti maisemissa, joissa siipikarjatuotannon intensiiviset ja laajamittaiset muodot ovat päällekkäisiä, havaittiin suurempi riski. Nämä tulokset tukevat konvergenssihypoteesia yleisesti ja osoittavat, että EID:n ennaltaehkäisyä ja valvontaa voidaan parantaa yhdistämällä näiden tekijöiden maantieteellinen seuranta patogeenien seurantaohjelmiin.

**Tulos**

Todisteet lähentymismallin puolesta: Korkeapatogeenisen lintuinfluenssan (H5N1) ilmaantuminen Vietnamissa.

**Esimerkki 1.994**

Vaikka useat raportit viittaavat siihen, että tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kulkeutuminen on riippuvainen lipidisäiliöistä ja alhaisesta pH:sta, endosyyttinen reitti ja solunsisäinen kulkeutuminen ovat epäselviä. Tässä tutkimuksessa pyrimme valottamaan IBV-infektion varhaisia vaiheita. Käyttämällä kemiallisia inhibiittoreita, RNA-interferenssiä ja dominoivia negatiivisia mutaatioita havaitsimme, että lipidilauttoja ja matalaa pH:ta todellakin tarvittiin viruksen sisäänpääsyyn; IBV käytti pääsääntöisesti klatriinivälitteistä endosytoosia (CME) sisäänpääsyyn; GTPaasi dynamiini 1 osallistui virusta sisältävän vesikkelin pilkkoutumiseen; ja IBV:n tunkeutuminen soluihin johti aktiiviseen sytoskelettirakenteen uudelleenjärjestelyyn. Käyttämällä R18-merkittyä virusta havaitsimme, että viruspartikkelit liikkuivat klassista endosomi/lysosomi -rataa pitkin. Rab5:n ja Rab7:n toiminnallinen inaktivointi esti IBV-infektion merkittävästi. Käyttämällä kaksois-R18/DiOC-merkittyä IBV:tä havaitsimme, että kalvojen fuusio indusoitui 1 tunnin kuluttua myöhäisessä endosomissa/lyysosomissa.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen kulkeutuminen riippuu pääasiassa klatriinivälitteisestä endosytoosista ja edellyttää klassista endosomaalista/lyysosomaalista järjestelmää.

**Esimerkki 1.995**

Taustaa: HIV/aids on yksi leimatuimmista sairauksista kaikkialla maailmassa. Hivin kanssa elävien ihmisten keskuudessa itsestigmatisointi on yleistä, ja se on merkittävä este hivin ehkäisylle ja hoidolle. Tavoite: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kuvata leimautumisen kokemuksia ja tutkia mahdollisia tekijöitä, jotka saattavat liittyä leimautumiseen hongkongilaisten PLHIV-henkilöiden keskuudessa. Suunnittelu: Suoritettiin laadullisia syvähaastatteluja. Tutkimusympäristö ja osallistujat: 15 PLHIV-henkilöä rekrytoitiin kahdesta paikallisesta HIV:n ehkäisyä käsittelevästä kansalaisjärjestöstä. Osallistujia haastateltiin heidän näkemyksistään ja tunteistaan itsestään PLHIV-henkilönä ja niihin vaikuttavista tekijöistä, kokemuksista syrjinnästä, leimaavasta käyttäytymisestä, paljastamiseen liittyvistä kysymyksistä, sosiaalisista suhteista ja HIV:n mahdollisista vaikutuksista. Temaattiset analyysit paljastivat kolme tasoa tekijöille, jotka saattavat liittyä leimautumiseen: (i) intrapersoonallinen taso (väärät käsitykset HIV:stä, omavastuun osoittaminen, vakava sairaustila, lääkityksen sivuvaikutukset), (ii) interpersoonallinen taso (syrjintä, sosiaalinen hylkääminen) ja (iii) sosiaalinen taso (joukkotiedotusvälineet, julkiset stereotypiat). Tulokset antavat tärkeitä tietoja siitä, miten voitaisiin suunnitella toimia, joilla vähennetään PLHIV-ihmisten leimautumista. Hongkong, hiv-tartunnan saaneet, kvalitatiivinen tutkimus, leimautuminen.

**Tulos**

Leimautuminen hivin kanssa elävien ihmisten keskuudessa Hongkongissa: Kvalitatiivinen tutkimus

**Esimerkki 1.996**

Nykyisestä vuoden 2019 koronavirustautiepidemiasta (COVID-19) on tullut maailmanlaajuinen kriisi, koska se on levinnyt nopeasti ja laajalle maailmaan. Taudin dynamiikan hyvä ymmärtäminen parantaisi huomattavasti COVID-19:n valvontaa ja ennaltaehkäisyä. Tietojemme mukaan taudinpurkauksen ainutlaatuiset piirteet ovat kuitenkin rajoittaneet kaikkien olemassa olevien mallien soveltamista. Tässä asiakirjassa ehdotetaan uutta stokastista mallia, jonka tarkoituksena on ottaa huomioon COVID-19:n ainutlaatuinen leviämisdynamiikka ja kuvata Manner-Kiinassa toteutettujen interventiotoimenpiteiden vaikutukset. Havaitsemme, että (1) poikkeavuuden sijasta on huomattava määrä oireettomia yksilöitä, (2) oireinen yksilö siirtää taudin muille noin kaksi kertaa todennäköisemmin kuin oireeton potilas, (3) tartuntanopeus on vähentynyt merkittävästi valvontatoimenpiteiden 1 toteuttamisen jälkeen. 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**

COVID-19-epidemian ennustaminen realistisen stokastisen mallin perusteella.

**Esimerkki 1.997**

Australian matkailuala on kokenut vuoden 1989 lentäjien lakon jälkeen useita "järkytyksiä" tai kriisejä, kuten vuoden 1991 Persianlahden sota, Aasian talouskriisi vuonna 1997, dotcom-romahdus vuonna 2000, HIH-vakuutusyhtiön romahdus, World Trade Centerin iskut ja Ansett Airlines -yhtiön kaatuminen vuonna 2001, Balin pommi-iskut vuonna 2002 sekä Irakin sota ja SARS-epidemian (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) puhkeaminen vuonna 2003. Vuonna 2002 toteutettiin Australian matkailualan eri sektoreilla tutkimushanke, jossa selvitettiin HIH-vakuutusyhtiön romahduksen, World Trade Centerin iskujen ja Ansett Airlinesin lakkauttamisen vaikutuksia näihin organisaatioihin sekä erilaisia vastauksia näihin tapahtumiin. Tässä asiakirjassa kuvataan organisaatioiden valmiutta reagoida näihin tapahtumiin, toteutettuja henkilöstö- tai henkilöresurssistrategioita ja jälkikirjoituksena organisaatiossa tapahtunutta oppimista. Haastattelujen tulokset osoittavat, että tällaisiin tapahtumiin valmistautuminen oli vähäistä, henkilöstön vähentämiseen suhtauduttiin laajalti vastahakoisesti ja organisaation oppiminen oli ollut vähäistä. r r

**Tulos**

Kriisinhallinta Australian matkailualalla: Varautuminen, henkilöstö ja jälkikirjoitus

**Esimerkki 1.998**

Virukset kohdistuvat NF-jB:hen, joka on eri solutoimintoihin ja immuunivasteisiin osallistuvien transkriptiotekijöiden perhe. NF-jB:n signalointimekanismia ja sen roolia EAV:n replikaatiossa ei ole tutkittu. Osoitamme, että EAV-infektio BHK-21-soluissa aktivoi NF-jB:n, ja tämän aktivaation todettiin välittyvän MyD88-reitin kautta. NF-jB-signalointi on puutteellista, ja IKKb -/murine embryo fibroblastien (MEF) infektio johti alhaisempaan virustitteriin, vähäisempään sytopaattiseen vaikutukseen ja vähentyneeseen virusproteiinien ilmentymiseen. Nämä havainnot osoittavat, että MyD88-reitti on osallisena EAV:n aiheuttamassa NF-jB-aktivaatiossa, ja viittaavat siihen, että NF-jB:n aktivaatio on välttämätön EAV:n tehokkaalle replikaatiolle.

**Tulos**

Hevosen valtimotautiviruksen aiheuttama NF-jB-aktivaatio on riippuvainen MyD88:sta ja edistää viruksen replikaatiota.

**Esimerkki 1.999**

Aminohappojäämien fysikaalis-kemiallisiin ominaisuuksiin perustuvaa pääkomponenttianalyysia sovelletaan DNA- ja RNA-polymeraaseihin, jotta voidaan määrittää näiden proteiinien polymerisaatioaktiivisuuteen liittyvät sekvenssimotiivit. Aiemmin ilmoitettujen DNA-polymeraasiperheiden A ja B sekvenssimotiivien uudelleen vahvistamisen jälkeen selvitetään DNA-polymeraasi III:n (perhe C) polymerisaatioaktiivisuuden sekvenssimotiivit sen samankaltaisuuden perusteella, joka vallitsee multimeeristen DNA-riippuvaisten RNA-polymeraasien polymerisaatiokeskuksen kanssa. Tämä tunnistaminen jatkuu primaasien polymerisaatioaktiivisuuden sekvenssimotiivien selventämiseksi; eukaryoottisilla ja arkeobakteeriperäisillä primaaseilla on samankaltaisia motiiveja kuin perheen C, kun taas eubakteeriperäisten primaasien motiivit kuuluvat perheen B DNA-polymeraasien, kuten K-, N-, O- ja II-perheen, motiivien luokkaan. Tämä havainto tarkoittaa, että DNA-riippuvaiset RNA-polymeraasit jaetaan myös kolmea perhettä, A, B ja C, vastaaviin ryhmiin, koska faagien monomeeristen DNA-riippuvaisten RNA-polymeraasien on vahvistettu kantavan samankaltaisia sekvenssimotiiveja kuin A-perheen DNA-polymeraasit. Lisäksi näiden kolmen perheen polymerisaatiomotiivien havaittiin kuuluvan monien RNA-riippuvaisten RNA-polymeraasien polymerisaatiomotiivien vaihteluväliin, mikä viittaa niiden väliseen läheiseen evolutiiviseen suhteeseen. Käänteisen transkriptaasin ja telomeraasin polymerisaatioaktiivisuuden sekvenssimotiivit näyttävät olevan perheen A DNA-polymeraasin ja joidenkin RNA-riippuvaisten RNA-polymeraasien, esimerkiksi Leviviridae-heimon polymeraasien, välimuoto. Sitä vastoin nukleotidyylitransferaasien superperheen, mukaan lukien DNA-polymeraasi L, kaltaisia sekvenssifragmentteja ei löydy yhdestäkään RNA-riippuvaisesta RNA-polymeraasista, mikä viittaa niiden polymerisaatiomotiivien muuhun sukulinjaan. ß 1999 Elsevier Science B.V. Kaikki oikeudet pidätetään. 0167-4838 / 99 / $^katso etusivu ß 1999 Elsevier Science B.V. Kaikki oikeudet pidätetään. PII: S 0 1 6 7 -4 8 3 8 ( 9 9 ) 0 0 1 1 8 7 -9 \* Vastaava taho

**Tulos**

DNA- ja RNA-polymeraasien samankaltaisuussuhteet aminohapposekvenssien pääkomponenttianalyysillä tutkittuna

**Esimerkki 1.1000**

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että soluvälitteiset immuunivasteet ovat ratkaisevassa asemassa virusten lisääntymisen hallinnassa. Näin ollen SARS-rokote-ehdokkaan pitäisi saada aikaan laaja CD8+ T-solujen immuunivaste. Useita hiiriryhmiä immunisoitiin yksin tai yhdessä SARSnukleokapsidi-immunogeenin kanssa. Suuri spesifinen SARS-CD8+ T-soluvaste osoitettiin hiirillä, jotka saivat SARS-nukleokapsidia, proteiinia ja XIAP:tä koodaavaa DNA:ta adjuvanttina. Havaitsimme myös, että nukleokapsidia, rekombinanttiproteiinia ja montanidia/CpG:tä ilmentävän plasmidin samanaikainen antaminen saa aikaan korkeat vasta-ainetitterit immunisoiduissa hiirissä. Lisäksi tätä rokotteen lähestymistapaa on syytä tutkia edelleen mahdollisena rokotekandidaattina SARSia vastaan.

**Tulos**

Geneettiset rokotteet ja hoito Yhdistetty nukleokapsidirokote saa aikaan voimakkaan SARS-CD8+ T-soluimmuunivasteen.

**Esimerkki 1.1001**

Newcastlen tautivirus (NDV) aiheuttaa vakavia taloudellisia tappioita vakavan sairastuvuuden ja kuolleisuuden vuoksi ja on merkittävä uhka maailmanlaajuiselle siipikarjateollisuudelle. Uusien rokotteiden ja terapeuttisten lääkkeiden kehittämiseksi on tehty merkittäviä ponnisteluja, mutta NDV:n ja isännän vuorovaikutusta ei vielä täysin tunneta. Interferonit (IFN:t), jotka ovat olennainen osa synnynnäisen immuunijärjestelmän signaalinvälitystä, toimivat ensimmäisenä puolustuslinjana tunkeutuvia viruksia vastaan. Nisäkkäiden IFN-repertuaariin verrattuna IFN:ien antiviraalisesta potentiaalista kanoilla on vain vähän tietoa. Tässä tutkimuksessa ekspressoimme kanan IFN-γ:tä (chIFN-γ) käyttäen bakulovirus-ekspressiovektorijärjestelmää, luonnehdimme sen antiviraalista potentiaalia NDV:tä vastaan ja määritimme sen antiviraalisen potentiaalin. Kanan alkion fibroblastien primerointi chIFN-γ:llä sai aikaan primaarisoluissa antiviraalisen ympäristön, joka johtui pääasiassa interferonistimuloitujen geenien (ISG) vaikutuksesta. IFN-γ:n aiheuttamiin immuunivasteisiin liittyvien mahdollisten signaalireittien selvittämiseksi käytettiin genomin laajuista transkriptomiikan lähestymistapaa. RNA-sekvensointitiedot (RNA-seq) paljastivat ISG:hen liittyvien reittien merkittävän induktion, ISG:iden, viruslääkkeiden välittäjien ja transkriptiosäätäjien aktivoituneen ajallisen ilmentymisen viruslääkkeiden vastaisen vasteen kaskadissa. Kokonaisuutena havaitsimme, että IFN-γ aiheutti merkittävästi antiviraalisen vasteen NDV-infektiota vastaan. Nämä tiedot tarjoavat perustan chIFN-γ-välitteisille antiviraalisille vasteille ja tukevat näiden tärkeiden chIFN-γ:n aiheuttamien antiviraalisten vaikuttajien toiminnallista annotointia.

**Tulos**

IFN-γ luo interferonin stimuloiman geenivälitteisen viruksenvastaisen tilan Newcastlen tautivirusta vastaan kanan fibroblasteissa.

**Esimerkki 1.1002**

Flunssavirukset aiheuttavat huomattavia terveydellisiä ja taloudellisia rasitteita, ja tärkeimpien tartuntapaikkojen ymmärtäminen auttaisi kohdentamaan torjuntastrategioita. Tässä tutkimuksessa (1) tarkastellaan tekijöitä, jotka vaikuttavat siihen, milloin yksilöt siirtyvät rinoviruksen (HRV) ja muiden hengitystievirusten negatiivisesta positiiviseen testiin (hankinta) tai positiivisesta negatiiviseen testiin (häviäminen) 26 kotitaloudessa, joita seurattiin viikoittain yhden vuoden ajan, (2) tutkitaan näyttöä kotitalouden sisäisestä ja kotitalouksien välisestä tartunnasta ja tartuntaan osallistuvien yksilöiden ominaispiirteistä ja (3) laaditaan tietoihin perustuvia simulointimalleja niiden tekijöiden tunnistamiseksi, jotka vaikuttavat voimakkaimmin esiintyvyysmalleihin. Havaitsimme HRV:n, koronaviruksen, paramyxoviruksen, influenssan ja bokaviruksen FilmArray-polymeraasiketjureaktioalustalla (PCR) (BioFire Diagnostics, LLC). Käytimme logistista regressiota löytääksemme HRV:n hankintaan tai häviämiseen vaikuttavia kovariaatteja, mukaan lukien yksilöiden demografiset ominaisuudet, heidän kotitaloutensa, heidän nykyinen tartuntatilanteensa sekä esiintyvyys kotitaloudessa ja koko väestössä. Sovellamme yleistettyjä lineaarisia sekamalleja tulosten kestävyyden testaamiseksi. HRV:n hankkiminen oli epätodennäköisempää iäkkäillä henkilöillä ja koronavirustartunnan saaneilla henkilöillä, ja se oli todennäköisempää, kun muiden kotitalouden jäsenten osuus tartunnan saaneista oli suurempi. HRV:n häviäminen on vähäisempää, kun muiden kotitalouden jäsenten osuus tartunnan saaneista on suurempi. Kotitalouksien sisällä vain lapsilla ja oireilevilla henkilöillä on näyttöä tartunnasta, kun taas kotitalouksien välillä vain tartunnan saaneiden vanhempien lasten (5-19-vuotiaat) suurempi määrä lisää tartunnan todennäköisyyttä. Myös koronavirukset, paramyxovirukset ja bocavirus osoittavat todisteita kotitalouden sisäisestä tartunnasta. Simuloinnit osoittavat, että iästä riippuva alttius ja tarttuvuus vaikuttavat eniten keskimääräiseen HRV:n esiintyvyyteen.

**Tulos**

Rhinoviruksen leviäminen Utahin BIG-LOVE-perheissä: Iän ja kotitalouden rakenteen seuraukset

**Esimerkki 1.1003**

Egyptin siipikarja kärsii usein hengitystiesairauksien puhkeamisesta, jotka liittyvät tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) variantti 2 -kantoihin (Egy/VarII). Erilaiset rokotusohjelmat, joissa on käytetty maahantuotuja rokotteita, eivät ole onnistuneet suojaamaan parvia kenttähaasteilta. Viimeaikaiset tutkimukset vahvistivat, että suojaus onnistuu, kun käytetään homologisia kantoja elävinä heikennettyinä rokotteina. Tässä tutkimuksessa arvioitiin äskettäin kehitettyä elävää heikennettyä IB-VAR2-rokotetta, joka edustaa GI-23 Lähi-idän IBV-linjaa, kaupallisilla untuvikkojen broilereilla IBV:n endeemisellä alueella. Kaupallinen broileriparvi rokotettiin IB-VAR2-rokotteella untuvikkoiässä ja sen jälkeen IB-H120-rokotteella 16. päivänä. Rokotettua parvea seurattiin viikoittain teurastusikään asti. Terveydentilaa ja kasvunopeutta seurattiin, ja valittujen viruspatogeenien reaaliaikainen RT-PCR (rRT-PCR) -määritys tehtiin viikoittain. Lopuksi parvea verrattiin läheiseen tilaan, jolla oli vain klassinen IB-H120-rokotusohjelma. Tulokset osoittivat, että IB-VAR2-rokote oli siedettävä untuvikkojen broilereilla. IBV-viruksen rRT-PCR-tunnistus rajoittui henkitorveen verrattuna sen nefropatogeeniseen emovirukseen. Vain IB-H120-rokotteen saaneessa parvessa raportoitiin hengitystieongelmia ja suurta kuolleisuutta. Altistuminen villityyppiselle Egy/VarII-kannalle vahvistettiin molemmissa parvissa, kuten osittainen IBV S1 -geenin sekvenssi osoitti. Vaikka IB-VAR2-rokotetun parven suorituskyky oli parempi kuin pelkkää IB-H120-rokotetta saaneen parven, IBV-ELISA (entsyymi-immunosorbenttimääritys) ja log2-hemagglutinaation esto (HI) -vasta-aineiden keskitiitterit pysyivät korkeina (3128 ± 2713 ja ≥9 log2) 28. ikävuorokauteen asti. Tämä tutkimus osoittaa IB-VAR2:n turvallisuuden ja tehokkuuden elävänä heikennettynä rokotteena kaupallisissa untuvikoissa. Lisäksi IB-VAR2:n ja klassisten IBV-rokotteiden yhdistelmä antaa laajemman suojaavan immuunivasteen IBV:tä vastaan endeemisillä alueilla.

**Tulos**

Heikennetyn tarttuvan keuhkoputkentulehduksen muunnos 2 -virusrokotteen teho kaupallisilla broilerikanoilla kentällä.

**Esimerkki 1.1004**

Alveolaariset makrofagit (AM) ovat pitkäikäisiä keuhkoissa asuvia makrofageja, joilla on sentinellitoiminto. On näyttöä siitä, että AM:n esiasteet syntyvät alkionkehityksen aikana ja kansoittavat keuhkot ilman, että kiertävät leukosyytit täydentävät niitä. Niiden esiintyminen ja pysyvyys on kuitenkin epäselvää ihmisen keuhkonsiirron (LTx) jälkeen. Tavoitteenamme oli tutkia luovuttajan AM:n pitkäikäisyyttä ja arvioida, siementääkö vastaanottajan alkuperää oleva AM siirrettyjä keuhkoja. AM:n alkuperä selvitettiin käyttämällä luovuttajan ja vastaanottajan HLA-virheitä. Osoitimme, että 94-100 prosenttia bronkoalveolaarisessa huuhtelussa (BAL) esiintyvästä AM:stä oli peräisin luovuttajalta, ja mikä tärkeintä, vastaanottajalta peräisin olevaa AM:ää ei havaittu. Lisäksi BAL-solujen analyysi 3,5 vuotta LTx:n jälkeen osoitti, että suurin osa AM:stä (> 87 %) oli peräisin luovuttajalta. De novo -luovuttajalle spesifisen vasta-aineen (DSA) syntyminen on merkittävä LKTX:n jälkeinen komplikaatio ja riskitekijä kroonisen hyljinnän kehittymiselle. Luovuttajan AM reagoi anti-HLA-puiteabsorbiiniin erittämällä tulehdussytokiineja. Lisäksi osoitamme kokeellisessa hiirimallissa, että allogeenisen AM:n adoptiivinen siirto stimuloi humoraalisia ja soluvälitteisiä immuunivasteet alloantigeenille ja keuhkoihin liittyville itseantigeeneille ja johti keuhkoputkien tukkeutumiseen. Näin ollen luovuttajalta peräisin olevalla AM:llä on olennainen rooli DSA:n aiheuttamassa tulehduskaskadissa, joka johtaa oblitteratiiviseen hengitystiesairauteen siirretyissä keuhkoissa.

**Tulos**

Luovuttajan alveolaaristen makrofagien pitkäaikainen pysyvyys ihmisen keuhkonsiirron saaneilla, mikä vaikuttaa luovuttajalle ominaisiin immuunivasteisiin HHS Public Access HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.1005**

Hepatiitti C -viruksen (HCV) uskotaan koottautuvan nuppuuntumalla varhaisen erittymisreitin kalvoihin, mikä vastaa kalvon sijaintia, jossa viruksen kuoriglykoproteiinit E1 ja E2 kerääntyvät ilmentyessään. Coronavirus koontuu myös pre-Golgi-kalvoille. Tässä tutkimuksessa tuotettiin koronaviruksen kaltaisia hiukkasia, joiden kuoressa oli kimeerisiä HCV-glykoproteiineja, jotka koostuivat E1:n ja E2:n ektodomeeneista, jotka kumpikin oli fuusioitu hiiren hepatiittikoronaviruksen piikkiglykoproteiinin transmembraaniseen ja endodomeeniin. Kimeerinen hiukkasjärjestelmä mahdollistaa HCV-glykoproteiinien rakenteelliset ja toiminnalliset tutkimukset. \* . Tämä flavivirus aiheuttaa kroonisen maksasairauden, jonka hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, eikä rokotetta ole vielä saatavilla. Sen biologian tutkimista on vaikeuttanut huomattavasti virusviljelyjärjestelmien puute, mutta tilanne on äskettäin muuttunut, kun on saatu aikaan infektiivisiä HCV-genomeja, jotka lisääntyvät tehokkaasti soluviljelmissä [21, 37, 38] . HCV-hiukkasten biogeneesistä ja rakenteesta tiedetään edelleen vain vähän. Virus koostuu ydinproteiinista (C) - joka pakkaa positiivisjuosteisen RNA-genomin - ja kuoriproteiineista E1 ja E2, jotka syntyvät pilkkomalla.

**Tulos**

HCV:n E1- ja E2-glykoproteiinien kokoaminen koronaviruksen VLP:ksi Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.1006**

Nukleiinihappojen tehokas eristäminen virusmateriaalia sisältävistä näytteistä on olennainen vaihe virusinfektioiden tarkassa diagnosoinnissa. Tämän kriittisen vaiheen välttämättömyys ennen virusinfektioiden analyyttistä tunnistamista ja diagnosointia on ensiarvoisen tärkeää seulontaohjelmien sekä epidemioiden ja pandemioiden tunnistamisen ja seurannan kannalta. Kun molekyylimääritykset kehittyvät nopeasti rutiinikäytännöiksi, kliiniset laboratoriot kohtaavat useita haasteita, mukaan lukien pienten määrien virusten nukleiinihappojen esiintyminen runsaissa määrissä genomista DNA:ta ja kokonais-RNA:ta, erityyppisten näytteiden käsittely ja polymeraasiketjureaktion inhibiittoreiden kulkeutuminen, mikä voi vaikuttaa merkittävästi polymeraasiketjureaktio- ja mikrosirutuloksiin. MagaZorb-nukleiinihappojen eristämistekniikka voittaa nämä haasteet ja tarjoaa yksinkertaisen ja luotettavan menetelmän korkealaatuisten ja tuottoisien nukleiinihappojen eristämiseen. Vaikka MagaZorb-teknologia on helposti sovitettavissa automatisoituihin alustoihin, se soveltuu hyvin myös laboratorioihin syrjäisillä alueilla resursseiltaan köyhissä maissa, koska yksinkertainen magneetti on ainoa laite, jota tarvitaan toimenpiteen manuaaliseen suorittamiseen. Tässä kuvataan lyhyesti MagaZorb-teknologian suorituskykyominaisuuksia ja kliinistä soveltamista.

**Tulos**

MagaZorb: Yksinkertainen työkalu virusnukleiinihappojen nopeaan eristämiseen.

**Esimerkki 1.1007**

Monissa järjestelmissä siirtyminen endoplasmisen retikulumin ja Golgin laitteiston välillä estyy alle 16 °C:n lämpötiloissa. Virusinfektoituneissa soluviljelmissä nähdään, että erityinen kalvokompartmentti kerääntyy. Rotan maksalla tekemämme tutkimukset osoittavat samanlaisen lämpötilavasteen sekä in situ viipaleilla että in vitro eristetyillä endoplasmaverkoston siirtymäfraktioilla. Kun eristettyjä endoplasmisen verkkokalvon siirtymäkauden fraktioita inkuboitiin nukleosiditripbosfaatin ja sytosolifraktion läsnäollessa, tapahtui lämpötilasta riippuvaista vesikkelien muodostumista Ql0:n ollessa "2, mutta se oli ilmeistä vain yli 12 °C:n lämpötiloissa. Samanlainen vaste havaittiin in situ 12 °C:ssa ja 16 °C:ssa, jolloin siirtymävesikkelien fuusioituminen cis-Golgin laitteiston kanssa, mutta ei niiden muodostuminen, estyi ja siirtymävesikkeleitä kertyi suuria määriä. 18 °C:ssa ja sen alapuolella ja erityisesti 8 °C:ssa ja 12 °C:ssa solut reagoivat keräämällä sileitä putkimaista siirtymäkalvoa lähelle cis-Golgi-laitteen pintaa. Soluilla ja kudosviipaleilla 20 °C:ssa ei kertynyt siirtymävesikkeleitä eikä sileitä tubulaarisia elementtejä. Ne siirtymävesikkelit, jotka muodostuivat 3"/°C:ssa, olivat halkaisijaltaan suurempia kuin ne, jotka muodostuivat 4°C:ssa sekä in situ että in vitro. Tulokset osoittavat, että siirtymävesikkelien muodostumisen lämpötilariippuvuus in vitro ja in situ on samansuuntainen, ja viittaavat siihen, että siirtymävesikkelin endoplasmisen retikulumin subP0Pulaatio voi olla morfologisesti ja toiminnallisesti homologinen 16 °C:n osastolle, joka havaitaan matalissa lämpötiloissa kasvatetuissa elinvoimaisissa solulinjoissa. siirtymävesikkeli --endoplasminen retikulumi --lämpötila --rotan maksa

**Tulos**

Endoplasmisen retikulumin 16 °C:n osaston tunnistaminen rotan maksassa ja viljellyissä hamsterin munuaissoluissa.

**Esimerkki 1.1008**

Suurena esteenä zoonoosien lajien välisen leviämisen ennakoinnille ja uusien torjuntastrategioiden kehittämiselle on se, että on vain vähän tietoa siitä, miten nämä taudinaiheuttajat liikkuvat luonnollisissa reservoaripopulaatioissa. Vampyyrilepakot ovat raivotaudin ensisijainen reservuaari Latinalaisessa Amerikassa, jossa tauti on edelleen yksi tärkeimmistä ihmisiin ja karjaan vaikuttavista virusperäisistä zoonooseista. Lepakkopopulaatioiden raivotautidynamiikan ennakoimattomuus on estänyt taudinpurkausten ennakoinnin ja heikentänyt laajalle levinneitä lepakoiden teurastusohjelmia. Analysoimalla 1146 vampyyrinlepakon välittämää raivotautitapausta (VBR) karjassa 12 vuoden ajalta Perussa osoitamme, että viruksen leviäminen historiallisesti tartunnattomille alueille on kaksinkertaistanut viimeaikaisen VBR-taudin taakan. Viruksen leviäminen on maantieteellisesti laajalle levinnyttä, mutta sitä rajoittavat ankarasti Andien vuoriston korkeat huiput. Andien laaksoissa invaasiot muodostavat aaltorintamia, jotka etenevät kohti suuria, rokottamattomia karjapopulaatioita, joita lepakot purevat voimakkaasti, mikä yhdessä lisää suurta tartuntaa ja kuolleisuutta. Paikkatietomallien avulla ennustamme meneillään olevien VBR-epidootioiden kulkureittejä heterogeenisissä maisemissa. Nämä tulokset antavat suoraa tietoa rokotusstrategioista, joilla voidaan lieventää uhkaavaa viruksen leviämistä, paljastaa VBR:n olevan pikemminkin uusi kuin endeeminen tauti ja luoda mahdollisuuksia testata uusia toimenpiteitä virusten hallitsemiseksi lepakkoreservoareissa.

**Tulos**

Vampyyrilepakoiden raivotaudin alueelliset leviämiset ja kulkuaallot.

**Esimerkki 1.1009**

Taustaa: PIV:n esiintyvyydestä kriittisesti sairailla potilailla on kuitenkin vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on kuvata viiden Kuwaitin lääketieteellisen keskuksen lasten teho-osastolle (PICU) ja teho-osastolle (ICU) otettujen potilaiden sairaalassaoloaikana diagnosoitujen PIV-infektioiden kirjoa, esiintyvyyttä ja kliinisiä piirteitä. Menetelmät: Tämä oli väestöpohjainen, retrospektiivinen tutkimus vuosilta 2013-2015. Näytteet analysoitiin molekyylimenetelmillä. Analyysi tehtiin käyttäen Mubarak Al-Kabeerin sairaalan virologian yksikön tietokantaa. Tiedot poimittiin 1510:stä potilaasta, jotka otettiin vastaan epäiltyjen hengitystievirusinfektioiden vuoksi. Tulokset: Tietokannassa oli yhteensä 39 (2,6 %) PIV-infektion saanutta potilasta (53,8 % miehiä ja 46,2 % naisia), ja 20 (51,3 %) oli alle vuoden ikäisiä. Yleisin eristetty tyyppi oli tyyppi 3 (28, 71,8 %) ja seuraavaksi yleisin tyyppi 1 (9, 23,1 %). Vastaanottohetkellä yleisin kliininen diagnoosi oli keuhkokuume 12 potilaalla (30,8 %, p < 0,05) ja seuraavaksi yleisin keuhkoputkentulehdus 10 potilaalla (25,6 %). Päätelmät: PIV:llä on tärkeä, mutta tunnistamaton rooli PIUC- ja tehohoitopotilaiden lopputuloksissa. Tuloksemme täydentävät osaltaan PIUC:n ja ICU:n PIV:tä koskevia rajallisia epidemiologisia tietoja tällä alueella.

**Tulos**

Kriittisesti sairaiden potilaiden sairaalahoidon aikana havaittujen ihmisen parainfluenssavirusten mahdollinen vaikutus Kuwaitissa vuosina 2013-2015.

**Esimerkki 1.1010**

Useat arenavirukset voivat aiheuttaa virusperäistä verenvuotokuumetta, joka on vakava sairaus, jonka aiheuttama kuolleisuus sairaalahoidossa vaihtelee 15-30 prosentin välillä. Koska ennaltaehkäisy- ja hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, tarvitaan uusia lääkinnällisiä vastatoimia näitä viruksia vastaan, jotka National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) on luokitellut ensisijaisiksi biopuolustusluokan A patogeeneiksi. Rekombinantti konsensusinterferoni alfa (cIFN-a) on lisensoitu proteiini, jolla on laaja kliininen vaikutus. Vaikka cIFN-a:lla on suuri terapeuttinen arvo, sen käyttöä biopuolustussovelluksissa haittaavat kuitenkin sen lyhyt in vivo -puoliintumisaika, antotapa ja -tiheys sekä kallis tuotanto. Näiden rajoitusten poistamiseksi kuvaamme DEF201:n, replikaatiopuutteisen adenovirusvektorin, joka ohjaa cIFN-a:n ilmentymistä, käyttöä akuutin areenaviiri-infektion ennaltaehkäisyssä ja jälkiehkäisyssä hamstereissa. DEF201:n intranasaalinen anto 24 tuntia ennen Pichindé-viruksen (PICV) aiheuttamaa haastetta suojasi eläimiä erittäin tehokkaasti kuolleisuudelta ja esti viruksen lisääntymisen ja maksaan liittyvän sairauden. Merkittävä suojavaikutus havaittiin edelleen, kun DEF201 annettiin kerta-annoksena kaksi viikkoa ennen PICV-haastetta. DEF201 oli tehokas myös silloin, kun se annettiin hoitona 24-48 tuntia virusaltistuksen jälkeen. DEF201:n suojavaikutus johtui suurelta osin cIFN-a:n ilmentymisestä, sillä tyhjän vektorin adenoviruksen annostelu ei suojannut hamstereita tappavalta PICV-haasteelta. Tehokkaita vastatoimenpiteitä, jotka ovat erittäin stabiileja, helposti annosteltavissa ja jotka saavat aikaan pitkäkestoisen suojaavan immuniteetin, tarvitaan kipeästi areenan ja muiden virusinfektioiden torjumiseksi. DEF201-teknologialla voidaan ratkaista kaikki nämä ongelmat, ja se voi toimia laajakirjoisena viruslääkkeenä, joka tehostaa isännän puolustusta useita viruspatogeeneja vastaan. Sitaatti: "Voi olla, että tämä lääke ei ole enää käytössä, mutta se on vielä käytössä..: Gowen BB, Ennis J, Russell A, Sefing EJ, Wong M-H, et al. (2011) Use of Recombinant Adenovirus Vectored Consensus IFN-a to Avert Severe Arenavirus Infection. PLoS ONE 6(10): e26072.

**Tulos**

Rekombinantti-adenovirusvektorilla vektoroidun konsensus-IFN-a:n käyttö vakavan Arenavirusinfektion torjumiseksi.

**Esimerkki 1.1011**

Apolipoproteiini D:n (ApoD) geeniekspressio on lisääntynyt useissa neurologisissa sairauksissa, kuten Alzheimerin taudissa ja multippeliskleroosissa. Osoitimme aiemmin, että siirtogeeniset hiiret, jotka yliekspressoivat ihmisen ApoD:tä, ovat paremmin vastustuskykyisiä parakvatin tai OC43-koronaviruksen aiheuttamaa neurodegeneraatiota vastaan. Tässä tutkimuksessa tunnistimme useita ydintekijöitä kontrolli- ja OC43-infektoitujen hiirten aivokuoresta, jotka sitovat ApoD:n proksimaalisen promoottorin fragmenttia in vitro. Kiinnostavana havaitsimme apolipoproteiini E:n (ApoE). Ihmisen ApoE koostuu kolmesta isomuodosta (E2, E3 ja E4), ja E4- ja E2-alleeleilla on suurempi ja E2-alleeleilla pienempi riski sairastua Alzheimerin tautiin. Tuloksemme osoittavat, että ApoE sijaitsee ytimessä ja ApoD-promoottorissa ihmisen maksan ja glioblastooman solulinjoissa. Lisäksi ApoE3- ja ApoE4-isoformien yliekspressio mutta ei ApoE2:n yliekspressio esti merkittävästi ApoD-promoottorin aktiivisuutta U87-soluissa (E3/E3-genotyyppi), joita kasvatettiin normaaleissa tai erilaisissa stressiolosuhteissa, kun taas ApoE:n tyrmääminen siRNA:lla vaikutti päinvastoin. Näiden tulosten mukaisesti osoitimme myös ChIP-määrityksellä, että E3- ja E4-isomuodot, mutta ei E2, sitoutuvat ApoD-promoottoriin. Lisäksi havaitsimme Allen Brain Atlas in situ -hybridisaatiotietokannan avulla käänteisen korrelaation ApoD:n ja ApoE:n mRNA-ekspression välillä kehityksen aikana ja useilla hiiriaivojen alueilla, erityisesti aivokuoressa, hippokampuksessa, plexus choroidissa ja pikkuaivoissa. Tämä negatiivinen korrelaatio havaittiin myös aivokuoren kerroksissa IV-VI uuden hiiren neokortikaalikerrosten transkriptomisen atlaksen perusteella. Nämä havainnot paljastavat ApoE:n uuden tehtävän säätelemällä ApoD-geenin ilmentymistä.

**Tulos**

Apolipoproteiini E3- ja E4-isomuotojen sitoutuminen ja repressiivinen toiminta ihmisen ApoD-promoottorissa

**Esimerkki 1.1012**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) irtoamista ja vasta-ainevasta-aineita ei tunneta täysin, varsinkaan suhteessa perussairauksiin, kliinisiin oireisiin ja kuolleisuuteen. Rekisteröimme MERS-CoV-positiivisia potilaita Saudi-Arabiassa sijaitsevaan sairaalaan ja keräsimme säännöllisesti näytteitä useista eri paikoista reaaliaikaista käänteistä transkriptio- PCR:ää ja serologisia testejä varten. Suoritimme haastatteluja ja otteita sairauskertomuksista kliinisten, epidemiologisten ja laboratoriotietojen keräämiseksi. Havaitsimme, että diabetes mellitus eloonjääneillä oli yhteydessä pitkittyneeseen MERS-CoV RNA:n havaitsemiseen hengitysteissä. Kuolleiden tapauspotilaiden keskuudessa voimakkaiden neutraloivien seerumin vasta-ainevasteiden kehittyminen sairauden toisen ja kolmannen viikon aikana ei riittänyt potilaan toipumiseen tai viruksen häviämiseen. Lievästi sairastuneiden potilaiden kuume ja yskä olivat tyypillisesti linjassa RNA:n havaitsemisen kanssa ylähengitysteissä; RNA-pitoisuudet olivat suurimmillaan ensimmäisen sairastumisviikon aikana. Nämä havainnot olisi otettava huomioon infektioiden torjuntakäytäntöjen, rokotteiden ja vasta-ainehoitojen kehittämisessä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusinfektion dynamiikka ja vasta-ainevasteet kliinisesti erilaisten potilaiden keskuudessa Saudi-Arabiassa.

**Esimerkki 1.1013**

Influenssan kaltaiset virustaudit, jotka siirtyvät helposti ihmisestä toiseen tai jopa maasta toiseen, ovat nykyään yksi suurimmista terveysuhista. Lintuinfluenssavirusten (N1H5 ja H9N1) kaltaisten virusten on raportoitu levinneen tällä vuosikymmenellä, ja aivan hiljattain suurta huomiota on saanut uusi koronavirus, joka on aiheuttanut monia hengenvaarallisia sairauksia ja kuolemantapauksia ympäri maailmaa. Näiden erittäin tarttuvien virusinfektioiden ehkäisemiseksi olemme ehdottaneet IMODä:n ja Arbidolin yhdistelmää niiden immunomoduloivien vaikutusten lisäämiseksi uutena lääkkeenä influenssan ja joidenkin muiden tartuntatautien, kuten hepatiitti B:n ja C:n, ehkäisemiseksi ja parantamiseksi. Toisaalta IMODä:n on viime vuosina osoitettu turvallisesti ja tehokkaasti pidentävän ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tartunnan saaneiden henkilöiden elinajanodotetta lisäämällä CD4-lymfosyyttejä. Toisaalta viruslääkettä Arbidolia on käytetty turvallisesti ja tehokkaasti kahden viime vuosikymmenen aikana kaikkien influenssa- ja flunssatyyppien ehkäisyyn ja hoitoon. Siksi molempien yhdistelmä yhdessä annoksessa CD4-lymfosyyttien ja interferonigamma (IFN-c) määrän lisäämiseksi entisestään voisi olla parempi valinta virusinfektioiden hoidossa. Tässä ehdotuksessa pyritään antamaan riittävästi tukea ja taustaa satunnaistetun kliinisen tutkimuksen hyväksymiselle asianmukaisen tutkijaryhmän toimesta. ª 2014 Julkaistu

**Tulos**

IMODä:n ja Arbidolin yhdistelmä niiden immunomodulatoristen vaikutusten lisäämiseksi uutena lääkkeenä influenssan ja eräiden muiden tartuntatautien ehkäisemiseksi ja parantamiseksi Journal of Medical Hypotheses and Ideas -lehti

**Esimerkki 1.1014**

Vaikka influenssarokote on suhteellisen turvallinen ja tehokas, vakavia komplikaatioita voi kehittyä harvoissa tapauksissa. Meillä ilmeni kaksi interstitiaalista keuhkokuumetapausta, jotka kehittyivät rokotuksen jälkeen influenssakaudella 2014-2015. PubMedissä ja Cochrane-kirjastossa on kirjattu kaikkiaan yhdeksän tapausta, mukaan lukien tässä esitetyt kaksi tapausta; kahdeksan potilasta hoidettiin kortikosteroideilla, ja kaikki yhdeksän selviytyivät, mikä viittaa hyvään ennusteeseen. Interstitiaalinen keuhkokuume on harvinainen, mutta havaitsimme sen esiintyvyyden lisääntyneen vuoden 2009 jälkeen. Siksi lääkäreiden on oltava tietoisia tämän komplikaation mahdollisuudesta ja valistettava kaikkia potilaita asianmukaisesti etukäteen.

**Tulos**

TAPAUSRAPORTTI Influenssarokotteeseen liittyvä interstitiaalinen keuhkokuume: Raportti kahdesta tapauksesta

**Esimerkki 1.1015**

Etnofarmakologinen merkitys: Yu Ping Feng San (YPFS, kiinaksi: Jade Windscreen Powder) on tunnettu perinteinen kiinalainen lääke, jota käytetään yleisesti hengityselinten ja immuunijärjestelmän sairauksien parantamiseen. Tutkimuksen tavoite: Kehitettiin ja validoitiin selektiivinen ja herkkä korkean suorituskyvyn nestekromatografia yhdistettynä massaspektrometriamenetelmään (HPLC-MS) sykloastragenolin, formononetiinin, kalykosiinin, 4 0 -O -O-b-glukopyranosyyli-5-O-metyylivisamminolin (GMV) ja simifugiinin samanaikaista kvantifiointia varten rotan plasmassa Yu Ping Feng San -keittoa annettaessa suun kautta. Materiaalit ja menetelmät: Plasmanäytteet uutettiin kiinteän faasin uutolla (SPE), erotettiin Zorbax SB-C18 -kolonnilla, havaittiin yhden nelinkertaisen massaspektrometrin avulla sähkösumuionisaatiorajapinnalla ja kvantifioitiin käyttämällä valittua ionimonitorointitapaa. Nykyinen SPE-HPLC-MS-määritys validoitiin lineaarisuuden, päivän sisäisen ja päivän välisen tarkkuuden, tarkkuuden, uuton palautumisen ja vakauden osalta. Menetelmää sovellettiin vertailevaan farmakokineettiseen tutkimukseen Yu Ping Feng Sanin antamisen jälkeen rotille eri annoksina (10, 20 ja 40 g/kg). Tulokset: Kalibrointikäyrät olivat lineaarisia välillä 0,50-50 ng/ml ja 17,36-1736 ng/ml. Päivänsisäiset ja -väliset tarkkuudet (suhteelliset keskihajonnat) olivat 0,45-10,95 % ja tarkkuus (suhteellinen palautuminen) 95-115 %. Uuttotulokset olivat kaikkien analyyttien osalta yli 88,42 %. Joidenkin ainesosien osalta lääkkeiden pitoisuus-aikaprofiileissa havaittiin annosriippuvuus. Kaikista havaituista vaikuttavista aineista simifugiinin pitoisuus veressä oli korkein (881-1510 ng/ml), ja sykloastragenolin retentioaika rotan elimistössä oli pisin (15,06-20,44 h). Päätelmät: Tämä analyysimenetelmä on selektiivinen, herkkä, tarkka, täsmällinen ja luotettava määritysmenetelmä sykloastragenolin, kalykosiinin, formononetiinin, GMV:n ja simifugiinin samanaikaiseen määrittämiseen rottien plasmasta.

**Tulos**

SPE-HPLC-MS-menetelmän kehittäminen Yu Ping Feng Sanin bioaktiivisten ainesosien samanaikaista määritystä ja farmakokineettistä tutkimusta varten rotan plasmassa oraalisen annon jälkeen.

**Esimerkki 1.1016**

Jotkin patogeenit käyttävät ainutlaatuisia reittejä päästäkseen soluihin, jotka saattavat kiertää solunsisäiset esteet, joita tyypillinen klatriinivälitteinen endosyyttinen reitti kohtaa. Retrogradinen kuljetus ja kaveolaarinen sisäänotto ovat klatriinivälitteisen endosytoosin vaihtoehtoisia reittejä, joiden tiedetään helpottavan taudinaiheuttajien ja potentiaalisten lääkeaineiden kulkeutumista. Prioniproteiinien ja tiettyjen bakteerien kulkeutumismekanismien viimeaikainen karakterisointi voi tarjota uusia paradigmoja terapeuttisen leviämisen ja hoidon säilymisen parantamiseen. Tässä katsauksessa luodaan yleiskatsaus tällaisiin endosyyttisiin reitteihin ja keskustellaan nykyisistä ja tulevista mahdollisuuksista käyttää näitä reittejä keinona parantaa terapeuttista levitystä. \*

**Tulos**

Patogeenien hyödyntämät "vaihtoehtoiset" endosyyttiset mekanismit: Uudet väylät terapeuttiseen toimitukseen?

**Esimerkki 1.1017**

Taustaa. Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) aiheuttaa keuhkokuumetta, johon kuolee suhteellisen paljon ihmisiä. Tupakoitsijoiden ja kroonista obstruktiivista keuhkosairautta (COPD) sairastavien potilaiden on raportoitu olevan alttiimpia MERS-CoV-infektiolle. Tässä tutkimuksessa määritettiin MERS-CoV-reseptorin, dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP4), ilmentyminen tupakoitsijoiden, joilla ei ole ilmavirtarajoitusta, ja COPD-potilaiden keuhkokudoksissa verrattuna tupakoimattomiin henkilöihin (ei koskaan tupakoinut). Menetelmät. DPP4:n ilmentymistä mitattiin tupakoimattomien tupakoitsijoiden, tupakoitsijoiden, joilla ei ole ilmavirtausrajoitusta, COPD:n GOLD-vaiheen II potilaiden keuhkokudoksesta ja loppuvaiheen COPD-potilaiden keuhkokudoksesta. Sekä kontrollihenkilöt että COPD-potilaat olivat fenotyypiltään ja iältään hyvin yhteensopivia. MRNA-ekspressio määritettiin qRT-PCR:llä ja proteiiniekspressio kvantifioitiin immunohistokemian avulla. Tulokset. Tupakoitsijoilla ja keuhkoahtaumatautia sairastavilla henkilöillä sekä DPP4:n mRNA- että proteiiniekspressio oli merkittävästi korkeampi kuin tupakoimattomilla henkilöillä. Lisäksi havaitsimme, että sekä DPP4:n mRNA- että proteiiniekspressio korreloivat käänteisesti keuhkojen toiminnan ja diffuusiokapasiteetin parametrien kanssa. Päätelmät. Tarjoamme näyttöä siitä, että DPP4 on säännelty ylöspäin tupakoitsijoiden ja keuhkoahtaumatautipotilaiden keuhkoissa, mikä voisi osittain selittää, miksi nämä henkilöt ovat alttiimpia MERS-CoV-infektiolle. Nämä tiedot korostavat myös DPP4:n mahdollista roolia COPD:n patogeneesissä. Asiasanat: DPPP:n ja DPPD:n välinen yhteys. Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV); dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP4); tupakointi; krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD).

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen reseptori DPP4 on esiarvoistunut tupakoitsijoiden ja kroonista obstruktiivista keuhkosairautta sairastavien potilaiden keuhkoissa.

**Esimerkki 1.1018**

Taudit vaikuttavat todennäköisesti suurten lihansyöjien väestömäärään ja voivat haitata suojelutoimia. Tarkastelimme kolmea erittäin tarttuvaa virusta, jotka tarttuvat useisiin koti- ja luonnonvaraisiin nisäkkäisiin: koiran parvovirus tyyppi 2 (CPV-2), koiran distemper-virus (CDV) ja koiran enterokoronavirukset (CECoV). Jommankumman näistä viruksista aiheuttama tartunta voi vaikuttaa populaatioihin lisäämällä kuolleisuutta ja/tai heikentämällä yleistä terveydentilaa. Tutkimme tartuntoja Abruzzon, Lazion ja Molisen kansallispuiston (PNALM) susipopulaatioissa Italiassa ja Mercantourin kansallispuistossa (PNM) Ranskassa. Ulostenäytteitä kerättiin yhden talven aikana, lokakuusta maaliskuuhun, neljästä laumasta PNALM:ssä (n=79) ja neljästä laumasta PNM:ssä (n=66). Näytteistä etsittiin virusten nukleiinihappojen spesifisiä sekvenssejä. Tietojemme mukaan tutkimuksemme on ensimmäinen dokumentoitu raportti CECoV-tartunnasta susissa Alaskan ulkopuolella ja CPV-2:n laajamittaisesta esiintymisestä eurooppalaisissa susipopulaatioissa. Tulokset viittaavat siihen, että CPV-2 on endeeminen PNALM:n populaatiossa, mutta ei PNM:ssä, ja että CECoV on episodinen molemmilla alueilla. CDV:tä ei havaittu. Tuloksemme viittaavat siihen, että taudille alttiiden isäntien, erityisesti vapaana liikkuvien koirien, tiheys ja alueellinen jakautuminen voivat olla tärkeitä tekijöitä, jotka vaikuttavat susien tartuntoihin. Tämä vertaileva tutkimus on tärkeä askel arvioitaessa mahdollisten tautiuhkien luonnetta tutkituissa susipopulaatioissa. Uusien viruskantojen viimeaikainen ilmaantuminen Euroopassa vahvistaa lisäksi tarvetta seurata ennakoivasti susia ja muita susille alttiita sympatrisia lajeja virusuhkien ja muiden haitallisten infektioiden varalta.

**Tulos**

Vertaileva tutkimus koirien parvovirus-, penikkatauti- ja enterokoronavirustartunnoista Keski-Italian ja Kaakkois-Ranskan vapaana elävissä susissa.

**Esimerkki 1.1019**

Äskettäin kuvattiin uusi VT2y-niminen verosytotoksiini, joka kuuluu STx-perheeseen ja jota tuottaa Escherichia coli -bakteeri, joka on eristetty kotieläiminä pidetystä siipikarjasta, jolla on turvonnut pää -oireyhtymä (SHS). VT2y-toksiini indusoi apoptoosia Vero-, HeLa-, CHO-, CEF- (primaarinen kanan alkion fibroblasti) ja PCK-solulinjoissa (primaarinen kanan munuainen). Apoptoosin morfologiset merkit (ydinkudoksen kutistuminen, kromatiinin tiivistyminen ja plasmakalvon verestyminen) olivat havaittavissa 15 minuutissa, ja ne olivat suurimmillaan 1 tunnin kuluttua VT2y-käsittelystä. Tämä vahvistettiin TUNEL-menetelmällä (terminal dUTP nick-end labeling). ß

**Tulos**

Morfologiset ja solunsisäiset muutokset, jotka ovat seurausta Escherichia coli -bakteerin tuottamasta VT2y-sytotoksiinista, jota on eristetty kanoista, joilla on turvonnut pää -oireyhtymä.

**Esimerkki 1.1020**

Hongkongissa havaitaan usein topografian aiheuttamia kieroutuneita tuulivirtoja, koska siellä on runsaasti vuoria. Havaitut kieroutuneet tuuliprofiilit ovat suurempia ja rajoittuvat ilmakehän alempiin 500 metriin, mikä voi aiheuttaa merkittäviä vaikutuksia sekä rakenteisiin että maanpinnan läheisiin tuuliolosuhteisiin. Kieroutuneiden tuulivirtojen vaikutusten tutkimiseksi jalankulkijoiden tasolla olevaan tuuliympäristöön simuloitiin rajakerroksen tuulitunnelissa kaksi kieroutunutta tuuliprofiilia käyttämällä 1,5 metriä korkeita puisia siipiä. Siipien suurimmat ohjauskulmat olivat 15° ja 30° maanpinnan tasolla, jotta ne edustaisivat kahta nimellistä korkeiden ja äärimmäisten kieroutuneiden tuulivirtojen jyrkkäkulmaa. Simuloidut kieroutuneen tuulen profiilit noudattivat teholakiprofiilia, ja niiden pituussuuntaiset ja sivusuuntaiset turbulenssitehospektrit olivat hyväksyttäviä ja samankaltaisia kuin tavanomaisten tuulivirtojen. Yaw-kulmaprofiilit olivat eksponentiaalisesti hajoavia korkeuden myötä, mutta niiden maksimi yaw-kulmat olivat pienempiä kuin ohjainsiipien. Arvioitaessa tuuliolosuhteita yksittäisen rakennuksen ja rakennusrivin lähellä kierretyissä tuulivirtauksissa havaittiin huomattavasti muuttuneita virtausominaisuuksia, kuten epäsymmetrisiä tuulennopeusjakaumia rakennuksen keskilinjan ympärillä ja alhaisempia tuulennopeuksia rakennusten välisissä väleissä.

**Tulos**

Kierrettyjen tuulivirtojen simulointi rajakerrostuulitunnelissa jalankulkijatason tuulitunnelitestejä varten.

**Esimerkki 1.1021**

Tuumorinekroositekijän reseptoriin liittyvä tekijä-3 (TRAF3) on keskeinen välittäjä, joka on tärkeä tyypin I interferonin (IFN) tuotannon indusoimiseksi vastauksena solunsisäiseen kaksoissäikeiseen RNA:han (dsRNA). Tässä raportissa ilmoitamme, että Sec16A ja p115, kaksi ER-Golgi-vesikkelikuljetusjärjestelmän proteiinia, on tunnistettu TRAF3:n interaktomiverkoston uusiksi komponenteiksi. Ei-infektoituneissa soluissa TRAF3:n havaittiin olevan yhteydessä ER-Exit-Sitesin (ERES), ER-to-Golgi-välikompartimentin (ERGIC) ja cis-Golgin laitteiston markkereihin. DsRNA:n ja dsDNA:n havaitsemisen yhteydessä Golgin laitteisto kuitenkin pirstoutui sytoplasmisiksi pistemäisiksi rakenteiksi, jotka sisälsivät TRAF3:n, mikä mahdollisti sen kolokalisaation ja vuorovaikutuksen mitokondriaalisen antiviraalisen signaloinnin (MAVS), välttämättömän mitokondrioihin sidotun RIG-I:n kaltaisen helikaasin (RLH) adapattorin, kanssa. Sitä vastoin TRAF3:n pidättäminen ER-Golgi-vesikkelikuljetusjärjestelmään tylsytti TRAF3:n kyvyn vuorovaikuttaa MAVS:n kanssa virusinfektion yhteydessä ja vähensi näin ollen tyypin I IFN-vastetta. Lisäksi Sec16A:n ja p115:n vähentäminen johti Golgin jyrkkään epäjärjestykseen, jonka rinnalla TRAF3:n relokalisaatio oli samansuuntainen, eikä se näissä olosuhteissa kyennyt assosioitumaan MAVS:n kanssa. Näin ollen dsRNA:n ja dsDNA:n aistimisen yhteydessä Sec16A:n ja p115:n ablaation havaittiin estävän IRF3:n aktivoitumista ja viruksen vastaista geeniekspressiota. Vastaavasti Sec16A:n tai p115:n lievä yliekspressio Hec1B-soluissa lisäsi IFNb:stä, ISG56:sta ja NF-kB:stä riippuvaisten promoottoreiden aktivoitumista virusinfektion ja MAVS:n ja Tank-sitovan kinaasi-1:n (TBK1) ektooppisen ilmentymisen jälkeen. Näiden tulosten mukaisesti TRAF3:n havaittiin rikastuneen p115:n, Sec16A:n ja TBK1:n muodostamissa immunokomplekseissa infektion jälkeen. Näin ollen ehdotamme mallia, jossa dsDNA:n ja dsRNA:n aistiminen indusoi Golgista peräisin olevien kalvosidonnaisten lokeroiden muodostumisen, jotka välittävät TRAF3:n dynaamisen assosiaatioyhteyden MAVS:n kanssa, mikä johtaa synnynnäisten immuunivasteiden optimaaliseen induktioon.

**Tulos**

TRAF3-interaktomiverkoston proteominen profilointi paljastaa uuden roolin ER-Golgi-kuljetusosastoille synnynnäisessä immuniteetissa.

**Esimerkki 1.1022**

Hemodialyysipotilailla (HD-potilaat) oli suuri infektioiden tarttumis- ja kuolleisuusaste Saudi-Arabiassa puhjenneen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) aikana. Altistuneiden HD-potilaiden eristystekniikkaa koskevaa standardoitua ohjetta ei ole saatavilla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli siis arvioida erilaisten eristysstrategioiden vaikutusta sekundaarisen viruksen leviämisen ehkäisyyn ja kliinisiin tuloksiin altistuneiden HD-potilaiden keskuudessa. Vuonna 2015 Koreassa puhjenneen MERS-CoV-epidemian aikana 116 potilasta kolmessa HD-yksikössä altistui satunnaisesti henkilöille, joilla oli vahvistettu MERS-CoV-infektio, ja heille tehtiin erityyppisiä eristyksiä seuraavasti: yhden huoneen eristys (n = 54, 47 %), kohorttieristys (n = 46, 40 %) ja itse määrätty karanteeni (n = 16, 13 %). Ensisijainen tulos oli sekundaarisen viruksen tarttumisaste. Toissijaiset lopputulokset olivat kliinisten ja biokemiallisten merkkiaineiden muutokset eristyksen aikana, kliinisten ja biokemiallisten merkkiaineiden erot eristyskäytäntöjen mukaan sekä eristyskäytännön vaikutus potilaan eloonjäämiseen. Keskimääräisen 15 päivän eristysjakson aikana HD-potilailla ei havaittu uusia sekundaarisia tartuntatapauksia. Plasman hemoglobiini-, seerumin kalsium- ja seerumin albumiinipitoisuudet sekä yksittäisen poolin Kt/V-arvo laskivat eristysjakson aikana, mutta normalisoituivat sen jälkeen. Potilailla, jotka joutuivat itse asetettuun karanteeniin, oli korkeampi systolinen ja diastolinen verenpaine, alhaisempi kokonaiskolesterolipitoisuus ja alhaisempi Kt/V kuin potilailla, jotka joutuivat yhden huoneen tai kohortin eristykseen. 24 kuukauden seurantajakson aikana 12 potilasta kuoli. Yksikään kuolemantapauksista ei kuitenkaan sattunut eristysjakson aikana, eikä potilaiden eloonjäämisasteessa havaittu eroja eri eristysstrategioiden mukaan. Vaikka 116 osallistujaa kolmessa HD-yksikössä altistui satunnaisesti MERS-CoV:lle vuoden 2015 taudinpurkauksen aikana Koreassa, tiukka potilasvalvonta ja asianmukaiset eristyskäytännöt estivät viruksen toissijaisen leviämisen. Näin ollen tulevaisuudessa on laadittava munuaiskatastrofiprotokolla, johon sisältyy asianmukainen kontaktiseuranta ja eristyskäytäntö, jotta voidaan vastata HD-potilaiden tarpeisiin katastrofien tai taudinpurkausten aikana. Lyhenteet: BP = verenpaine, ELISA = entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys, Hb = hemoglobiini, HD = hemodialyysi, IFA = immunofluoresenssimääritys, MERS-CoV = keski-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus, ppNT = pseudopartikkelien neutralisointimääritys.

**Tulos**

Eristyskäytännön vaikutus keski-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen tarttumiseen hemodialyysipotilaiden keskuudessa 2-vuotinen prospektiivinen kohorttitutkimus

**Esimerkki 1.1023**

Pelkästään toistamalla lääketieteelliset tosiasiat voivat vakiintua totuudeksi, vaikka niitä tukevaa empiiristä näyttöä ei juuri ole. Esittelemme intuitiivisen ja selkeän visuaalisen mallin, jonka avulla voidaan seurata tietyn tieteellisen tosiasian viittaushistoriaa ajan mittaan. Sovellamme tätä menetelmää aiemmin julkaistuun kirjallisuuskatsaukseen, joka käsittelee yhdeksän hengitystievirusinfektion itämisaikaa. Tuloksena saadut viittausverkostot paljastavat, että näiden tautien itämisaikaa koskeva perinteinen viisaus perustui pieneen osaan saatavilla olevista tiedoista ja yhdessä tapauksessa ei lainkaan löydettävissä olevaan empiiriseen näyttöön. Kaiken kaikkiaan 50 prosentissa kaikista itämisaikaa koskevista lausunnoista ei annettu lähdettä arviolleen, ja 65 prosenttia itämisaikaa koskevien tietojen alkuperäisistä lähteistä ei sisällytetty myöhempiin julkaisuihin. Tarvitaan enemmän standardoituja ja laajalti saatavilla olevia menetelmiä näiden lääketieteellisten todisteiden historian visualisoimiseksi, jotta voidaan varmistaa, että perinteinen viisaus ei pääse liian kauas empiirisesti tuetusta tiedosta.

**Tulos**

Kliinisen näytön visualisointi: Hengitysteiden virusinfektioiden itämisaikoja koskevat viittausverkostot.

**Esimerkki 1.1024**

Xenotrooppinen hiiren leukemiavirukseen liittyvä virus (XMRV) on gammaretrovirus, joka tunnistettiin alun perin ihmisen eturauhassyöpäpotilailta ja yhdistettiin sittemmin krooniseen väsymysoireyhtymään. Viimeaikaiset tutkimukset osoittivat, että XMRV on hiiren rekombinantti retrovirus, joten sen yhteys ihmisten sairauksiin on tullut kyseenalaiseksi. Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että XMRV:n kuoren (Env) välittämää pseudovirusinfektiota eivät estä lysosomotrooppiset aineet ja soluproteaasin estäjät, mikä viittaa siihen, että XMRV:n sisäänpääsy ei ole pH-riippuvainen. Täyspitkä XMRV Env ei kyennyt indusoimaan synkyytien muodostumista ja solu-solufuusiota edes soluissa, jotka yliekspressoivat viruksen reseptoria, XPR1:tä. XMRV Env:n sytoplasmisen hännän (CT) C-terminaalisten 21 tai 33 aminohappojäännöksen typistäminen indusoi kuitenkin huomattavan kalvofuusion, ei ainoastaan sallivissa 293-soluissa vaan myös ei-sallivissa CHO-soluissa, joista puuttuu toimiva XPR1-reseptori. Näiden typistysten lisääntynyt fuusioaktiivisuus korreloi niiden lisääntyneen SU-erittymisen kanssa viljelymediaan, mikä viittaa XMRV Env:n ektodomeenin konformaatiomuutoksiin. Huomattavaa on, että XMRV Env:n CT:n leikkaaminen edelleen kalvoa läpäisevän domeenin läheisyyteen heikensi vakavasti Env:n fusogeenisuutta sekä vähensi dramaattisesti Env:n sisällyttämistä MoMLV-onkoretroviraalisiin ja HIV-1-entiviraalisiin vektoreihin, mikä johti huomattavasti vähentyneisiin virustransduktioihin. Tutkimuksemme paljastavat, että XMRV:n sisäänpääsy ei edellytä matalaa pH:ta tai matalasta pH:sta riippuvaisia isäntäproteaaseja ja että XMRV Env:n sytoplasmahäntä moduloi kriittisesti kalvofuusiota ja soluun pääsyä. Tietomme viittaavat myös siihen, että XPR1:n lisäksi muillakin solutekijöillä on todennäköisesti osuutta XMRV:n sisäänpääsyyn. Viittaus: (2012) Membrane Fusion and Cell Entry of XMRV Are Membrane Fusion and Cell Entry of XMRV Are pH-Independent and Modulated by the Envelope Glycoprotein's Cytoplasmic Tail. PLoS ONE 7(3): e33734.

**Tulos**

XMRV:n membraanifuusio ja soluun pääsy ovat pH-riippumattomia ja niitä säätelee kuoriglykoproteiinin sytoplasmahäntä.

**Esimerkki 1.1025**

Taustaa: Tämä perustuu oletukseen, että nämä lääkkeet voivat lisätä SARS-CoV-2:n reseptorin ACE2:n ilmentymistä. Teimme kirjallisuuskatsauksen koe-eläimillä ja ihmisillä (n=11) tehdyistä tutkimuksista (n=12) ja arvioimme näyttöä ACEI-lääkkeiden ja ARB-lääkkeiden antamisen vaikutuksesta ACE2:n ilmentymiseen. Priorisoimme tutkimukset, joissa arvioitiin ACE2-proteiinin ilmentymistietoja, jotka oli mitattu suoraan tai johdettu ACE2-aktiivisuusmäärityksistä. Eläimillä tehdyt havainnot ovat ristiriitaisia ACE2:n ilmentymisen lisääntymisen suhteen vastauksena ACEI- tai ARB-hoitoon. Useissa tutkimuksissa kontrolli- ja koe-eläimillä ei ollut juurikaan tai ei lainkaan vaikutusta. Niissä tutkimuksissa, joissa ACE2:n ilmentymisen lisääntymisestä raportoidaan, käytetään yleensä akuutteja vammamalleja ja/tai suurempia annoksia kuin potilaille yleensä annetaan. Ihmisillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat valtaosin siihen, että ACEI:iden/ARB:ien antaminen ei lisää ACE2:n ilmentymistä. Päätelmät: Käytettävissä oleva näyttö ja erityisesti ihmistutkimuksista saadut tiedot eivät tue hypoteesia, jonka mukaan ACEI:n/ARB:n käyttö lisää ACE2:n ilmentymistä ja COVID-19:n aiheuttamien komplikaatioiden riskiä. Päätelmämme on, että ACEI- ja ARB-lääkkeillä hoidettujen potilaiden tulisi jatkaa niiden käyttöä hyväksyttyjen käyttöaiheiden mukaisesti.

**Tulos**

ACE:n estäjän ja ARB:n käytön vaarat COVID-19:ssä: näytön arviointi

**Esimerkki 1.1026**

M36 on ensimmäinen jäsen uudessa tehokkaiden HIV-1:n pääsyn estäjien luokassa, joka perustuu ihmisen kehitettyihin vasta-ainedomeeneihin (eAds). Sillä on laaja inhiboiva aktiivisuus, mikä viittaa siihen, että sen CD4-indusoitu epitooppi on hyvin konservoitunut. Tässä kuvataan sen epitoopin hienokartoitus useilla eri lähestymistavoilla. Ensinnäkin mimotooppien paneeli valittiin affiniteettivalinnalla satunnaisesta peptidikirjastosta ja mahdolliset m36:een sitoutuvat jäännökset ennustettiin laskennallisesti. Toiseksi m36:n homologinen mallintaminen ja m36:n molekyylinen telakointi gp120:een paljastivat gp120:n ja m36:n välisissä vuorovaikutuksissa mahdollisesti tärkeät jäännökset. Kolmanneksi ennustetut kontaktijäännökset varmistettiin paikkaohjatulla mutageneesillä. Kaiken kaikkiaan tunnistettiin m36:n epitooppi, joka koostuu kolmesta epäjatkuvasta kohdasta, joihin kuuluu kuusi gp120:n keskeistä jäännöstä (kohta C1: Thr123 ja Pro124; kohta C3: Glu370 ja Ile371; kohta C4: Met426 ja Trp427). Gp120:n 3D-rakenteessa kohdat C1 ja C4 sijaitsevat siltaavassa levyssä ja kohta C3 b15-a3-ekskursiossa, joilla on olennainen rooli reseptorin ja ydinreseptorin sitoutumisessa ja jotka ovat neutraloivien vasta-aineiden pääkohteita. Näiden tulosten perusteella ehdotamme m36-epitoopin tarkkaa lokalisaatiota ja ehdotamme sen laajan inhiboivan aktiivisuuden mekanismia, joka voisi auttaa uusien eAds-peräisten HIV-1-terapioiden kehittämisessä.

**Tulos**

M36:n, ihmisen vasta-ainedomeenin, jolla on voimakas ja laaja HIV-1:n estävä vaikutus, epitooppikartoitus.

**Esimerkki 1.1027**

Esitetään katsaus eräisiin menetelmiin, joilla analysoidaan tila-ajan tautiseurantatietoja. Seurantajärjestelmillä kerätään yhä useammin alueellisia ja ajallisia tietoja sairauksista ja terveystuloksista erilaisissa kansanterveydellisissä yhteyksissä. Valvontatiedoissa olevien tautipesäkkeiden ja kehityssuuntausten havaitsemiseen on olemassa laaja ja kasvava joukko menetelmiä, eikä sopivien menetelmien valinta tietyssä valvontatilanteessa ole aina selvää. Useimmissa menetelmien arvioinneissa keskitytään algoritmien suorituskykyyn, mutta käytännössä useat eri tekijät määräävät, mitkä menetelmät soveltuvat seurantaan. Tässä katsauksessa keskitytään kontekstisidonnaisten tekijöiden, kuten mittakaavan, laajuuden, valvontatavoitteen, taudin ominaispiirteiden ja teknisten kysymysten rooliin suhteessa yleisesti käytettyihin valvontamenetelmiin. Menetelmät luokitellaan testaukseen tai malliin perustuviin lähestymistapoihin. Menetelmien tarkastelu muiden tekijöiden kuin algoritmin suorituskyvyn yhteydessä korostaa tärkeitä näkökohtia, jotka liittyvät asianmukaisten tautien seurantamenetelmien täytäntöönpanoon ja valintaan.

**Tulos**

Tilaaikaisen tautiseurannan menetelmien tarkastelu

**Esimerkki 1.1028**

Tutkitaan keskeisten laboratoriokokeiden pitkittäismuutoksia COVID-19-potilailla ja tunnistetaan riippumattomia ennustetekijöitä tutkimalla laboratoriotulosten ja potilaiden tulosten välisiä yhteyksiä. Monikeskustutkimukseen osallistui prospektiivisesti 59 COVID-19-potilasta, joita hoidettiin Jilinin maakunnassa 21. tammikuuta 2020 ja 5. toukokuuta 2020 välisenä aikana. Laboratoriokokeisiin sisältyivät hematologiset, biokemialliset ja immunologiset testit. Laboratoriolöydökset, epidemiologiset ja demografiset ominaisuudet poimittiin sähköisistä potilastiedoista. Eosinopeniaa esiintyi 52,6 prosentissa tapauksista taudin alkaessa, ja eosinofiilien keskiarvo jatkoi merkittävää nousua sen jälkeen. Lymfopeniaa todettiin 40,4 %:lla tapauksista alkaessa, ja lymfosyyttien keskiarvo nousi hitaasti 5. päivän jälkeen. Trombosytopeniaa esiintyi 12,3 %:lla tapauksista taudin alkaessa, ja trombosyyttien keskitilavuuden keskiarvo laski jyrkästi 7. päivän jälkeen. Seerumin sydämen merkkiaineiden aspartaattiaminotransferaasin, laktaattidehydrogenaasin, kreatiinikinaasin, kreatiinikinaasi-lihas/aivoaktiivisuuden ja sydäntroponiini I:n arvot ylittivät RI:n ylärajan 6,1-30,6 prosentilla tapausten alkaessa.

**Tulos**

COVID-19-potilaiden toipumisprosessin aikaisten laboratoriolöydösten pitkittäisanalyysi.

**Esimerkki 1.1029**

Hiiren hepatiittiviruksen (MHV) prototyyppi coronavirus pakkaa genomisen positiivisjuosteisen RNA:nsa erittäin valikoivasti koottuihin virioneihin, vaikka infektoiduissa soluissa on runsaasti subgenomista viruksen mRNA:ta. Yksi tämän selektiivisyyden osatekijä on MHV:n pakkaussignaali (PS), RNA-rakenne, jota esiintyy vain genomisessa RNA:ssa eikä subgenomisissa RNA:ssa. Aiemmin osoitettiin, että PS:n tunnistamisen tärkein tekijä on viruksen nukleokapsidiproteiinin (N) kahdesta RNA:ta sitovasta domeenista toinen. Olemme nyt havainneet, että PS:n tunnistaminen riippuu lisäksi N-proteiinin karboksiterminaalisen hännän segmentistä (domain N3). Koska N3-domeeni on myös se N-proteiinin alue, joka on vuorovaikutuksessa membraaniproteiinin (M-proteiini) kanssa, tämä havainto viittaa mekanismiin, jolla genomin valikoiva pakkaaminen tapahtuu kytkemällä genomin kapsidointi virionin kokoamiseen.

**Tulos**

Hiirten koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin karboksiterminaalisen hännän keskeinen rooli genomin pakkaamisen koordinoinnissa.

**Esimerkki 1.1030**

Erilaisten ihmisen tartuntatautien geneettinen analysointi on johtanut ihmisen STAT1-immuniteetin synnynnäisten virheiden määrittelyyn, joita on neljää tyyppiä, mukaan lukien i) autosomaalinen resessiivinen (AR) täydellinen STAT1-puutos, ii) AR osittainen STAT1-puutos, iii) autosomaalinen dominoiva (AD) STAT1-puutos ja iv) AD STAT1-aktiivisuuden lisääntyminen. Nämä kaksi AR STAT1-virheen tyyppiä aiheuttavat laajan infektiofenotyypin, johon liittyy alttius intramakrofagisille bakteereille (useimmiten mykobakteereille) ja viruksille (ainakin herpesviruksille), mikä johtuu pääasiassa IFN-γ-välitteisen ja IFN-α/β-välitteisen immuniteetin heikentymisestä. Kliininen lopputulos riippuu siitä, missä määrin STAT1-virhe vähentää reagointikykyä näihin sytokiineihin. AD STAT1:n puutos altistaa valikoivasti mykobakteeritautiin IFN-γ-välitteisen immuniteetin heikkenemisen vuoksi, sillä IFN-α/β-välitteinen immuniteetti säilyy. Lopuksi, STAT1-aktiivisuuden lisääntyminen AD:ssä liittyy autoimmuniteettiin, mikä johtuu todennäköisesti IFN-α/β-välitteisen immuniteetin vahvistumisesta. Vielä yllättävämmin se liittyy myös krooniseen limakalvojen kandidiaasiin toistaiseksi määrittelemättömien mekanismien kautta, joihin liittyy IL-17:ää tuottavien T-solujen kehityksen estyminen. Näin ollen ihmisen STAT1:n ituratamutaatiot määrittelevät neljä erilaista kliinistä sairautta. Erilaiset virus-, mykobakteeri- ja sieni-infektioiden yhdistelmät ovat siis ihmisen STAT1-paikan alleelisia. Nämä Nature-lehden kokeet tuovat siististi esiin infektioiden fenotyyppien ihmisen geneettisen pilkkomisen kliinisen ja immunologisen vaikutuksen.

**Tulos**

Ihmisen STAT1:n synnynnäiset virheet: alleelinen heterogeenisuus hallitsee immunologisten ja infektioperäisten fenotyyppien monimuotoisuutta.

**Esimerkki 1.1031**

Naudan koronavirus- (BCV) ja naudan hengitystieoireyhtymävirustartuntojen (BRSV) vasta-aineiden esiintyvyyttä tutkittiin 20 tavanomaisessa ja 20 luonnonmukaisessa lypsykarjassa. Luomutilat olivat tuottaneet "sertifioitua" maitoa vähintään 2 vuoden ajan. Kahdesti vuoden välein 699 seeruminäytettä 624:stä synnyttäneestä lehmästä testattiin ELISA-menetelmällä BCV:n ja BRSV:n vasta-aineiden varalta. Näytteenottoon osallistuneista eläimistä kerättiin lisätietoja, jotta voitiin tunnistaa mahdolliset tekijät, jotka liittyvät vasta-aineiden lisääntyneeseen esiintyvyyteen. Vasta-aineiden esiintyvyys oli korkea molempina näytteenottoajankohtina, ja noin 85 prosenttia eläimistä oli positiivisia BCV:n ja 80 prosenttia BRSV:n vasta-aineiden suhteen. Tavanomaisesti hoidetuissa karjoissa vasta-aineiden keskimääräinen esiintyvyys BCV:tä ja BRSV:tä vastaan oli merkittävästi suurempi kuin luonnonmukaisesti hoidetuissa karjoissa (P < 0,01). Eläinten ikä oli merkittävästi yhteydessä vasta-aineiden lisääntyneeseen esiintyvyyteen (P < 0,001). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että luonnonmukainen tilanhoito voi vähentää tehokkaasti näiden virusten seroprevalenssia tavanomaisiin viljelymenetelmiin verrattuna.

**Tulos**

Naudan koronaviruksen ja naudan hengitystieoireyhtymäviruksen tartuntojen pienempi todennäköisyys luonnonmukaisilla maitotiloilla verrattuna tavanomaisiin maitotiloihin.

**Esimerkki 1.1032**

HIV:n, tuberkuloosin ja malarian torjunta Saharan eteläpuolisessa Afrikassa viime vuosikymmenen aikana on tuonut esiin laboratoriojärjestelmien riittämättömyyden useimmissa Afrikan maissa, sillä niitä ei ole varustettu HIV:n hoito- ja ehkäisyohjelmien kannalta elintärkeiden testien tekemiseen. Laboratoriotestejä tarvitaan näiden tautien ja monien muiden Afrikan alueella esiintyvien tartuntatautien ja muiden kuin tartuntatautien diagnosointiin ja hoitoon. Kansallisia terveyslaboratorioita on laiminlyöty Afrikassa jatkuvasti jo vuosien ajan, mikä on johtanut luottamuksen puutteeseen laboratoriotuloksiin ja potilaiden empiiriseen hoitoon. Varhaisissa parannustoimissa käytettiin vertikaalista lähestymistapaa, jossa luotiin kansallisia HIV- ja AIDS-kohtaisia laboratorioita. Tämä lähestymistapa on osoittautunut riittämättömäksi, koska se aiheutti kilpailua resursseista eikä parantanut koko laboratoriojärjestelmää maissa. 1 On käynyt selväksi, että maan kaikkien laboratorioiden olisi oltava osa täysin integroitua laboratorioverkostoa, joka pystyy vastaamaan sekä yksittäisten potilaiden hoitotarpeisiin että kansanterveyden tarpeisiin syrjäisiltä tasoilta kansalliselle tasolle.

**Tulos**

Tulosta) 2225-2002 Afrikassa globaalin terveysturvan aikakaudella.

**Esimerkki 1.1033**

Lepakoita on ehdotettu erilaisten uusien tarttuvien virustautien, joista raivotauti on tunnetuin Euroopassa, tärkeiksi reservaareiksi. Tutkimuksia lyssavirusten ja niiden luonnollisten isäntien ekologisesta vuorovaikutuksesta on kuitenkin vähän. Tämä tutkimus täydentää espanjalaisia lepakkokolonioita koskevaa aktiivista seurantatyötämme, joka alkoi vuonna 1992. Tässä yhteydessä analysoimme ekologisia tekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa näissä kolonioissa havaittuun tartuntadynamiikkaan. Vuosina 2001-2011 keräsimme ja testasimme 2393 verinäytettä ja 45 kuollutta lepakkoa 25 paikkakunnalta ja 20 lepakkolajilta. Kuolleiden osalta tulokset vahvistivat EBLV-1 RNA:n esiintymisen kuudessa analysoidussa lajissa (ensimmäistä kertaa Myotis capaccinii -lajissa). Positiivisia näytteitä EBLV-1:n (European bat lyssavirus-1) neutraloivien vasta-aineiden suhteen havaittiin 68 prosentissa näytteenottopaikoista ja 13 lepakkolajissa, joista seitsemän löydettiin ensimmäistä kertaa (jopa Myotis daubentonii -lajissa, joka on tähän asti aina yhdistetty EBLV-2:een). EBLV-1:n seroprevalenssi (20,7 %) vaihteli 11,1:n ja 40,2 prosentin välillä eri lepakkolajeissa, ja kausittaista vaihtelua havaittiin, sillä vasta-aineiden esiintyvyys oli huomattavasti suurempi kesällä (heinäkuussa). EBLV-1-seroprevalenssi oli merkittävästi yhteydessä pesäkkeiden kokoon ja lajirikkauteen. Suuremmat seroprevalenssiprosentit havaittiin suurissa monilajisissa kolonioissa, mikä viittaa siihen, että lajinsisäiset ja lajien väliset kontaktit ovat merkittäviä riskitekijöitä EBLV-1:n leviämiselle lepakkokolonioissa. Vaikka lepakoiden lepäilykäyttäytyminen määrittää vahvasti EBLV-1:n vaihtelevuuden, löysimme myös jonkin verran todisteita siitä, että lepakoiden fylogenialla saattaa olla osuutta lepakkolajien seroprevalenssiin. Tämän tutkimuksen tulokset korostavat elämänhistorian ja kukkoilun ekologian merkitystä EBLV-1-esiintyvyysmallien ymmärtämisessä lepakkokolonioissa ja tarjoavat myös hyödyllistä tietoa kansanterveysviranomaisille.

**Tulos**

Euroopan lepakoiden lyssaviruksen seroprevalenssiin liittyvät ekologiset tekijät espanjalaisissa lepakoissa.

**Esimerkki 1.1034**

, X-box binding protein 1:n (XBP-1) aktiivinen isomuoto, on keskeinen UPR:n säätelijä. Aiemmin osoitimme, että histoniasetyltransferaasi (HAT), p300/CBP-assosioitunut tekijä (PCAF), sitoutuu XBP-1S:ään ja toimii XBP-1S:n aktivaattorina. Tässä tutkimuksessa tunnistetaan yleinen kontrolloiva, ei-puristuva 5 (GCN5), HAT, joka on 73-prosenttisesti identtinen PCAF:n kanssa, uudeksi XBP-1S:n säätelijäksi. Sekä PCAF että GCN5 sitoutuvat samaan XBP-1S:n domeeniin. Yllättäen GCN5 estää tehokkaasti XBP-1S-välitteistä transkriptiota, mukaan lukien solun UPR-geenit ja Epstein-Barr-viruksen latentti kalvoproteiini 1. Toisin kuin PCAF, GCN5 asetyloi XBP-1S:ää ja parantaa XBP-1S:n ydinkeskustan pysyvyyttä ja proteiinin vakautta. Tällainen GCN5:n välittämä XBP-1S:n asetylaatio ei kuitenkaan vaikuta XBP-1S:n aktiivisuuteen. GCN5:n HAT-aktiivisuutta ei myöskään tarvita XBP-1S:n kohdegeenien tukahduttamiseen. Lisäksi osoitamme, että GCN5 estää XBP-1S-välitteistä transkriptiota häiritsemällä PCAF-XBP-1S-vuorovaikutusta ja estämällä XBP-1S:n rekrytoitumisen kohdegeeneihinsä. Kaiken kaikkiaan tuloksemme ovat ensimmäinen työ, joka osoittaa, että GCN5:llä ja PCAF:llä on erilaiset toiminnot ja että ne säätelevät antagonistisesti XBP-1S-välitteistä transkriptiota. Oncotarget 272

**Tulos**

Oncotarget, Vol. 6, No. 1 GCN5 estää XBP-1S-välitteistä transkriptiota antagonisoimalla PCAF:n toimintaa.

**Esimerkki 1.1035**

Filovirukset aiheuttavat ihmisillä vakavaa verenvuotokuumetta, johon liittyy korkea kuolleisuusaste. Solutekijät, joita filovirukset käyttävät hyväkseen leviämisessä, ovat potentiaalisia kohteita, joihin voidaan puuttua, mutta ne on puutteellisesti määritelty. Viruksen glykoproteiini (GP) välittää filoviruksen pääsyn isäntäsoluihin. Viimeaikaiset tutkimukset paljastivat tärkeitä tietoja isäntäsolun molekyyleistä, joihin GP vaikuttaa soluun pääsyssä. GP:n sitoutumisen solulektiineihin havaittiin keskittävän virionit alttiisiin soluihin ja voivan osaltaan vaikuttaa viruksen tärkeiden kohdesolujen, makrofagien ja dendriittisten solujen, varhaiseen ja jatkuvaan infektioon. Tyrosiinikinaasireseptorien osoitettiin edistävän filovirusten makropinosyyttistä sisäänottoa herkkien solujen osajoukkoon sitoutumatta GP:hen, kun taas GP:n ja ihmisen T-solujen Ig-musiini 1:n (TIM-1) väliset vuorovaikutukset saattavat edistää filovirusten tarttumista limakalvon epiteelisoluihin. Lisäksi osoitettiin, että GP:n sitoutuminen kolesterolikuljettaja Niemann-Pick C1:een on välttämätöntä GP:n välittämälle viruksen kuoren sulautumiselle isäntäsolukalvoon. Lopuksi mutageeniset ja rakenteelliset analyysit määrittelivät GP:n domeenit, jotka ovat vuorovaikutuksessa näiden isäntäsolutekijöiden kanssa. Seuraavassa tarkastelemme viimeaikaista edistystä filoviruksen sisäänpääsyn taustalla olevien molekulaaristen vuorovaikutusten selvittämisessä ja keskustelemme niiden vaikutuksista viruksen solutrooppisuuden ymmärtämiseen.

**Tulos**

Isäntäsolun tekijät filoviruksen tunkeutumisessa: Uudet toimijat, uudet oivallukset

**Esimerkki 1.1036**

Lapset ja aikuiset, jotka asuvat tiheään asutuissa kaupunkikeskuksissa ympäri maailmaa, ovat vaarassa sairastua kausiluonteiseen influenssan kaltaiseen sairauteen, jonka aiheuttavat hengitystievirukset, kuten influenssavirus, ihmisen metapneumovirus (hMPV) ja hengitystieinfektiovirus (RSV). Thaimaan pääkaupungin Bangkokin suurkaupungissa useimmat hengitystieinfektiot vahvistetaan harvoin molekyylidiagnostiikalla. Sen vuoksi tarkastelimme RSV-, hMPV- ja influenssaviruksen esiintymistiheyttä 8 842 potilaalla, jotka sairastivat influenssan kaltaista sairautta ja hakeutuivat hoitoon suuressa sairaalassa Bangkokissa vuosina 2016-2017. Käyttämällä multiplex-reaaliaikaista käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) 30,5 % (2699/8 842) nenänielun (NP) pyyhkäisynäytteistä testattiin positiivisesti yhdelle tai useammalle näistä viruksista. Influenssaviruksia oli 17,3 % (1 528/8 842), joista suurin osa oli A/H3N2-influenssaviruksia. Tartunta oli yleisintä aikuisilla ja vanhuksilla. RSV todettiin 11,4 prosentissa (1 011/8 842), ja ne olivat enimmäkseen ON1- ja BA9-genotyyppejä. HMPV-positiivisista näytteistä (3,6 %, 318/8 842) havaittiin genotyyppejä A2, B1 ja B2. Pienellä määrällä henkilöitä oli samanaikaisia infektioita (1,8 %, 155/8 842), useimmiten RSV:n ja influenssa A/H3N2:n välillä. RSV:n ja hMPV:n samanaikaisia infektioita todettiin myös, mutta pääasiassa pienillä lapsilla. Viruksen aiheuttamat hengitystieinfektiot olivat paikallisesti suurimmillaan sadekaudella (kesä-syyskuussa). Nämä tulokset tukevat RSV:n, hMPV:n ja influenssaviruksen nopean nukleiinihappotestauksen hyödyllisyyttä ILI-potilailla. Agapov E, Sumino KC, Gaudreault-Keener M, Storch GA, Holtzman MJ. 2006. Ihmisen metapneumovirusinfektion geneettinen vaihtelu: näyttöä viruksen genotyypin siirtymisestä ilman sairauden muuttumista.

**Tulos**

Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 Hengitysteiden synktioviruksen, ihmisen metapneumoviruksen ja influenssaviruksen infektiot Bangkokissa 2016-2017.

**Esimerkki 1.1037**

A B S T R A K T U U U S U U U S VASIKOIDEN RIPULI on edelleen yksi karjankasvatuksen tärkeimmistä ongelmista, joka aiheuttaa suuria taloudellisia menetyksiä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin salmonellan ja Escherichia colin, erityisesti enterotoksigeenisen E. colin (ETEC), esiintyvyyttä ripuloivissa vasikoissa. Ulostenäytteet kerättiin 127:ltä enintään 3 kuukauden ikäiseltä ripuloivalta vasikalta 12 tilalta Egyptin eri kuvernementeista. Bakteereita saatiin talteen 119 (93,7 %), ja salmonellan ja E. coli -bakteerin esiintyvyys ripuloivissa vasikoissa oli 18,1 % ja 75,6 %. Salmonella-isolaattien serotyypitys osoitti, että S. Enteritidis ja S. Typhimurium olivat yleisimmät serotyypit, joita oli 60,9 % ja 30,4 %, kun taas S. Dublin oli 8,7 %. E. coli -isolaattien seroryhmittely osoitti, että saatiin 10 O-seroryhmää, joista O26 ja O103 olivat yleisimpiä (17,7 % kutakin). Salmonellan serotyypit osoittivat positiivisia tuloksia PCR-testissä, jossa käytettiin oligonukleotidialuketta, joka monistaa 521 bp:n pätkän Salmonellan invA-geenistä, kun taas 70 prosentilla E. coli -seroryhmistä oli ETEC:n virulentti geeni (K99). In vitro -antibioottiherkkyystesti osoitti, että Salmonella-serotyypit olivat erittäin herkkiä enrofloksasiinille, spektinomysiinille ja neomysiinille, kun taas E. coli -isolaatit olivat erittäin herkkiä vain marbofloksasiinille, spektinomysiinille ja neomysiinille. © 2016 Beni-Suefin yliopisto. Tuotanto ja hosting: Elsevier B.V. Tämä on avoin artikkeli CC BY-NC-ND -lisenssillä (http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0/).

**Tulos**

Salmonellan ja E. coli -bakteerien esiintyvyys vastasyntyneiden ripulivasikoiden NC-ND-lisenssissä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.1038**

Dendriittiset solut (DC) ovat tunnetusti erittäin voimakkaita antigeenejä esitteleviä soluja, jotka kykenevät stimuloimaan sytotoksisia T-lymfosyyttejä (CTL), joilla on kasvainvastainen aktiivisuus. Tämän vuoksi DC-soluja on tutkittu solurokotteina syövän immunoterapiassa. Tätä tarkoitusta varten DC-soluja muokataan kasvainantigeeneillä, jotta antigeenistä peräisin olevia peptidejä voidaan esittää CTL:ille. Tässä katsauksessa käsitellään virusvektoreiden käyttöä DC:n in situ-modifiointiin ja keskitytään niiden kliinisiin sovelluksiin syöpärokotteina. Käsiteltävien virusvektoreiden joukossa on Poxviridae-, Adenoviridae-, Retroviridae-, Togaviridae-, Paramyxoviridae- ja Rhabdoviridae-perheisiin kuuluvista viruksista peräisin olevia vektoreita. Lisäksi selvitetään, miten virusvektoripohjaisen rokotuksen yhdistäminen T-soluja tukeviin strategioihin vie tämän strategian seuraavalle tasolle. Sen jälkeen, kun dendriittiset solut (DC) löydettiin vuonna 1973, oli selvää, että ne erottuvat immuunisolujen joukosta (1, 2). Ne eroavat morfologisesti kaikista muista immuunisolutyypeistä, ja niillä on vertaansa vailla oleva kyky ottaa vastaan, käsitellä ja esittää omia ja vieraita antigeenejä sekä CD4+- että CD8+-T-soluille. DC-solut ovat kriittisiä välittäjiä synnynnäisen ja adaptiivisen immuunijärjestelmän välillä, sillä ne stimuloivat, säätelevät ja muokkaavat sekä immuniteettia että toleranssia sen kaikissa muodoissa. Ralph Steinmann, joka löysi nämä solut, sai lääketieteen Nobel-palkinnon vuonna 2011, koska DC-solujen löytäminen muutti lääketieteen (3). Dendriittisolut edustavat sekä ihmisillä että hiirillä ainakin neljän eri alatyypin populaatiota, joilla on erilaiset fenotyyppiset ja toiminnalliset ominaisuudet (4-7). Nämä alaryhmät ovat: plasmasytoidiset DC-solut (pDC-solut), kaksi tavanomaisten DC-solujen alaryhmää (cDC1 ja cDC2) ja tulehdukselliset DC-solut. Jälkimmäiset edustavat monosyyttiperäistä alaryhmää, jota esiintyy tulehdusreaktioissa (taulukko 1) . Hiljattain paljastettiin yksittäisten solujen RNA-sekvensoinnin avulla lisää ihmisveren DC-, monosyytti- ja progenitorityyppejä. Prof. Nir Hacohenin ryhmä tunnisti pDC:t cDC:n progenitorista peräisin olevan cDC1:n (Clec9A + ) ja kahden CD1c + cDC2-tyypin ohella, joista toinen voi olla peräisin myös CD14 + DC:stä. Lisäksi he löysivät CD141 - CD1c - CD11c + -DC-alaryhmän, joka on peräisin CD16 + -monosyyteistä, ja AXL + Siglec6 + -alaryhmän (8). Tulevassa tutkimuksessa on selvitettävä ihmisen cDC2- ja AXL + Siglec6 + -DC-alaryhmän mahdollinen hiiren edustaja. Myös Langerhanin soluja on pidetty tärkeänä DC-alaryhmänä rokottamista varten, koska ne ovat lokalisoituneet epidermikseen (HLA-DR + CD11c + CD1a + CD207 + ). Viimeaikaiset todisteet viittaavat kuitenkin siihen, että ne ovat sukua makrofageille, toiselle antigeeniä esittelevälle solutyypille (APC), jolla on potentiaalinen kasvainvastainen aktiivisuus (9).

**Tulos**

In vivo -virusmuotoiltujen dendriittisolujen matka penkistä vuodeosastolle: Kauhea tie

**Esimerkki 1.1039**

Nielurisatautiin liittyvät bakteerit on tutkittu hyvin, mutta viruksista ei voida sanoa samaa. Virusten havaitsemismenetelmä vaikeuttaa tämän lähestymistavan tutkimista. Epstein-Barr-virus (EBV) -infektio tapahtuu yleensä varhaislapsuudessa, ja se voi säilyä suu- ja nielurisojen nielurisojen lymfosyyteissä. EBV on liitetty vaikutukseltaan läheisesti nenänielun karsinooman (NPC) erilaistumattomaan muotoon. EBV:n esiintymistä nenänielun ja nielurisojen ei-neoplastisessa imukudoksessa on kuitenkin tutkittu harvoin. Tavoitteenamme oli tutkia EBV:n esiintymistiheyttä nielurisoissa ja adenoideissa sekä määritellä EBV:n ja adenoidihyperplasian välinen korrelaatio. Tässä tutkimuksessa etsimme EBV:tä 165 potilaan (2 ja 15 vuotta ) adenoidi- ja nielurisakudoksesta EBER 1/2 RNA:n in situ -hybridisaatiolla (ISH). Adenoidien resektio tehtiin ylähengitysteiden tukkeutumisen helpottamiseksi, ja nielurisat resekoitiin toistuvan tonsilliitin ja/tai ylähengitysteiden tukkeutumiseen johtaneen hyperplasian vuoksi. Jaoimme adenoidinäytteet kahteen ryhmään: toinen ryhmä oli 12-24 kuukauden ikäinen (keskimäärin 18 kuukauden ikäinen) ja toinen ryhmä 25 kuukauden ja 15 vuoden ikäinen. Nielurisat saatiin 85 potilaalta, jotka olivat 3-13-vuotiaita (keski-ikä 5,6 vuotta) ja joille tehtiin leikkaus toistuvan tonsilliitin tai hyperplasian vuoksi. EBV:tä osoitettiin imusoluissa 11:ssä (34,3 %) 32:sta adenoidista ensimmäisessä ryhmässä ja 36:ssa (72 %) 48:sta toisen ryhmän lapsesta. EBV todettiin adenoidin hengitysteiden epiteelisoluissa yhdessä tapauksessa. Alle 24 kuukauden ikäiset lapset voivat saada EBV-tartunnan, ja tämä virus saattaa olla vastuussa obstruktiivisesta hyperplasiasta. Nielurisat kärsivät EBV:stä vähemmän kuin adenoidit, mikä viittaa siihen, että EBV:tä vetää puoleensa enemmän adenoidikudos kuin nielurisakudos. D

**Tulos**

EBV:n toiminta nielurisoissa ja adenoideissa

**Esimerkki 1.1040**

Tavoite: Sappisuolan vientipumpun (BSEP) on todettu olevan merkittävässä roolissa sappihappokanavien viennissä kolestaasin hoidossa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin emodiinin stimuloivaa vaikutusta BSEP:n signaalireittiin kolestaasissa. Menetelmät: Solu- ja eläinkokeissa annettiin erilaisia emodiinipitoisuuksia. BSEP:n ylävirran molekyyliä farnesoidi X-reseptoria säädeltiin alaspäin pienellä häiritsevällä RNA-tekniikalla (siRNA) tai guggulsteroneilla ja ylöspäin lentiviruksella tai GW4064:llä. BSEP:n mRNA- ja proteiinipitoisuudet havaittiin reaaliaikaisella PCR:llä ja Western blotting -menetelmällä LO2-soluissa, rotan primaarisissa hepatosyyteissä ja maksakudoksessa. Immunohistokemiaa (IHC) käytettiin BSEP:n ilmentymisen tutkimiseen maksakudoksissa. Rotan maksan toiminta ja maksakudoksen patologiset muutokset suoritettiin biokemiallisella testillä ja hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä (HE). Tulokset: Emodiini saattoi lisätä BSEP:n ja FXR:n mRNA- ja proteiiniekspressiota. Kun farnesoidi X -reseptorin ilmentymistä säädellään alas siRNA:lla tai inhibiittorilla guggulsteroneilla ja kun farnesoidi X -reseptorin ilmentymistä säädellään ylöspäin lentiviruksella tai agonistilla GW4064, emodiini voi lisätä BSEP:n ja FXR:n mRNA-tasoa ja BSEP:n, FXR1:n ja FXR2:n proteiinitasoa. Emodiinilla oli myös huomattava vaikutus rotan primaaristen hepatosyyttien kokeeseen, rotan patologiseen ilmentymään, BSEP-, FXR1- ja FXR2-positiiviseen värjäytymiseen maksakudoksissa ja maksan toimintakokeeseen. Johtopäätökset: Emodiinilla on suojaava vaikutus ja pelastusaktiivisuus kolestaasiin stimuloimalla FXR/BSEP-reittejä edistämällä kertyneen sapen kanaviston vientiä.

**Tulos**

Emodiini pelastaa intrahepaattisen kolestaasin stimuloimalla FXR / BSEP-polkua edistämällä kertyneen sapen kanavaan vientiä

**Esimerkki 1.1041**

Oligonukleotidimikrosiruja on sovellettu mikrobien valvontaan ja löytämiseen, kun tarvitaan erittäin monipuolistettuja määrityksiä, joilla voidaan tutkia monenlaisia geneettisiä kohteita. Vaikka tulostustiheys kasvaa jatkuvasti, kattavien mikrobiologisten koettimien sarjojen suunnittelu on edelleen suuri haaste, erityisesti virologian alalla, jossa nopea sekvenssien kehitys ja tietokantojen laajeneminen vaikeuttavat staattisia ratkaisuja. Tässä esitellään proteiinisekvensseihin perustuva koettimien suunnittelustrategia, joka vastaa virusten havaitsemiseen ja löytämiseen liittyviin ainutlaatuisiin ongelmiin. Menetelmässä käytetään Protein Families -tietokantaa (Pfam) ja motiivien etsintäalgoritmeja oligonukleotidikoettimien tunnistamiseen konservoiduilla aminohappoalueilla ja kääntämättömissä sekvensseissä. In silico -testaukset, joissa käytettiin kokeellisesti johdettua termodynaamista mallia, osoittivat, että virussekvenssitietokanta katetaan lähes täydellisesti.

**Tulos**

Kattava virusten oligonukleotidikoettimien suunnittelu konservoitujen proteiinialueiden avulla

**Esimerkki 1.1042**

Tavoite: Optimoida COVID-19:n kliininen laboratoriodiagnoosi epäillyistä tapauksista SARS-CoV-2 IgM- ja IgG-vasta-aineen todennäköisyyssuhteen avulla. Menetelmät: Tulkitsemalla uudelleen artikkelin "Diagnostic Value of Combined Detection of Serum 2019 novel coronavirus IgM and IgG Antibodies in novel coronavirusin Infection" tietoja laskettiin IgM- ja IgG-vasta-aineen positiivinen todennäköisyyssuhde COVID-19-diagnoosissa (nukleiinihappopositiiviset potilaat) ja laskettiin lopulta IgM- ja IgG-vasta-aineiden ja niiden tandemhavaitsemisen jälkitodennäköisyys diagnoosin tekemiseksi. Tulokset: Yksittäisen IgM- ja IgG-vasta-aineen positiiviset todennäköisyyssuhteet olivat 18,50 ja 12,65, ja posterioriset todennäköisyydet olivat 90,18 % ja 86,26 %. Kahden vasta-aineen tandem-tunnistuksen posteriorinen todennäköisyys on kuitenkin 99,15 %, mikä voi antaa kliinikoille kvantitatiivisen luottamuksen COVID-19-diagnoosin tekemiseen epäillyistä tapauksista. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella, kun yhdistetään nukleiinihappojen ja vasta-aineiden havaitsemisen edut ja haitat, löydetään kliinisille lääkäreille kliininen polku COVID-19:n diagnosoimiseksi. Päätelmät: Epäillyissä tapauksissa IgM- ja IgG-vasta-ainetestit olisi ensin tehtävä samanaikaisesti. Jos kaikki vasta-ainetestit ovat positiivisia, COVID-19 voidaan vahvistaa. Jos näin ei ole, tehdään nukleiinihappojen osoittaminen (yksi tai useampi kerta), ja ääritapauksissa tehdään korkean läpimenon viruksen genomin sekvensointi.

**Tulos**

COVID-19:n kliinisen laboratoriodiagnoosin optimointi epäilyttävistä tapauksista SARS-CoV-2 IgM- ja IgG-vasta-aineen todennäköisyyssuhteen avulla.

**Esimerkki 1.1043**

DNA-rokotteet ovat yksi kustannustehokkaimmista keinoista kehittää maailmanlaajuisia rokotteita, joita on testattu lähes kolmen vuosikymmenen ajan prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa ja joilla on ollut jonkin verran menestystä kliinisissä tutkimuksissa. Yksi DNA-rokotteiden kehittämisen suurimmista haasteista on kuitenkin niiden heikko immunogeenisuus ihmisillä, mikä on johtanut DNA:n annostelun ja annostelun parantamiseen prime/boost-ohjelmissa sekä adjuvantien lisäämiseen immunogeenisuuden parantamiseksi. Tässä katsauksessa keskitytään adjuvantteihin, jotka voivat parantaa DNA-koodattujen antigeenien immunogeenisuutta, ja korostetaan uuden sytolyyttisen DNA-alustan kehittämistä, joka koodaa hiiren typistettyä perforiinia. Tämän innovatiivisen DNA-teknologian soveltaminen tarjoaa huomattavia mahdollisuuksia tehokkaiden rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

rokotteet Sytolyyttinen perforiini DNA-rokotteiden immunogeenisuutta parantavana adjuvanttina.

**Esimerkki 1.1044**

Tutkimme toipumisajan viivästymisen (viivästetty toipuminen) ja epätasaisen leviämisen vaikutuksia tautien leviämiseen strukturoiduissa populaatioissa. Keskikenttäapproksimaation ja laajamittaisten numeeristen simulaatioiden avulla havaitsemme, että siirtymisen lykkääminen tarttuvasta tilasta toipuneeseen tilaan voi suurelta osin alentaa epidemian kynnysarvoa ja siten edistää epidemioiden puhkeamista. Toisaalta, jos tarkastelemme epäyhtenäistä siirtymistä yksilöiden välillä, epidemian kynnysarvo kasvaa, mikä estää leviämisprosessia. Kun molemmat mekanismit ovat toiminnassa, jälkimmäinen saattaa olla vallitsevampi, jolloin epidemian kynnysarvo nousee verrattuna tavanomaiseen tapaukseen, jossa molempia tekijöitä ei ole. Tuloksemme ovat kiinnostavia, koska niiden avulla voidaan ymmärtää paremmin, miten taudit leviävät strukturoiduissa populaatioissa, ja suunnitella tehokkaita immunisointistrategioita.

**Tulos**

Physica A Viivästyneen toipumisen ja epätasaisen leviämisen vaikutukset tautien leviämiseen monimutkaisissa verkoissa.

**Esimerkki 1.1045**

Tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta pidetään yhtenä siipikarjan tuhoisimmista taudeista. Sen leviämistä pyritään yleensä torjumaan bioturvallisuustoimenpiteillä ja laajoilla rokotuksilla. Viruksen huomattava geneettinen ja antigeeninen vaihtelevuus, joka on peräisin sekä mutaatioista että rekombinaatiotapahtumista, on kuitenkin ratkaisematon haaste tämän taudin osalta. Tässä tutkimuksessa raportoidaan Italiassa ja Espanjassa vuosina 2012-2014 havaittujen rekombinanttiklustereiden syntymisestä ja leviämisestä. Yhteensä 36 espanjalaista ja italialaista tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kenttäkantaa tutkittiin ja karakterisoitiin geneettisesti käyttämällä täydellisen S1-geenin fylogeneettisiä, molekyyli-, rekombinaatio- ja valintapaineanalyysejä. Osittaisen S1-sekvensoinnin perusteella 27 Espanjasta ja yhdeksän Italiasta peräisin olevaa IBV-kantaa luokiteltiin aluksi läheisesti Guandong/Xindadi-genotyyppiin (XDN) liittyviksi. Täydellisen S1-geenin fylogeneettinen analyysi osoitti, että XDN-kannat muodostivat QX-genotyyppiin kuuluvien espanjalaisten IBV-isolaattien kanssa homogeenisen kladin, kun taas italialaisten kantojen sisällä oli enemmän vaihtelua. Rekombinaatioanalyysi osoitti, että nämä kannat kuuluivat neljään ryhmään, jotka olivat peräisin riippumattomista rekombinaatiotapahtumista IBV-genotyyppien QX ja 793B välillä. Tietomme tukevat kahden erilaisen skenaarion hypoteesia: ensinnäkin Espanjassa suuri ja homogeeninen kladi on todennäköisesti peräisin yhdestä rekombinanttisen perustajan jälkeläisestä, josta tuli hallitseva ja joka levisi koko maahan. Toiseksi yhdeksän italialaista rekombinanttia, joille on ominaista kolme erilaista rekombinaatiomallia, edustavat todennäköisesti vähemmän sovitettuja kantoja, koska ne olivat vähemmän elinkelpoisia kuin rekombinanttivanhempansa. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen uusi muunnos, joka on seurausta rekombinaatiotapahtumista Italiassa ja Espanjassa.

**Esimerkki 1.1046**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymä (PRRS) on kotieläimenä pidettävien sikojen tauti, jolle on ominaista poikkeuksellisen suuri kliininen vaihtelu. Tässä tutkimuksessa käsitellään kysymystä siitä, johtuuko PRRS:n kliininen vaihtelu a) virusisolaattien välisestä geneettisestä vaihtelusta ja/tai b) hoitokäytäntöjen vaihtelusta tiloilla, joilla isolaatteja esiintyy. Geneettiset tiedot (avoimen lukukehyksen 5 geenisekvenssit) sekä tiedot tilojen ominaisuuksista ja niihin liittyvistä kliinisistä taudin oireista kerättiin 62 PRRS-viruksen (PRRSV) kenttäisolaatista, jotka edustivat 52 tilaa. Kliiniset taudinkuvat liittyivät toisiinsa Ð mikä vahvisti, että kyseessä on todellinen lisääntymisoireyhtymä (abortit, emakoiden hedelmättömyys, emakoiden kuolemat ja kuolleisuus ennen vieroitusta). Tilapareilla, joilla esiintyi emakkokuolemia, oli myös taipumus käyttää samoja virusisolaatteja, jotka olivat keskenään samankaltaisempia kuin pelkkä sattuma olisi voinut olettaa. Tämä viittaa siihen, että emakkokuolemat (yksi PRRS:n vakavimmista ilmenemismuodoista) ovat geneettisen vaikutuksen alaisia. Suuri karjakoko oli merkittävä riskitekijä emakoiden kuoleman ja kasvatussikojen hengitystiesairauksien kannalta. Kasvatuslaitoksen all-in±allout-hoitokäytännöt suojasivat emakkokantaa lisääntymisoireilta. Tuotannon loppukasvatusvaiheessa noudatettavat kaikki eläimet huomioon ottavat hoitokäytännöt suojasivat kasvatussikojen hengitystiesairauksilta Ð mutta paradoksaalisesti niihin liittyi lisääntynyt emakoiden hedelmättömyyden riski. Nämä tulokset viittaavat siihen, että tilan hoitokäytännöt voivat myös vaikuttaa siihen, mitä PRRS:n kliinisiä oireita ilmenee taudinpurkauksen aikana. Yleisesti ottaen PRRS:ään liittyvät oireet näyttävät johtuvan geneettisten tekijöiden ja karjanhoito-ominaisuuksien yhdistelmästä. Näiden kahden vaikutuksen suhteellinen osuus vaihtelee kyseisen kliinisen oireen mukaan. # : S 0 1 6 7 -5 8 7 7 ( 9 9 ) 0 0 1 0 4 -X -X

**Tulos**

Genetiikan, tilan ominaisuuksien ja kliinisen taudin väliset yhteydet sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen taudinpurkauksissa kentällä.

**Esimerkki 1.1047**

J o u u r i n a l P r e -p r o o f Highlights - 10. maaliskuuta 2020 mennessä Italia on ilmoittanut 9 172 COVID-19-tapausta ja 463 kuolemantapausta. - Raportoimme reaaliaikaiset lisääntymisluvut (R(t))ja tapauskuolleisuusluvut eräissä Euroopan maissa (Italia, Ranska, Saksa ja Espanja) 9. maaliskuuta 2020 mennessä. - R(t) oli yli 2 valituissa Euroopan maissa, mikä osoittaa, että taudinpurkaus jatkuu. Tavoitteet: Koska maailmanlaajuinen pandemia on väistämätön, tartuntojen reaaliaikainen seuranta on elintärkeää COVID-19:n leviämisen hillitsemiseksi. Päätavoitteena oli raportoida reaaliaikaiset efektiiviset lisääntymisluvut (R(t)) ja kuolemantapausten määrä (CFR). Menetelmät: Tiedot saatiin pääasiassa WHO:n verkkosivuilta 9. maaliskuuta 2020 asti. R(t) arvioitiin eksponentiaalisen kasvunopeuden (EG) ja ajasta riippuvan (TD) menetelmien avulla. "R(t):n arvioinnissa käytettiin R0-pakettia R:ssä sovittamalla olemassa olevaa epidemiakäyrää. Arvioitiin sekä naiivi CFR (nCFR) että mukautettu CFR (aCFR). : EG-menetelmällä R(t) oli 3,27 [3,17-3,38] Italiassa, 6,32 [5,72-6,99] Ranskassa, 6,07 [5,51-6,69] Saksassa ja 5,08 [4,51-5,74] Espanjassa. TD-menetelmällä R-arvo maaliskuun 9. päivänä oli 3,10 J o u r n a l P r e -p r o o f [2,21-4,11] Italiassa, 6,56 [2,04-12,26] Ranskassa, 4,43 [1,83-7,92] Saksassa ja 3,95 [0-10,19] Espanjassa. Päätelmät: Tämä tutkimus antaa tärkeitä tietoja COVID-19:n varhaisesta puhkeamisesta Euroopassa. Uusien COVID-19-tapausten viimeaikaisen nopean lisääntymisen vuoksi taudin tarttuvuuden ja kuolleisuuden reaaliaikainen seuranta Espanjassa ja Ranskassa on ensisijaisen tärkeää J o u r n a l P r e -p r o o o f tauti 2019 Kiinassa. N Engl J Med. 2020; 9. Kucharski AJ, Edmunds WJ. Ebola-virustautiin kuolleisuus Länsi-Afrikassa. Lancet. 2014;384(9950):1260. J o u u r n a l P r e -p r o o o f

**Tulos**

Lehti Esitodistus COVID-19:n tarttuvuuden ja kuolleisuuden seuranta Euroopassa TITLE PAGE COVID-19:n tarttuvuuden ja kuolleisuuden seuranta Euroopassa

**Esimerkki 1.1048**

Tutkiaksemme kuolemaan liittyviä tekijöitä ja kuvaillaksemme raskauden tuloksia raskaana olevilla naisilla, joilla oli influenssa A(H1N1)pdm09, teimme tapaus-verrokkitutkimuksen (kuolemantapaukset ja toipuneet) sairaalahoitoon joutuneilla raskaana olevilla naisilla, joilla oli laboratoriossa vahvistettu influenssa A(H1N1)pdm09 ja joilla oli vakava akuutti hengitystiesairaus (SARI) Sao Paulon osavaltiossa kesäkuun 9. päivän ja joulukuun 1. päivän välisenä aikana 2009. Kaikki tapaukset arvioitiin, ja jokaista tapausta kohden valittiin satunnaisesti neljä kontrollia, jotka vastasivat tapauksen sairaalahoitoviikkoa. Tapaukset ja kontrollit valittiin kansallisesta tauti-ilmoitusjärjestelmästä (National Disease Notification System-SINAN Influenza-web). Arvioitiin 126 sairaalan sairauskertomukset, ja kotihaastattelut tehtiin standardoituja lomakkeita käyttäen. Yhteensä tutkittiin 48 tapausta ja 185 kontrollia. Aiempi käynti terveydenhuollon tarjoajan luona influenssaepisodin vuoksi ennen sairaalahoitoon ottamista oli kuoleman riskitekijä (korjattu OR (OR adj ) 7,93, 95 % CI 2,19-28,69). Vaikka moninkertaisessa analyysissä (OR adj 2,13, 95 % CI 0,91-5,00) se ei ollut merkitsevä, 3. raskauskolmannes ansaitsee huomiota, sillä se oli OR = 2,22, 95 % CI 1,13-4,37 yksimuuttuja-analyysissä. Antiviraalinen hoito oli suojaava tekijä, kun se annettiin 48 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta (OR adj = 0,16, 95 % CI 0,05-0,50) ja 48-72 tunnin kuluessa (OR adj = 0,09, 95 % CI 0,01-0,87). Sikiökuolemien ja ennenaikaisten synnytysten osuus oli suurempi tapausten joukossa (p = 0,001) ja elävänä syntyneiden pienipainoisten synnytysten osuus (p = 0,019) verrattuna kontrollihenkilöihin, jotka synnyttivät sairaalahoidon aikana. Kotiutumisen jälkeen kontrollihenkilöiden vastasyntyneiden tulokset olivat suotuisat. Varhainen viruslääkehoito influenssan kaltaisen sairauden aikana on tärkeä tekijä, joka vähentää raskaana olevien naisten influenssakuolleisuutta ja epäsuotuisia vastasyntyneiden tuloksia. On tärkeää seurata raskaana olevia naisia, erityisesti raskauden 3. kolmanneksella, joilla on influenssasairaus, diagnosointia ja varhaista hoitoa varten.

**Tulos**

Kirjoittajan panos

**Esimerkki 1.1049**

Poistoilman lämmöntalteenotolla on suuri merkitys rakennusten energiansäästön kannalta. Koska passiiviset lämmöntalteenottojärjestelmät käyttävät ulkoilman ja sisäilman välistä lämpötila- tai entalpiaeroa järjestelmän käyttämiseen, raitisilman lämpötila ei voi vastata sisäilman vaatimuksia eikä poistoilman lämpöä saada kokonaan talteen. Tässä tutkimuksessa testataan ja arvioidaan aurinkoenergialla toimivaa poistoilman termosähköistä lämpöpumppua (SDEATHP), jonka avulla voidaan ottaa talteen poistoilman lämpöenergiaa raitisilman jäähdyttämiseksi tai lämmittämiseksi. Järjestelmän suorituskyvyn testaamiseksi perustettiin koealusta. Tulokset osoittavat, että SDEATHP-järjestelmällä voidaan saavuttaa korkeampi tuloilman lämpötila talvella ja alhaisempi tuloilman lämpötila kesällä. Järjestelmä tarvitsee vain 3,12 W tehoa puhaltimiin, ja keskimääräinen suhteellinen jäähdytyskerroin kesällä on 50,6 ja keskimääräinen suhteellinen lämmityskerroin 57,9. TE-moduulien ja aurinkosähköjärjestelmän optimaalinen toimintavirta ja -jännite analysoidaan, ja sen jälkeen keskustellaan TE-moduulien sähkökytkentöjen määrästä ja tyypeistä SDEATHP-järjestelmässä. SDEATHP-järjestelmä tarjoaa uuden menetelmän rakennusten energian talteenottoon ja raitisilman syöttöön.

**Tulos**

Aurinkoenergialla toimivan poistoilman termosähköisen lämpöpumpun talteenottojärjestelmän kokeellinen tutkimus ja suorituskyvyn analysointi

**Esimerkki 1.1050**

Wuhanista, Kiinasta, alkunsa saanut vuoden 2019 koronavirustautiepidemia on kansainvälisesti merkittävä kansanterveydellinen hätätilanne, jonka leviämisen ja maailmanlaajuisten vaikutusten riski on erittäin suuri. Kehitimme datapohjaisia susceptible-exposed-infectious-quarantine-recovered (SEIQR) -malleja simuloidaksemme epidemiaa sosiaalisen etäisyyden ja epikeskuksen lukitsemisen interventioiden avulla. Malliparametrien arvioimiseksi käytettiin väestön muuttotietoja yhdistettynä virallisesti ilmoitettuihin tietoihin, minkä jälkeen laskettiin päivittäin viedyt tartunnan saaneet yksilöt arvioimalla päivittäinen tartunnan saaneiden suhde ja päivittäinen alttiiden väestökoko. Tammikuun 1. päivänä 2020 latentisti tartunnan saaneiden henkilöiden arvioitu alkuperäinen määrä oli 380,1 (95 %:n CI: 379,8~381,0). Kun 30 päivää kestänyt sosiaalinen etäisyys oli huomattavan suuri, lisääntymiskykyinen määrä väheni Wuhanissa ja Hubeissa 2,2:sta (95 % CI: 1,4~3,9) 1,58:aan (95 % CI: 1,34~2,07) ja muissa maakunnissa 2,56:sta (95 % CI: 2,43~2,63) 1,65:een (95 % CI: 1,56~1,76). Havaitsimme, että varhaisempi sosiaalinen etäisyys voisi merkittävästi rajoittaa epidemiaa Manner-Kiinassa. Tartuntojen määrää voitaisiin vähentää jopa 98,9 prosenttia ja kuolemantapausten määrää jopa 99,3 prosenttia 23. helmikuuta 2020 mennessä. Aikaisempi epikeskuksen sulkeminen kumoaisi kuitenkin osittain tämän suotuisan vaikutuksen. Koska se aiheuttaisi paikan päällä huononemista, mikä kumoaisi epikeskuksen ulkopuolella tapahtuvan parantamisen. Epidemian koon ja kuolemantapausten minimoimiseksi olisi käytännöllistä ja kustannustehokasta toteuttaa vaiheittain sosiaalinen etääntyminen ensin epikeskuskaupungissa, sitten maakunnassa ja myöhemmin koko maassa ilman epikeskuksen sulkemista.

**Tulos**

Sosiaalisen etääntymisen ja epikeskuksen sulkemisen vaikutus COVID-19-epidemiaan Manner-Kiinassa: Tietoihin perustuva SEIQR-mallitutkimus.

**Esimerkki 1.1051**

Tartuntatautiepidemioiden leviäminen tapahtuu ihmisten matkustamisen välityksellä. Ihmisten liikkuvuus vaihtelee kuitenkin huomattavasti maiden ja alueiden välillä. Matkustustiheyden ja matkojen pituuden kvantifiointi tarkoin määritellyissä väestöryhmissä on siksi ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan ennustaa uusien tartuntatautien, kuten uuden influenssapandemian, todennäköistä leviämisnopeutta ja -tapaa. Tässä esitellään tulokset laajasta väestötutkimuksesta, joka tehtiin vuonna 2007 kahdella alueella Kiinassa: Shenzhenin kaupunki Guangdongin maakunnassa ja Huangshanin kaupunki Anhuin maakunnassa. Kummallakin alueella haastateltiin 10 000 satunnaisesti valittua henkilöä ja kerättiin tietoja säännöllisistä ja satunnaisista matkoista. Matkustuskäyttäytymistä tarkasteltiin iän, sukupuolen, taloudellisen aseman ja asuinpaikan mukaan. Naisten ja lasten havaittiin yleensä matkustavan lyhyempiä matkoja kuin miesten. Taloudellisesti kehittyneen Shenzhenin alueen matkustustottumukset muistuttavat kehittyneiden ja taloudellisesti edistyneiden keskituloisien maiden matkustustottumuksia, sillä merkittävä osa väestöstä kulkee työmatkoja yli 50 kilometrin päähän. Sitä vastoin vähemmän kehittyneellä Anhuin maaseutualueella matkustaminen oli paljon paikallisempaa, ja vain harvat matkat olivat yli 30 kilometrin pituisia. Molempien väestöryhmien matkustustottumukset sopivat hyvin painovoimamalliin, jossa on lognormaalinen ydinfunktio. Tulokset tarjoavat ensimmäistä kertaa kvantitatiivista tietoa ihmisten matkustustottumuksista nyky-Kiinassa, ja ne viittaavat siihen, että Kiinan maaseudun vähemmän kehittyneellä alueella puhkeava pandemia saattaa levitä maantieteellisesti niin hitaasti, että sen leviäminen on mahdollista, kun taas taloudellisesti kehittyneemmillä alueilla leviämisen voidaan olettaa olevan paljon nopeampaa, mikä tekee leviämisen rajoittamisesta vaikeampaa.

**Tulos**

Matkustustottumukset Kiinassa

**Esimerkki 1.1052**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää Shi-cha-kapselin, kiinalaisen kasviperäisen kaavan, terapeuttinen tehokkuus ja turvallisuus tuuli- ja kylmätyyppistä flunssaa sairastavien potilaiden hoidossa. Monikeskuksisessa, prospektiivisessa, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, plasebokontrolloidussa, annostasoituskokeessa potilaat, joilla oli tuulen aiheuttama kylmä flunssa, saivat 0,6 g Shi-cha-kapselia ja 0,6 g lumelääkettä (ryhmä A), 1,2 g Shi-cha-kapselia (ryhmä B) tai 1,2 g lumelääkettä (ryhmä C) kolme kertaa päivässä kolmen päivän ajan, ja niitä seurattiin 10 päivän ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli kaikkien oireiden kesto. Toissijaiset päätetapahtumat olivat pääoireiden kesto, vähäoireisten oireiden kesto, muutokset kumulatiivisessa oireiden pistemäärässä, pääoireiden pistemäärässä ja vähäoireisten oireiden pistemäärässä 4 päivää hoidon jälkeen sekä haittavaikutukset. Tutkimukseen osallistui yhteensä 377 potilasta, joista 360 täytti kaikki kriteerit; 120 potilasta muodosti kunkin hoitoryhmän. Ryhmän C potilaisiin verrattuna ryhmien A ja B potilailla oli merkittävää parannusta kaikkien oireiden kestossa, pääoireiden kestossa, vähäoireisten oireiden kestossa sekä kumulatiivisen oirepisteytyksen, pääoirepisteytyksen ja vähäoireisen oirepisteytyksen muutoksessa lähtötilanteesta neljäntenä päivänä. Oireiden kesto ja pistemäärät osoittivat, että ryhmä B oli hieman parempi kuin ryhmä A, vaikka nämä erot eivät olleetkaan tilastollisesti merkitseviä. Haittavaikutuksissa ei ollut eroja. Shi-cha-kapseli on tehokas ja turvallinen tuulen ja kylmän tyyppistä flunssaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tarvitaan suurempia tutkimuksia, jotta tämän flunssan hoidon hyödyt ja turvallisuus voidaan täysin arvioida.

**Tulos**

Flunssapotilaiden hoito Shi-Cha-kapselilla: Monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, plasebokontrolloitu, annosjakautumiskoe.

**Esimerkki 1.1053**

Newcastlen tautivirus (NDV) kuuluu Paramyxovirinae-alaperheeseen, ja se voi tartuttaa useimmat lintulajit. Se on ollut suuri uhka siipikarjateollisuudelle kaikkialla maailmassa. Tässä raportissa tuotimme onnistuneesti tarttuvia pseudotyyppisiä pNL4-3-Luc-R 2 E 2 (HIV-Luc) -viruksia, joissa oli NDV:n HN- ja F-kuoriproteiinit. Lisätutkimukset paljastivat, että HN:n ja F:n sytoplasmisilla domeeneilla, erityisesti HN:llä, on merkittävä rooli näiden pseudotyyppisten HIV-Luc-virusten infektiotehokkuudessa. HN-proteiinin sytoplasman domeenin korvaaminen vesicular stomatitis virus G:n (VSV-G) proteiinilla tai suora fuusio siihen voisi merkittävästi parantaa tai tuhota HN- ja F-pseudotyyppisten (NDV-pseudotyyppisten) HIV-Luc-virusten tartuntapotentiaalia. Lisäksi perustimme uudenlaisen neutralisaatiomäärityksen NDV:tä vastaan neutraloivien vasta-aineiden arvioimiseksi NDV-pseudotyyppisillä HIV-Luc-viruksilla. Vertailevat neutralisaatiotiedot osoittavat, että NDV-pseudotyyppisiä HIV-Luc-viruksia käyttämällä määritetyt tulokset ovat yhtä luotettavia kuin perinteisellä viruksen neutralisaatiomäärityksellä (VN-testi) natiivilla NDV:llä määritetyt tulokset. Lisäksi tulokset osoittavat, että uusi neutralisaatiomääritys on herkempi kuin VN-testi.

**Tulos**

NDV-pseudotyyppisen HIV-Luc-viruksen paketti ja sen käyttö NDV-infektion neutralointimäärityksessä.

**Esimerkki 1.1054**

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin 2 (ACE2) geenihoito, jolla pyritään torjumaan haiman ACE2:n ehtymistä, parantaa glukoosin säätelyä kahdessa diabeettisessa hiirimallissa: db/db-hiirissä ja angiotensiini II:lla hoidetuissa hiirissä. Disintegriini- ja metalloproteinaasi 17 (ADAM17) voi aiheuttaa ACE2:n irtoamisen solukalvolta. Tutkimustemme tavoitteena oli selvittää, vähentääkö ADAM17 ACE2:n määrää haiman saarekkeissa ja ␤-soluissa. ADAM17-välitteisen ACE2:n irtoamisen dynamiikkaa tutkittiin 832/13-insuliinisoluissa. Laajalla ACE2-ekspressiotasojen alueella, mukaan lukien hiiren haiman saarekkeissa havaittu taso, ADAM17:n yliekspressio lisää irtoavaa ACE2:ta ja vähentää solujen ACE2-tasoja. Esitämme matemaattisen kuvauksen irtoavan ja solun ACE2:n aktiivisuudesta ADAM17-aktiivisuuden funktiona. ADAM17:n vaikutus solun ACE2-pitoisuuteen oli suhteellisen vaatimaton absoluuttisen kontrollivoimakkuuden arvon ollessa alle 0,25 ja lähestyen 0:a alhaisilla ADAM17-aktiivisuuksilla. Vaikka havaitsimme, että ADAM17 ja ACE2 ilmentyvät molemmat haiman saarekkeissa, ␤-solu ei ole tärkein ACE2:ta ilmentävä solutyyppi saarekkeissa. Diabeteksen etenemisen aikana 8-, 12- ja 15-viikkoisten db/db-hiirten haimasaarekkeiden ACE2-mRNA- ja ACE2-aktiivisuustasot eivät pienentyneet ajan myötä eivätkä vähentyneet merkitsevästi verrattuna ei-diabeettisiin db/m-hiiriin. ADAM17 mRNA:n ja ADAM17-aktiivisuuden tasot eivät myöskään muuttuneet merkittävästi. ADAM17:n perusaktiivisuuden estäminen hiiren saarekkeissa ei vaikuttanut ACE2-tasoihin. Päätelmämme on, että vaikka ADAM17:llä on kyky irrottaa ACE2:ta, ADAM17 ei tyhjennä ACE2:ta haimasaarekkeista diabeettisilla db/db-hiirillä. (Endocrinology 156: 4411-4425, 2015 ) Endocrinology, December 2015, 156(12):4411-4425 press.endocrine.org/journal/endo 4411 Pedersen et al ACE2 and ADAM17 in Pancreatic Islets Endocrinology, December 2015, 156(12):4411-4425 Pedersen et al ACE2 and ADAM17 in Pancreatic Islets Endocrinology, December 2015, 156(12):4411-4425 Pedersen et al ACE2 and ADAM17 in Pancreatic Islets Endocrinology, December 2015, 156(12):4411-4425 Pedersen et al ACE2 and ADAM17 in Pancreatic Islets Endocrinology, December 2015, 156(12):4411-4425

**Tulos**

ACE2:n ADAM17-välitteisen irtoamisen dynamiikka sovellettuna urospuolisten db/db-hiirten haimasaarekkeisiin

**Esimerkki 1.1055**

Virussairaudet ovat merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja, ja ne aiheuttavat merkittävän taakan kansanterveydelle. T-lymfosyytit tunnistettiin ensimmäisen kerran chordate-linjassa, ja ne muodostavat erittäin kehittyneen adaptiivisen immuunijärjestelmän haaran. B-solujen ohella ne ovat ainoa solutyyppi, jolla on antigeenispesifisyys, joka saavutetaan geenien uudelleenjärjestelyn avulla. T-solut ovat ainutlaatuisia, koska niiden osajoukot ovat erilaisia, ja niillä on erilaiset efektorispefifikaatiot, proliferatiiviset kyvyt, muistin muodostuminen ja elinikä. T-soluilla on suuri merkitys virusinfektioissa, koska ne kykenevät torjumaan solunsisäisiä patogeenejä. T-solujen efektoritoiminnot välittyvät sytokiinien/kemokiinien kautta ja infektoituneiden solujen suoralla sytotoksisuudella. T-soluvaste voi olla hyödyksi tai haitaksi isännälle; ennuste riippuu vasteen laadullisista ja määrällisistä eroista. Jatkuviin virusinfektioihin liittyy toiminnallisesti epäoptimaalinen, uupunut T-soluvaste, joka ei kykene poistamaan virusta. Tietyt alaryhmät, kuten säätelytason T-solut (Treg), vaimentavat virusvastaista vastetta ja edistävät siten viruksen pysyvyyttä. Treg-solut kuitenkin suojaavat isäntää immunopatologialta rajoittamalla jatkuvaa tulehdusta. Tietyt muut alaryhmät, kuten Th17-solut, voivat vaikuttaa virusinfektioiden autoimmuunikomponenttiin. T-solujen merkitystä korostaa se, että nykyaikaisissa rokotus- ja hoitomenetelmissä keskitytään T-solujen esiintymistiheyden ja efektoritoimintojen muokkaamiseen. Tässä luvussa korostetaan sitä, miten T-solut vaikuttavat virusinfektioiden seurauksiin, nykyaikaisiin rokotus- ja hoitostrategioihin, joissa keskitytään T-solujen biologiaan. Achanta Jagadeesh, A. M. V. N. Prathyusha, G. Mohana Sheela ja Pallaval Veera Bramhachari osallistuivat yhtä paljon kuin kaikki muutkin kirjoittajat. 140 Adaptiivinen immuunijärjestelmä - T-soluvasteet - Virusinfektiot - Hoitostrategiat 9.1.

**Tulos**

9 T-solut virusinfektioissa: Solut: Virusperäisen immuniteetin moninaiset makutottumukset.

**Esimerkki 1.1056**

joka sisältää 36 ppm germaniumia. Tässä tutkimuksessa pyrittiin ymmärtämään paremmin GB:n vaikutuksia immuunivasteisiin hiirimallissa ja osoittamaan tämän kivennäisaineen puhdistusvaikutukset sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirusta (PRRSV) vastaan kokeellisesti tartunnan saaneissa sioissa ensimmäisenä askeleena kohti sellaisen rehulisän kehittämistä, joka edistäisi immuunitoimintaa ja auttaisi ehkäisemään sairauksia. Hiirimallissa GB:tä sisältävä ravintolisä lisäsi konkanavaliini A:n (ConA) aiheuttamaa lymfosyyttien proliferaatiota ja lisäsi CD3+CD8+ T-lymfosyyttien prosenttiosuutta. PRRSV:llä kokeellisesti tartutetuilla sioilla GB:llä ruokitun ryhmän keuhkojen ja imukudosten virustitterit vähenivät merkittävästi verrattuna kontrolliryhmän virustittereihin 12 päivää tartunnan jälkeen. Vastaavat histopatologiset analyysit osoittivat, että GB:llä ruokituilla sioilla oli vähemmän vakavia PRRSV-infektioon liittyviä patologisia muutoksia kuin kontrolliryhmässä, mikä osoittaa, että GB edistää PRRSV:n puhdistumista. Nämä sikojen antiviraaliset vaikutukset voivat liittyä GB:n kykyyn lisätä CD3+CD8+ T-lymfosyyttien tuotantoa, joka havaittiin hiirillä. Näin ollen tämä kivennäisaine voi olla tehokas rehun lisäaine immuunijärjestelmän aktiivisuuden lisäämiseksi ja tautien ehkäisemiseksi. Asiasanat: germaniumbiotiitti, immuunijärjestelmän vahvistaminen, sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus 136 Bock-Gie Jung et al.

**Tulos**

Eläinlääketiede pISSN 1229-845X, eISSN 1976-555X

**Esimerkki 1.1057**

Epidemiologiset ja laboratoriotutkimukset ovat osoittaneet, että vihreällä teellä ja vihreän teen katekiinilla on suotuisia vaikutuksia useisiin sairauksiin, kuten syöpään, metaboliseen oireyhtymään, tartuntatauteihin ja hermoston rappeutumissairauksiin. Useimmissa tapauksissa (-)-epigallokatekiinigallaatilla (EGCG) on osoitettu olevan keskeinen rooli näissä vihreän teen vaikutuksissa. Myös muista kasvilähteistä peräisin olevat katekiinit ovat osoittaneet terveyshyötyjä. Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että EGCG:n ja muiden katekiinien sitoutuminen proteiineihin osallistuu niiden vaikutusmekanismiin. Laskennallinen telakointianalyysi (CMDA) ja röntgenkristallografinen analyysi (XCA) ovat antaneet yksityiskohtaista tietoa katekiinien ja proteiinien vuorovaikutuksista. Useat näistä tutkimuksista ovat paljastaneet, että galloyyliosa ankkuroi sen proteiinien rakoon vuorovaikutusten kautta sen hydroksyyliryhmien kanssa, mikä selittää galloyloitujen katekiinien, kuten EGCG:n ja epikatekiinigallaatin, suuremman aktiivisuuden kuin galloyloimattomien katekiinien. Tässä asiakirjassa tarkastelemme EGCG:n ja muiden kasvien katekiinien CMDA:n ja XCA:n tuloksia katekiinien ja proteiinien vuorovaikutusten ymmärtämiseksi, jotta voitaisiin kehittää uusia lääkkeitä, joilla on terveyttä edistäviä ominaisuuksia.

**Tulos**

molekyylien laskennallinen molekyylidocking ja röntgenkristallografiset tutkimukset katekiinien käytöstä uusien lääkkeiden suunnittelustrategioissa.

**Esimerkki 1.1058**

Joulukuussa 2019 Wuhanissa raportoitiin epätavallisen keuhkokuumeen puhkeamisesta, ja monet tapaukset liittyivät Huanan Seafood Marketiin, joka myy mereneläviä sekä eläviä eksoottisia eläimiä. Tutkimme kahta potilasta, joille kehittyi akuutti hengitystieoireyhtymä sen jälkeen, kun he olivat itsenäisesti olleet kosketuksissa tähän markkinaan. Kahdella potilaalla oli yhteisiä kliinisiä piirteitä, kuten kuumetta, yskää ja useita lasimaasälvän peittymiä molemminpuolisissa keuhkoissa, joissa oli hajanaista infiltraatiota. Tässä korostamme matalan panoksen metagenomisen seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmän (mNGS) käyttöä bronkoalveolaarisesta huuhtelunesteestä (BALF) uutetulle RNA:lle. Se tunnisti nopeasti uuden koronaviruksen (nimeltään 2019-nCoV Maailman terveysjärjestön ilmoituksen mukaan), joka oli ainoa patogeeni näytteessä, jonka runsausaste oli erittäin korkea (1,5 % ja 0,62 % sekvensoidusta RNA:n kokonaismäärästä). Koko viruksen genomi on 29 881 nt pitkä (GenBank MN988668 ja MN988669, Sequence Read Archive -tietokanta Bioproject accession PRJNA601736), ja se luokitellaan β-koronavirus-sukuun. Fylogeneettinen analyysi osoittaa, että 2019-nCoV on lähellä koronaviruksia (CoV), jotka kiertävät Rhinolophus (hevosenkenkälepakoissa), kuten 98.7 prosentin nukleotidi-identiteetti lepakkokoronaviruskannan BtCoV/ 4991 osittaisen RdRp-geenin kanssa (GenBank KP876546, RdRp:n 370 nt:n sekvenssi ja muun genomisekvenssin puuttuminen) ja 87,9 prosentin nukleotidi-identiteetti lepakkokoronaviruskantojen bat-SL-CoVZC45 ja bat-SL-CoVZXC21 kanssa. ORF1a/1b-, S- ja N-geeneihin perustuva evoluutioanalyysi viittaa myös siihen, että 2019-nCoV on todennäköisemmin uusi CoV, joka on kulkeutunut itsenäisesti eläimistä ihmisiin.

**Tulos**

RNA-pohjainen mNGS-lähestymistapa tunnistaa uuden ihmisen koronaviruksen kahdesta yksittäisestä keuhkokuumetapauksesta vuoden 2019 Wuhanin taudinpurkauksessa.

**Esimerkki 1.1059**

Stressirakeet (SG) ovat dynaamisia ribonukleoproteiiniaggregaatteja, joita on havaittu soluissa, jotka ovat alttiina ympäristöstressille, kuten oksidatiiviselle stressille ja lämpöshokille (HS). Vaikka pluripotentit kantasolut (PSC) ovat erittäin herkkiä oksidatiiviselle stressille, SG:iden roolia PSC:iden uudistumisen ja erilaistumisen säätelyssä ei ole täysin selvitetty. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että natriumarseniitti (SA) ja HS, mutta ei vetyperoksidi (H 2 O 2 ), indusoivat SG:n muodostumista ihmisen indusoimissa (hi) PSC-soluissa. Erityisesti havaitsimme, että nämä rakeet sisältävät tunnettuja SG-proteiineja (G3BP, TIAR, eIF4E, eIF4A, eIF3B, eIF4G ja PABP), ne olivat vierekkäin prosessointikappaleiden (PB) kanssa ja ne hajosivat stressin poistamisen jälkeen. Lisäksi osoitimme, että SA ja HS, mutta ei H 2 O 2 , edistävät eIF2α:n fosforylaatiota hiPSC:ssä, jotka muodostavat SG:tä. Pluripotenttien proteiinien ilmentymisen analyysi osoitti, että HS vähensi merkittävästi kaikkia testattuja merkkiaineita (OCT4, SOX2, NANOG, KLF4, L1TD1 ja LIN28A), kun taas SA vähensi selektiivisesti NANOGin ja L1TD1:n ilmentymistasoja. Lopuksi tunnistimme LIN28A:n ja L1TD1:n lisäksi DPPA5:n (pluripotenttien proteiinien merkkiaine) uudeksi SG:n komponentiksi. Yhdessä nämä tulokset tarjoavat uutta tietoa hiPSC:iden molekyylitason vihjeistä, jotka liittyvät ympäristöön kohdistuviin loukkauksiin.

**Tulos**

Oksidatiivisen ja lämpöstressin vaikutukset stressirakeiden muodostumiseen ihmisen indusoiduissa pluripotenttisissa kantasoluissa

**Esimerkki 1.1060**

Tässä asiakirjassa esitellään tutkimustuloksia, joiden tarkoituksena oli kuvata paine-eron vaikutuksen vaikutusta epäpuhtauksien siirtymiseen naapurihuoneiden välillä dynaamisissa olosuhteissa, jotka liittyvät oven heilumiseen. Analyysi perustui ilmavirran visualisointiin, joka tehtiin kylmällä savulla, joka simuloi raskaita epäpuhtauksia. Testihuone paineistettiin tiettyyn tasoon, minkä jälkeen ovi avattiin, jotta voitiin tarkkailla savupilven kulkua oven tasossa. Ovi avattiin molempiin suuntiin: positiivisesti ja negatiivisesti paineistettuun huoneeseen. Tässä tutkimuksessa keskitytään savupilven purkautumisen visualisointiin, eikä epävarmuusanalyysiä voida soveltaa. Toisin kuin muissa tutkimuksissa, joissa keskitytään paine-eron analysointiin, tässä tutkimuksessa tarkastellaan epäpuhtauksia, jotka ovat ilmaa raskaampia, ja epäpuhtauksien "pumppaamista" ulos oven heilahduksen avulla. Oikean paine-eron asettaminen saastuneen huoneen ja viereisten huoneiden välille voi osoittautua tärkeäksi keinoksi varmistaa suojautuminen myrkyllisten epäpuhtauksien siirtymiseltä. Tämän tutkimuksen avulla voitiin määrittää paine-eron kynnysarvo, joka on tarpeen raskaiden epäpuhtauksien siirtymisen vähentämiseksi naapurihuoneisiin.

**Tulos**

Paine-eron ja oven heilahduksen vaikutus raskaiden epäpuhtauksien siirtymiseen huoneiden välillä.

**Esimerkki 1.1061**

Genome Detective on verkkopohjainen, käyttäjäystävällinen ohjelmistosovellus, jonka avulla voidaan nopeasti ja tarkasti koota kaikki tunnetut virusgenomit seuraavan sukupolven sekvensointitietoaineistoista. Sovellus mahdollistaa fylogeneettisten klustereiden ja genotyyppien tunnistamisen FASTA-muodossa kootuista genomeista. Sen jälkeen, kun se julkaistiin vuonna 2019, olemme tuottaneet useita tyypitystyökaluja emergentteihin viruksiin, jotka ovat aiheuttaneet laajoja taudinpurkauksia, kuten zika- ja keltakuumevirus Brasiliassa. Tässä esittelemme The Genome Detective Coronavirus Typing Tool -työkalun, jolla voidaan tunnistaa tarkasti Kiinassa ja eri puolilla maailmaa eristetyt uudet koronavirussekvenssit (2019-nCoV). Työkalu voi hyväksyä jopa 2 000 sekvenssiä per lähetys, ja uuden koko genomin sekvenssin analysointi kestää noin minuutin. Työkalu on testattu ja validoitu sadoilla kokonaisgenomeilla kymmenestä koronaviruslajista, ja se on luokitellut oikein kaikki SARSiin liittyvät koronavirukset (SARSr-CoV) ja kaikki saatavilla olevat julkiset tiedot 2019-nCoV:stä. Työkalun avulla voidaan myös seurata uusia virusmutaatioita taudinpurkauksen laajentuessa maailmanlaajuisesti, mikä voi auttaa nopeuttamaan uusien diagnostiikan, lääkkeiden ja rokotteiden kehittämistä.

**Tulos**

Otsikko: Lyhyt nimi: Genome Detective Coronavirus Typing Tool for rapid identification and characterization of novel coronavirus genomes: Automaattinen työkalu koronavirusten genomien fylogeneettiseen ja mutaatioanalyysiin.

**Esimerkki 1.1062**

Vektorit h9/14:n, h9/14A5:n ja h9-3A/14:n ilmentämiseen on kuvattu (1,2). Eukaryoottisia translaation aloitustekijöitä eIF1, 1A, 4A, 4B, 4G, 5, 5B ja Escherichia coli Met-tRNA-syntetaasia koodaavat plasmidit on kuvattu asiakirjassa (3). pGL3R-βglo, pGL3R-βact, pGL3R-L1, pGL3R-HCV, pGL3R-EMCV ja pGl3R-CrPV olivat tohtori Sergey Dmitrievin (4) ystävällinen lahja. Näistä konstruktioista monistetut PCR-fragmentit, jotka sisälsivät Firefly-luciferaasin ORF:n fuusioituneena β-globiinin, β-aktiinin, LINE-1:n, HCV:n IRES:n tai CrPV:n IRES:n 5ʼ-UTR:iin SP6-promoottorin ohjaamana, lisättiin pUC18-plasmidiin, joka oli sulatettu HindIII:lla ja EcoRI:lla pUCβglo-, pUCβact- ja pUCL1-konstruktioiden tuottamiseksi ja PstI:llä ja EcoRI:lla pUCHCV:n ja pUCCrPV:n tuottamiseksi. Vektorit in vivo -ekspressiota varten valmistettiin monokistronisia mRNA:ita, jotka sisälsivät Firefly-luciferaasin ORF:n fuusioituneena β-globiinin, β-aktiinin ja LINE-1:n 5ʼ-UTR:iin, insertoimalla PCR-fragmentti, joka sisälsi vastaavat 5ʼ-UTR:t, pGL3R-EMCV:hen, joka oli sulatettu AflII:llä ja NcoI:lla Renilla-luciferaasin ORF:n ja EMCV IRES:n poistamiseksi ylävirran suunnasta. Plasmidi pCrPV-VHLM rakennettiin lisäämällä pUC18-vektoriin T7-promoottori, CrPV IRES:n nukleotidit 6028-6216, jota seurasi lyhyt Val-His-Leu-Met-tripeptidiä koodaava ORF, UAA-stop-kodoni ja 100 nt:n satunnainen sekvenssi, joka oli otettu β-glukuronidaasigeenistä (GUS). Plasmidit pscAluYb8, pscAluYf2 ja pscAluYj4 saatiin plasmidista pscAlu/α-feto ja pSscAlu/LDL (1) käyttäen pikavaihtoprotokollaa. pSAlu110 ja pSAlu151 sisälsivät 7SL RNA -geenin Alu-osan (nukleotidit 1-74; 271-299 ja 1-99; 251-299), jossa oli T7-promoottorin edeltävä GATT-sulkusilmukka 74. tai 99. kohdan jälkeen. [ 32 P]-MVHL pysäyttää mRNA-synteesin [ 32 P]-UTP lisättiin transkriptioreaktioon. Preprolaktiini- ja MVHL-stop-mRNA:t syntetisoitiin SP6 RNA-polymeraasilla plasmideista pSP-BP4 (8) ja MVHL-stop (9), jotka oli linearisoitu EcoRI:llä ja XhoI:lla. Firefly-luciferaasia koodaavat, eri 5ʼ-UTR:iin fuusioidut ja kattamattomat RNA:t syntetisoitiin SP6 RNA-polymeraasilla plasmideista pUCβglo, pUCβact, pUCL1, pUCCHV ja pUCCrPV, jotka oli linearisoitu EcoRI:llä. HCV-NSʼ- ja CrPV-VHLM-mRNA:t syntetisoitiin T7 RNA-polymeraasilla plasmidista pXL.HCV(40-373).NSʼ (10) ja pCrPV-VHLM, jotka oli linearisoitu EcoRI:llä ja SspI:llä. MRNA:t puhdistettiin LiCl-saostuksella, G50-sefaroosikromatografialla, etanolisakkauksella ja resuspendoitiin veteen. Koodaamattomat AluY A , scAluY A , scAluY L ja 4.5S RNA:t syntetisoitiin T7 RNA-polymeraasilla plasmideista pPAlu, pPscAlu/a feto, pSscAlu/LDL ja pS4.5S (1), jotka oli linearisoitu SspI:llä, SpeI:llä, SpeI:llä, SpeI:llä ja Andrejev, D.E., Dmitriev, S.E., Terenin, I.M., Prassolov, V.S., Merrick, W.C. ja Shatsky, I.N. (2009) Differential contribution of the m7G-cap to the 5' end-dependent translation initiation of mammalian mRNAs. Nucleic Acids Res., 37, 6135-6147. 5. Dewannieux, M., Esnault, C. ja Heidmann, T. (2003) LINE-välitteinen merkittyjen Alu-sekvenssien retrotranspositio. Nat. Genet., 35, 41-48. 6. Gurevich, V.V., Pokrovskaya, I.D., Obukhova, T.A. ja Zozulya, S.A. (1991) Preparatiivinen in vitro mRNA-synteesi SP6- ja T7 RNA-polymeraaseja käyttäen. Anal. Biochem., 195, 207-213. 7. Milligan, J.F. ja Uhlenbeck, O.C. (1989) Pienten RNA:iden synteesi T7 RNA-polymeraasia käyttäen. Methods Enzymol., 180, 51-62. 8. Siegel, V. ja Walter, P. (1988) Signaalintunnistuspartikkelin (SRP) jokainen aktiivisuus sisältyy erilliseen domeeniin: SRP:n biokemiallisten mutanttien analyysi. Cell, 52, 39-49. 9. Alkalaeva, E.Z., Pisarev, A.V., Frolova, L.Y., Kisselev, L.L. ja Pestova, T.V. (2006) In vitro reconstitution of eukaryotic translation reveals cooperativity between release factors eRF1 and eRF3. Cell, 125, 1125-1136.

**Tulos**

LISÄTIEDOT Alu RNA säätelee aktiivisten ribosomien soluväliä toimittamalla SRP9/14:n kohdennetusti 40S-alayksiköihin.

**Esimerkki 1.1063**

DNA:n sekvensointitekniikoiden kehittyminen on mahdollistanut funktionaalisten vasta-ainerepertuaarien laajamittaisen karakterisoinnin, joka on uusi menetelmä suojaavien ja patogeenisten immuunivasteiden ymmärtämiseksi. Tärkeitä parametreja, jotka on otettava huomioon vasta-aineita sekvensoitaessa, ovat menetelmät, analysoitavien henkilöiden B-solupopulaatio ja kliiniset ominaisuudet sekä bioinformatiivinen analyysi. Vaikka immunoglobuliinien raskaiden ketjujen tai komplementtia määrittävien alueiden kohdennettua sekvensointia voidaan hyödyntää tiettyjen immuunivasteiden ja B-solujen maligniteettien seurannassa, yksittäisten B-solujen ilmentämien parittaisten raskaiden ja kevyiden ketjujen täyspitkän analyysi on ratkaisevan tärkeää funktionaalisten vasta-ainerepertuaarien kuvaamiseksi. Kloonisten vasta-aineperheiden bioinformatiikan avulla tapahtuva tunnistaminen ja edustavien jäsenten rekombinantti-ilmentäminen tuottaa rekombinantteja vasta-aineita, joita voidaan käyttää funktionaalisten immuunivasteiden antigeenikohteiden tunnistamiseen ja niiden suojaavien tai patogeenisten toimintojen mekanismien tutkimiseen. Yhdessä ekspressoitujen funktionaalisten geenien integroitu analyysi tarjoaa mahdollisuuden määrittää edelleen tärkeimmät immuunivasteen aikana syntyvät vasta-aineet ja klooniperheet. Vasta-ainerepertuaarien sekvensointi muuttaa ymmärrystämme autoimmuniteetin, rokotusten, infektioiden ja syövän aiheuttamista immuunivasteista. Odotamme, että vasta-ainerepertuaarien sekvensoinnilla saadaan seuraavan sukupolven biomarkkereita, diagnostisia työkaluja ja terapeuttisia vasta-aineita moniin sairauksiin, myös reumasairauksiin.

**Tulos**

Toiminnallisen vasta-ainevalikoiman sekvensointi - diagnostiikka ja terapeuttinen löytäminen

**Esimerkki 1.1064**

Proteiinien sekvenssin ja rakenteen välinen kuilu johtuu nopean ja edullisen syväsekvensoinnin ja hitaiden ja kalliiden kokeellisten rakenteenmääritystekniikoiden välisestä ristiriidasta. Vertailevalla homologisella mallintamisella voi olla mahdollisuus kuroa umpeen tämä kuilu ennustamalla proteiinien rakenne kohdesekvensseissä käyttäen olemassa olevia kokeellisesti ratkaistuja rakenteita mallina. Tässä artikkelissa esitellään ensimmäistä kertaa voimasuuntautuneiden graafien käyttö sekvenssiavaruuden visualisointiin kahdessa ulottuvuudessa ja sovelletaan niitä sopivien RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRP) kohde-malliparien valintaan ihmisen infektoimien RNA-virussukujen sisällä. Kunkin suvun proteiinisekvenssiavaruudessa määritettiin myös sentraalisuuden mittarit, ja niitä käytettiin tunnistamaan keskipisteen lähimpiä naapurisekvenssejä (CNN-sekvenssejä), jotka ovat mahdollisesti hyödyllisiä suvun kannalta edustavimpien homologiamallien tuottamisessa. Homologian mallintaminen suoritettiin sitten eri lajien, eri sukujen ja eri perheiden kohdemallipareille, ja mallien laatua arvioitiin useilla mittareilla. Yksittäisten sukujen rekonstruoituja RdRP-alkuperäsekvenssejä käytettiin myös malleina RdRP-alkuperäsekvenssien homologiamallien tuottamisessa. Laadukkaita esi- RdRP-malleja tuotettiin johdonmukaisesti, samoin kuin hyvälaatuisia malleja saman suvun kohde-mallipareille. Saman suvun sukujen väliset homologiamallinnukset tuottivat vaihtelevia tuloksia, ja sukujen väliset mallinnukset olivat epäluotettavia. Esitämme protokollan optimaalisten RdRP-homologiamallien tuottamiseksi, jotta niitä voidaan käyttää myöhemmissä kokeissa, esim. dokkuroinnissa uusien viruslääkkeiden löytämiseksi. (219 sanaa)

**Tulos**

Proteiinisekvenssiavaruuden visualisointi voimasuuntautuneilla graafeilla ja niiden soveltaminen kohde-esimerkkiparien valintaan homologian mallintamista varten.

**Esimerkki 1.1065**

Konsultaatio- ja yhteyspsykiatria (CLP) otettiin käyttöön Kiinassa ensimmäisen kerran vapautumisen jälkeen vuonna 1949. Se on kehittynyt nopeammin kahden viime vuosikymmenen aikana, mutta huolimatta CLP:n tason suurista alueellisista eroista CLP:n yleinen käytäntö maassa on edelleen melko perustasoa ja rajoittuu suurelta osin tapauskohtaiseen konsultointiin muiden lääketieteellisten osastojen kanssa. Psykiatrian osastojen ja muiden osastojen välillä on vain vähän jatkuvaa yhteistyötä, ja lääketieteen opiskelijat ja muut kuin psykiatrian alan lääkärit saavat harvoin CLP-koulutusta.

**Tulos**

Konsultaatio- ja yhteyspsykiatria Kiinassa

**Esimerkki 1.1066**

Kun vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) levisi Vietnamissa maaliskuussa 2003, Bach Main sairaala (BMH) vaikutti merkittävästi SARSin hallintaan saamiseen tiukalla sairaalainfektioiden valvonnalla. BMH:ssa japanilaiset asiantuntijat olivat toteuttaneet sairaalainfektioiden valvontaa koskevia teknisiä ohjeita vuodesta 2000 lähtien. Lisäksi SARS-epidemian puhjettua Japanin katastrofiapuryhmä lähetettiin auttamaan BMH:n SARSin torjunnassa. Vietnamin SARS-taudin torjuntaa tarkasteltiin näiden teknisten ohjeiden perusteella tehokkaiden torjuntatoimenpiteiden tutkimiseksi. Teknisten ohjeiden tärkeimpiä aiheita olivat valvontajärjestelmän perustaminen, käsikirjojen ja opetusmateriaalin kehittäminen, hoitohenkilökunnan kouluttaminen ja suojavaatteiden toimittaminen. BMH tarjosi sairaanhoitoa 35 SARS-tapaukselle; sairaalainfektiotapauksia ei kuitenkaan esiintynyt, mikä johti SARSin leviämisen estämiseen. Nopeaa reagointia, tehokasta sairaalainfektioiden valvontaa, terveysministeriön antamia asianmukaisia neuvoja ja muita tekijöitä pidetään tärkeinä tekijöinä SARSin leviämisen estämisen onnistumisessa BMH:ssa. Lisäksi hankkeen puitteissa toteutetun teknisen yhteistyön tuloksen katsotaan muodostaneen pienessä määrin perustan tälle. Nosokomiaalisten infektioiden torjunta on ratkaiseva tekijä laadukkaan sairaanhoidon ja SARSin torjunnan saavuttamisessa sairaalatasolla. D

**Tulos**

Sairaalainfektioiden torjuntaa koskevien teknisten ohjeiden merkitys vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän hillitsemisessä Vietnamissa.

**Esimerkki 1.1067**

Kolmea mikrobilääkkeellistä nanohiukkastyyppiä (AMNP0, AMNP1 ja AMNP2), jotka on tuotettu Tesima TM -lämpöplasmatekniikalla, tutkittiin ja niiden koostumukset määritettiin käyttämällä analyysimenetelmien yhdistelmää. Pyyhkäisyelektronimikroskooppikuvista saatiin selville näiden hiukkasten morfologia, ja niiden havaitut koot vaihtelivat 10 ja 50 nm välillä, kun taas FTIR-spektrit vahvistivat polaaristen sidosten ja orgaanisten epäpuhtauksien puuttumisen ja vahvat aktiiviset Raman-värähtelykaistat n. 50 nm:n lämpötilassa. 1604 ja 1311 cm -1, jotka johtuvat C-C-värähtelyistä. Hiilisignaalit, jotka resonoivat δ C 126 ppm:n kohdalla kiinteän tilan NMR-spektreissä, vahvistivat, että kahdessa nanohiukkastyypissä (AMNP1 ja AMNP2) esiintyi suuria pitoisuuksia sp 2 -hybridisoituneita hiiltä. Röntgenjauhediffraktio viittasi siihen, että AMNP0 sisältää yksivaiheista volframikarbidia (WC) erittäin puhtaana, ja sekä AMNP1:ssä että AMNP2:ssa tunnistettiin useita WC/WC 1-x -faaseja. Lopuksi röntgenfotoelektronispektrianalyysit (XPS) paljastivat ja määrittivät alkuaineiden suhteet näissä komposiittivalmisteissa. Nanomateriaalit 2017, 7, 152 2 of 16 ovat olleet suosittu ala erityisesti vuonna 2003 puhjenneen SARS-epidemian (Severe acute respiratory syndrome) jälkeen. Tartuntatautien määrän jatkuva kasvu sairaaloissa, [17] taudinaiheuttajien leviäminen ja niiden resistenssi tavanomaisia antibiootteja vastaan [18] ovat herättäneet merkittävästi maailmanlaajuista huolta. Tämän vuoksi nanomateriaalien käyttö antibakteereja täydentävinä antibakteereina antibioottien rinnalla on erittäin lupaavaa ja herättää suurta kiinnostusta, koska ne voivat täyttää aukkoja, joissa antibiootit usein epäonnistuvat [19] . On tutkittu yhä laajemman kirjon valmistettujen metalli-/metallioksidinanohiukkasten aktiivisuutta, jotka voivat torjua tiettyjä peri-implantiittiin liittyviä suupatogeenejä [20] . Tulokset auttoivat uusien ja innovatiivisten mikrobilääkkeiden kehittämisessä yhä lisääntyvän mikrobilääkeresistenssin aikakaudella. Nanohiukkasten mahdollinen käyttö mikrobilääkkeinä herätti huolta nanohiukkasten mahdollisesta toksisuudesta keskushermostoon (CNS) [21] [22] [23] . Nuorten rottien hippokampussoluilla tehdyt in vivo -tutkimukset viittasivat vuorovaikutteiseen yhteyteen nano ZnO/Ag/CuO:n ja oppimiskyvyn tehokkuuden ja kognition joustavuuden välillä [21, [24] [25] [26] . Kasvavat nanoannokset lisäsivät kuitenkin herätettävyyttä rotan CA1-pyramidineuroneissa ja vahvistivat turvallisuuskynnyksen 0,05 painoprosenttia injektiosuspensiota, mikä on antanut käsityksen suhteellisesta toksisuushuolista nanohiukkasten käytön suhteen biolääketieteellisessä tekniikassa [27] [28] [29] . Nämä havainnot osoittivat mikrobilääkkeellisten nanohiukkasten (AMNP) uutuuden kustannustehokkaasti mikrobien kasvun estämisessä, mikä voi tuoda merkittäviä muutoksia politiikkaan ja uusia säännöksiä nanohiukkasten laajemmasta käytöstä biolääketieteellisessä terveydenhuollossa [7, 16, 30] . Aiemmassa työssä syntetisoitiin AMNP-johdannaisia, joilla oli vakaa teho (99,99 prosentin tappamisaste) useiden superbakteerien (esim. E. coli, MRSA) ja useiden virusten (SARS, H5N1 ja Norovirukset) torjumiseksi [30, 31] . AMNP-jauhesuspensioista saatujen kumulatiivisten biologisten tulosten lisäksi AMNP:llä seostettujen polymeerikuitujen, jotka on tuotettu paineistetun hyrräämisen avulla [32], havaittiin hiljattain estävän P. aeruginosa -bakteerin kasvua, gramnegatiivisen bakteerilajin, jota esiintyy yleisesti sairaaloissa [33] . Vaikka AMNP-nanohiukkasilla on antimikrobisia toimintoja, niiden kemiallisia ja hiukkasmaisia ominaisuuksia ei ole dokumentoitu. Lisäksi ei ole suoraan tutkittu, miten ne ovat vuorovaikutuksessa mikrobien kanssa. Useimmat tunnetut antibakteeriset nanomateriaalit ovat sähköstaattisessa vuorovaikutuksessa bakteerikalvon kanssa aiheuttaen kalvohäiriöitä [19, 34] . Tämän seurauksena syntyy vapaita radikaaleja, jotka aiheuttavat sekundaarisia kalvovaurioita, jotka aiheuttavat proteiinien toimintahäiriöitä ja DNA:n tuhoutumista [3] . Muut antimikrobiset nanomateriaalit, kuten typpioksidimatriisit, aiheuttavat valo-aktivointia RNS:n (reaktiiviset happi- ja typpilajit) avulla [35] tai polykationiset nanomateriaalit aiheuttavat signaalin eritystä edistääkseen ohjelmoitua solukuolemaa [36] . Tässä asiakirjassa raportoimme näistä AMNP-sarjoista (AMNP0, AMNP1 ja AMNP2) saaduista kemiallisista analyyseistä käyttäen erilaisia tekniikoita, kuten FTIR/Raman-spektroskopiaa, kiinteän tilan hiili-13-ydinmagneettisen resonanssin spektroskopiaa, jauhe-röntgendiffraktiota ja röntgenvaloelektronispektroskopiaa [37] . Kemiallisen tutkimuksen avulla havaitsimme, että C, W, Ag, Cu ja O ovat näiden AMNP-formulaatioiden tärkeimmät alkuaineet, ja tunnistimme myös useita näissä sarjoissa esiintyviä faaseja (esim. WC, WC 1-x , CuO). Ymmärtämällä näiden antimikrobisten nanohiukkaskomposiittien ristikkorakenteita ja kemiaa toivomme voivamme tunnistaa biologisia pintavuorovaikutuksia näiden ultrapienten hiukkasten ja mikrobien välillä. Tämä auttaa tutkimaan kohdebakteerien tai -virusten reaktiomekanismeja ja auttaa myös suunnittelemaan ja luomaan räätälöityjä antimikrobisia formulaatioita tulevaisuudessa. Tulokset ja keskustelu AMNP-johdannaisten pintamorfologiaa tutkittiin SEM:llä. Kuvissa 1a - c esitetään AMNP0:n, AMNP1:n ja AMNP2:n edustavat SEM-kuvat. Kuten kuvasta 1a käy ilmi, tutkittujen AMNP0-hiukkasten SEM-kuva osoittaa, että näyte oli jakautunut melko tasaisesti. Vaikka niiden hiukkaskokojen suuri ero mitattiin (50-500 nm), me Nanomateriaalit 2017, 7, 152 3 of 16 pystyimme havaitsemaan näissä hiukkasissa näennäisten heksagonaalisten yksiköiden läsnäolon, jotka myöhemmin vahvistettiin P6m2 -volframikarbidiksi XRD-tutkimuksessamme. Sitä vastoin sekä AMNP1:n ( kuva 1b) että AMNP2:n (kuva 1c) SEM-kuvissa näkyi niiden hiukkaskokojen merkittävä pieneneminen (10-30 nm). Sekä AMNP1:n että AMNP2:n havaittiin olevan voimakkaasti agglomeroituneita ja erittäin varautuneita, mikä johtuu näytteiden johtamattomasta luonteesta (eli ei-metallisesta). Tämän seurauksena hyvien SEM-kuvien ottaminen korkeammalla resoluutiolla kiihdytysjännitettä käyttäen oli vaikeaa. Nanomaterials 2017, 7, 152 3 of 16 varmistui XRD-tutkimuksessamme olevan P6m2 -volframikarbidia. Sitä vastoin sekä AMNP1:n ( kuva 1b ) että AMNP2:n (kuva 1c ) SEM-kuvissa näkyi niiden hiukkaskokojen merkittävä pieneneminen (10-30 nm). Sekä AMNP1:n että AMNP2:n havaittiin olevan voimakkaasti agglomeroituneita ja erittäin varautuneita, mikä johtuu näytteiden johtamattomasta luonteesta (eli ei-metallisesta). Tämän seurauksena hyvien SEM-kuvien ottaminen korkeammalla resoluutiolla kiihdytysjännitettä käyttäen oli vaikeaa.

**Tulos**

Uusien antimikrobisten nanohiukkasten kemiallisen koostumuksen ja rakennepiirteiden karakterisointi

**Esimerkki 1.1068**

Hiiren hepatiittiviruksen (MHV) neurovirulenttien kantojen aiheuttama demyelinaatio keskushermostossa tapahtuu viruksen piikkiglykoproteiinin välityksellä, mutta ei ole selvää, liittyykö tämän tautipatologian mekanismiin oligodendrosyyttien suora virusinfektio. Esitetään yksityiskohtaisia tutkimuksia MHV:n gliasolutrooppisuudesta ja osoitetaan, että MHV:n suora infektio oligodendrosyytteihin eroaa demyelinoivien (RSA59) ja ei-demyelinoivien (RSMHV2) viruskantojen välillä sekä in vitro että in vivo. Tuloksemme osoittavat, että kypsien oligodendrosyyttien suora vaurio on tärkeä viruksen aiheuttaman demyelinaation mekanismi. In vivo RSA59-infektio tunnistettiin selkäytimen harmaassa ja valkeassa aineessa, mutta infektoituneet oligodendrosyytit rajoittuivat valkoiseen aineeseen. Sitä vastoin RSMHV2-infektio rajoittui harmaan aineen neuroneihin, eikä se paikallistunut oligodendrosyytteihin. In vitro RSA59 voi infektoida sekä oligodendrosyyttien esiasteita että erilaistuneita oligodendrosyyttejä, kun taas RSMHV2 voi infektoida oligodendrosyyttien esiasteita mutta ei erilaistuneita oligodendrosyyttejä. Viruksen leviäminen aksonien kautta valkeaan aineeseen ja demyelinoivan MHV-kannan vapautuminen hermopäässä on ratkaisevaa oligodendrosyyttien infektiolle ja sitä seuraavalle demyelinaatiolle. Mekanismien ymmärtämisellä, joilla tunnetut virukset vaikuttavat demyelinisaatioon tässä eläinmallissa, on tärkeitä terapeuttisia vaikutuksia ihmisten demyelinisoivien sairauksien hoidossa.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen demyelinoivien ja ei-demyelinoivien kantojen gliopatiat

**Esimerkki 1.1069**

On kehitetty rekombinantti tarttuvan gastroenteriitin koronavirus (rTGEV), josta on poistettu Egeeni (rTGEV-ΔE). Tämä deletoitunut mutantti kasvaa vain E-proteiinia ilmentävissä soluissa (E+-solut), mikä osoittaa, että E oli TGEV:n replikaatiolle välttämätön geeni. Elektronimikroskooppitutkimukset rTGEV-ΔE:llä infektoiduista BHK-pAPN-E - soluista osoittivat, että vain epäkypsät solunsisäiset virionit olivat kasautuneet. Nämä virionit eivät olleet infektiivisiä eivätkä erittyneet solunulkoiseen väliaineeseen BHK-pAPN-E - soluissa. RNA- ja proteiinikoostumusanalyysi RNaasi-kullalla ja immunoelektronimikroskopialla osoitti, että rTGEV-ΔE-virionit sisälsivät RNA:ta ja myös kaikkia TGEV:n rakenneproteiineja, paitsi poistettua E-proteiinia. Virionien täydellinen kypsyminen oli kuitenkin estynyt. Tutkimukset rTGEV-ΔE:n subcellulaarisesta lokalisaatiosta konfokaali- ja immunoelektronimikroskopialla infektoiduissa E-soluissa osoittivat, että E-proteiinin puuttuessa viruksen kulkeutuminen pysähtyi välikompartimenttiin. Näin ollen E-proteiinin puuttuminen TGEV:stä johti kahteen vaikutukseen, viruksen kulkeutumisen estymiseen eritysreitin kalvoilla ja viruksen täydellisen kypsymisen estymiseen.

**Tulos**

E-proteiinin puuttuminen pysäyttää tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen kypsymisen eritysreitillä.

**Esimerkki 1.1070**

Laajentaaksemme genomin muokkauksen rajoja ja mahdollistaaksemme nisäkkäiden genomien radikaalin uudelleensuunnittelun kehitimme joukon kuolleita Cas9-emäseditori (dBE) -muunnoksia, jotka mahdollistavat kymmenien tuhansien lokusten muokkaamisen solua kohden voittamalla DNA:n kaksoissäikeiden (DSB) ja yksisäikeiden (SSB) katkeamisiin liittyvän solukuoleman. Käytimme joukon gRNA:ita, jotka kohdistuvat toistuviin elementteihin, joiden kohdekopiomäärä vaihteli noin 31:stä 124 000:een solua kohti. dBE:t mahdollistivat selviytymisen 5 suuren emäsmuokkauksen jälkeen, jolloin kohdennettuja mutaatioita voitiin tehdä jopa ~13 200:ssa ja ~2610:ssä lokuksessa 293T:ssä ja ihmisen indusoituneissa pluripotenttisissa kantasoluissa (hiPSC:t), mikä on kolme suuruusluokkaa enemmän kuin aiemmin on havaittu. Nämä dBE:t voivat voittaa nykyiset kohdemutaatio- ja toksisuusesteet, jotka estävät solujen selviytymisen laajamittaisen genomitekniikan jälkeen. Yhden lauseen yhteenveto: Emäsmuokkaus, jossa DNA:n nikkarointi on vähentynyt, mahdollistaa samanaikaisen 10

**Tulos**

Laajamittaisen genomin muokkauksen mahdollistaminen vähentämällä DNA:n nikkarointia

**Esimerkki 1.1071**

Kehitimme uudenlaisen konseptin, jonka avulla voidaan huomattavasti parantaa tavanomaisesti käytettävien ÿlteroivien hengityssuojainten suorituskykyä ÿne- ja ultraÿne-aerosoleja vastaan, mukaan lukien ilmassa leviävät virus- ja bakteeritekijät. Konsepti perustuu unipolaaristen ionien jatkuvaan emissioon. Vaikutus arvioitiin seuraamalla ÿne- ja ultraÿne-aerosolihiukkasten pitoisuutta ja kokojakaumaa reaaliaikaisesti. Mittaukset suoritettiin hengitysnukessa olevan hengitysmaskin sisä- ja ulkopuolella, joka oli suljettu kasvoihin. Testeissä käytettiin yleisesti käytettyä N95-tyypin hengityssuojainta ja kirurgista maskia. Nukke asetettiin 24,3 m 3 :n sisätiloissa olevaan testikammioon ja altistettiin polydispersiivisille korvikeaerosoleille, jotka simuloivat virus- ja bakteerihiukkasia aerodynaamisen koon suhteen. Hiukkasten tunkeutumisen maskin läpi todettiin vähenevän yhdestä kahteen kertaluokkaa jatkuvan unipolaarisen ioniemissioprosessin seurauksena kammiossa. Ilman ionien ux kulkeutui hengitysvyöhykkeelle ja aiheutti saman napaisuuden omaavia sähkövarauksia aerosolihiukkasille ja hengityssuojaimen suodattimen pinnalle. Tämä loi sähköstaattisen suojan suodattimen ulkopinnalle, mikä paransi hengityssuojaimen suojausominaisuuksia. Edellä mainittu suorituskyvyn parantaminen on ratkaisevan tärkeää tartuntariskin minimoimiseksi tapauksissa, joissa tavanomaiset hengityssuojaimet eivät pysty tarjoamaan riittävää suojaa ilmassa kulkeutuvia viruksia ja bakteereja vastaan. ?

**Tulos**

Unipolaarinen ioniemissio parantaa hengitysteiden suojaa ÿne- ja ultraÿne-hiukkasia vastaan.

**Esimerkki 1.1072**

Terveydenhuollon maksu- ja toimitusuudistuksen aiheuttamat epävarmuustekijät tulojen ja hoitoprosessin osalta ovat luoneet aavistuksen, huolen ja pelon siitä, että ura lääketieteen alalla ei ole enää entisensä ja että ura erityisesti tartuntatautien alalla ei ehkä ole enää elinkelpoinen. On esitetty pelkoja siitä, että infektiosairauksien konsultoinnin ja hoidon tarve vähenee, koska tarjoamme kognitiivisia palveluja, joita ei pidetä tarpeellisina terveydenhuoltojärjestelmässä, joka on täynnä tehohoitajia, sairaalalääkäreitä ja ammattitaitoisia hoitolaitosten lääkäreitä. Nyt on aika muuttaa roolimme terveydenhuoltojärjestelmässä, joka on kehittymässä kohti väestöterveyteen ja potilasturvallisuuteen keskittyvää hoitoprosessia, jossa palveluntarjoajille maksetaan heidän tuottamastaan arvosta näiden tavoitteiden saavuttamiseksi. Tarkoituksena on rohkaista keskustelua ja toimia, jotta tartuntatautilääkärin profiilia voitaisiin parantaa.

**Tulos**

Tartuntatautilääkäri terveydenhuollon tulevaisuudessa: Antibioottien määrääminen: Ei vain antibioottien määräämisestä

**Esimerkki 1.1073**

Tarkoitus Thymic stroomal lymphopoietin (TSLP) vapautuu suoliston epiteelisoluista (IEC), ja TSLP:n vaikutuksen alaiset dendriittiset solut näyttävät osallistuvan suoliston immuunijärjestelmän homeostaasiin ja immunoglobuliini A (IgA) -luokan vaihtamiseen fysiologisessa tilassa. Sitä vastoin TSLP aktivoi dendriittisoluja indusoimaan voimakasta T-solujen proliferaatiota ja osallistuu tulehduksellisiin T helper (Th) 2 -vasteisiin ihmisen allergisissa sairauksissa. Ei kuitenkaan ole selvää, miten IEC-solujen TSLP-tuotantoa säädellään haavaista paksusuolen tulehdusta (UC) sairastavissa soluissa, joihin näyttää liittyvän tulehduksellisia Th2-vasteita. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia, miten IEC:iden TSLP-tuotantoa säädellään haavaista paksusuolen tulehdusta sairastavassa paksusuolen tulehduksessa. Tulokset Osoitamme tässä, että TSLP:n ilmentyminen oli lisääntynyt UC-potilaiden limakalvovaurioissa, joissa tulehduksellinen Th2-sytokiinituotanto oli hallitsevaa. Lisäksi osoitimme ihmisen paksusuolen epiteelisolulinjaa käyttäen, että kasvainnekroositekijäalfan (TNF-a) ja interleukiini-4:n (IL-4) yhdistelmä indusoi TSLP:n ilmentymistä ja että TSLP:n ilmentyminen TNF-a ? IL-4:n vaikutuksesta tehostui edelleen joko Tollin kaltaisen reseptorin 3 ligandilla tai interferonilla (IFN)-c. Johtopäätökset Kaiken kaikkiaan, kuten ihmisen allergisissa sairauksissa, tulehduksellinen Th2-tila UC-potilaiden limakalvovaurioissa voi laukaista lisääntyneen TSLP:n ilmentymisen IEC:ssä, mikä johtaa UC:n pahenemiseen.

**Tulos**

Proinflammatoriset Th2-sytokiinit aiheuttavat kateenkorvan stroomaalisen lymfopoietiinin tuotantoa ihmisen paksusuolen epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.1074**

Esitämme ensimmäiset geneettiset sekvenssitiedot luonnonvaraisen lihansyöjän Dipylidium-lajista sekä analyysin ekologisten, demografisten, fysiologisten ja käyttäytymiseen liittyvien tekijöiden vaikutuksista Dipylidium sp. -tartunnan esiintyvyyteen sosiaalisessa lihansyöjässä, täplikäs hyaeenassa (Crocuta crocuta) Serengetin kansallispuistossa, Tansaniassa. Mitokondrion geenifragmentin (1176 emäsparin pituinen) sekvenssitiedot olivat 99-89-prosenttisesti samankaltaisia Dipylidium caninum -bakteerin kanssa. Määritimme tartunnan esiintyvyyden 146 ulostenäytteessä 124 tunnetun eläimen 146 ulostenäytteestä kolmessa sosiaalisessa ryhmässä (ns. klaaneissa) käyttäen molekyylitutkimusta ja Dipylidium proglottidien esiintymistä. Analyysimme osoitti, että infektion esiintyvyys oli huomattavasti suurempi nuorilla eläimillä (55 %) kuin aikuisilla (15,8 %), mikä osoittaa, että pääasiassa nuoret eläimet ylläpitivät tartuntaa klaaneissa. Todennäköisyys tartunnan esiintymiseen nuorilla merkittävästi: (1) lisääntyi, kun aikuisten ja vanhempien nuorten (> 6 kk) määrä yhteisissä pesissä kasvoi, mikä viittaa positiiviseen suhteeseen tämän tekijän ja väli-isäntäpopulaation (todennäköisesti kirppulaji) koon välillä yhteisissä pesissä; (2) väheni, kun nuorempien nuorten (< 6 kk) määrä kasvoi.6 kuukautta) lisääntyi, mikä viittaa siihen, että tartunnalle alttiiden nuorten yksilöiden mahdollisuus saada tartunnan saaneita kirppuja itseään hoitaessaan väheni, kun tartunnan saaneiden kirppujen määrä nuorempaa nuorta yksilöä kohti väheni; ja (3) väheni aikana, jolloin saaliin määrä on alhainen klaanialueilla, jolloin lisääntynyt riippuvuus pitkien etäisyyksien metsästysretkistä vähentää yhteisissä koloissa vierailevien klaanin jäsenten lukumäärää, mikä mahdollisesti johtaa kirppupopulaatioiden vähenemiseen koloissa. Pitkän matkan metsästysretket pidentävät myös imettävien naaraiden jälkeläisensä luona tekemien imetyskäyntien väliä (päivinä). Pitkät välit tartunnan saaneiden nuorten naaraiden maidon saannin välillä voivat vähentää aikuisten Dipylidium-yksilöiden hedelmällisyyttä ja siten vähentää tartunnan esiintyvyyttä kolon kirppupopulaatiossa. Tutkimuksemme tarjoaa hyödyllistä tietoa Dipylidium-epidemiologiasta sosiaalisessa lihansyöjäpopulaatiossa, jossa saaliin määrä vaihtelee suuresti.

**Tulos**

Dipylidium sp. -tartuntoihin vaikuttavat tekijät vapaasti liikkuvan sosiaalisen lihansyöjän, täplähyeenan (Crocuta crocuta), kohdalla

**Esimerkki 1.1075**

Tässä asiakirjassa esitetty analyysi perustuu taustalla olevaan epidemiamalliin, jonka avulla saadaan tartuntatodennäköisyys r(f). Tässä lisäyksessä esitellään kaksi vaihtoehtoa oppikirjan SIR-epidemiamallista, joista toisessa on elintärkeä dynamiikka ja toisessa ei. Johdetaan suljettu ratkaisu tartuntatodennäköisyydelle SIR-mallissa, jossa on elinvoimainen dynamiikka, ja näin saadaan aikaan paperissa käytetyt kaavat. Valitettavasti SIR-mallille, jossa ei ole elinvoimaista dynamiikkaa, ei ole olemassa suljetun muodon ratkaisua. Osoitamme kuitenkin, että kiinnostavien tautien ja realististen infektiomallin parametrien arvojen osalta samaa kaavaa voidaan käyttää todellisen todennäköisyysfunktion tehokkaana approksimaationa. Käytämme tässä artikkelissa käytettyä merkintätapaa, jossa rokotteen tehoa merkitään parametrilla φ, jossa 0 < φ ≤ 1.

**Tulos**

Electronic Companion to: Operational Issues and Network Effects in Vaccine Markets A.1 SIR-malli, jossa on elintärkeä dynamiikka (Endemic Model)

**Esimerkki 1.1076**

Vesicular stomatitis -viruksen lämpötilaherkkä mutantti inokuloitiin intranasaalisesti 9-17 päivän ikäisiin inlanttisiin Sprague Dawley -rottiin. Viruksen 9 päivän iässä saaneilla rotilla int'ection levisi laajasti koko aivoihin, ja eläimet kuolivat muutaman päivän kuluttua. Päivän I I postnataalisesti inokuloidut rotat selvisivät hengissä, ja infektio rajoittui hajuratoihin, hypotalamukseen, diagonaalikaistoihin ja anteriorisiin raphe-ytimiin. Stereologiset mittaukset osoittivat, että infektoituneiden neuronien tilavuus oli 67+ 10 % selkäydinrappe-ytimen neuronien kokonaistilavuudesta. Kaksoisleimauskokeet osoittivat, että sekä 5-hydroksitryptamiini- että aine P-immunoreaktiiviset neuronit sisälsivät virusantigeenia. Amfetamiinin motorisesti stimuloivaa vaikutusta tutkittiin 3 kuukautta infektion jälkeen. Amfetamiinin aiheuttama nousutiheyden ja nousun keston lisääntyminen heikentyi merkittävästi infektoituneilla rotilla ja amfetamiinin aiheuttama liikkuminen väheni hieman. KI Y W(IRI)N: Virusinfektio 5-Hydroksitryptamiinic Immunohistokemiklrvv

**Tulos**

Immunohistokemiallinen ja käyttäytymisfarmakologinen analyysi rotista, jotka on inokuloitu intranasaalisesti Vesicular Stomatitis -viruksella.

**Esimerkki 1.1077**

Taustaa: Solupohjaiset influenssarokotteet voivat ratkaista ongelman, joka liittyy munapohjaisissa rokotteissa havaittuihin usein esiintyviin muniin sopeutumiseen liittyviin antigeenimuutoksiin. Solupohjaisten rokotteiden siemenvirukset voidaan valmistaa kliinisistä näytteistä soluviljelyn avulla; kliinisissä näytteissä on kuitenkin vaarana, että niissä on muitakin hengitystieviruksia kuin influenssaviruksia. Sen vuoksi on tarpeen tutkia kliinisten näytteiden samanaikaisen tartunnan malleja ja tutkia, voidaanko soluviljelytekniikalla valikoivasti propa-

**Tulos**

Suspension MDCK-solujen, tarttuvien MDCK-solujen ja LLC-MK2-solujen vertailu rokotteen siemeninä käytettävien influenssavirusten selektiivisessä eristämisessä Nykyiset osoitteet

**Esimerkki 1.1078**

Tavoitteet: Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) puhkeaminen oli yksi Etelä-Korean suurimmista tapahtumista vuonna 2015. Tässä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota erityisesti matemaattisen mallin laatimiseen MERS-viruksen leviämisdynamiikkaa varten ja leviämisnopeuden arviointiin. Menetelmät: Ensimmäistä tavoitetta varten analysoitiin valtion viranomaisilta saatuja MERS-CoV:n esiintymistietoja, ja tutkimuksen toista tavoitetta varten rakennettiin ja analysoitiin matemaattinen malli. Matemaattista mallia MERS-CoV:n tartuntadynamiikasta käytetään arvioitaessa tartuntamääriä kahtena ajanjaksona intensiivisten toimenpiteiden toteuttamisen vuoksi. Tulokset: Tartuntanopeuksia koskevien arvioiden avulla arvioitiin perusmonistumismäärä kahdella ajanjaksolla. Superlevittäjän vuoksi perusmonistumisluku oli hyvin suuri ensimmäisellä jaksolla; toisen jakson perusmonistumisluku on kuitenkin pienentynyt merkittävästi intensiivisten toimenpiteiden jälkeen. Päätelmät: Intensiiviset eristys- ja karanteenitoimenpiteet osoittautuivat kriittisimmiksi tekijöiksi, jotka estivät MERS-epidemian leviämisen. Tuloksista odotetaan olevan hyötyä tehokkaampien interventiostrategioiden suunnittelussa tulevaisuudessa.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen leviämisdynamiikan ominaispiirteet Etelä-Koreassa.

**Esimerkki 1.1079**

Taustaa: Ihmisen adenovirukset ovat yleisiä syitä hengitystie- ja suolistoinfektioihin. Vakavia levinneitä infektioita, joihin liittyy korkea kuolleisuus, voi esiintyä heikentyneen immuunijärjestelmän omaavilla henkilöillä. Tarkka ja kustannustehokas kvantitatiivinen määritys on välttämätön paitsi adenovirusinfektioiden laboratoriodiagnostiikassa myös viruslääkehoidon vasteen seurannassa. Yrityksen oman kvantitatiivisen polymeraasiketjureaktiomäärityksen diagnostista suorituskykyä verrattiin kaupalliseen järjestelmään. Menetelmät: Sisäisen adenoviruksen kvantitatiivisen polymeraasiketjureaktiomäärityksen analyyttistä herkkyyttä, spesifisyyttä, lineaarisuutta, tarkkuutta ja täsmällisyyttä arvioitiin RealStar® Adenovirus PCR Kit -järjestelmään (Altona Diagnostics GmbH, Hampuri, Saksa) verrattuna 122 kliinisen näytteen ja 18 pätevyystestinäytteen avulla. Tulokset: Sisäisen määrityksen kvantitatiivisten tulosten lineaarinen regressioanalyysi osoitti dynaamisen alueen olevan 2,60-9 log 10 (plasma) ja 2,94-9 log 10 (viruksen kuljetusalusta) kopiota/ml, ja määrityskerroin (R 2 ) oli vastaavasti 0,996 ja 0,998. Laimennossarja osoitti, että plasman toteamisraja ja määrityksen alaraja olivat 2,06 log 10 ja 2,60 log 10 kopiota/ml ja viruksen kuljetusalustan toteamisraja ja määritysraja olivat 2,31 log 10 ja 2,94 log 10 kopiota/ml. Sisäisen määrityksen tarkkuus oli hyvin toistettavissa eri testiajojen välillä, ja varianssikertoimet vaihtelivat 0,07-3,21 prosenttiin plasman osalta ja 0,17-2,11 prosenttiin viruksen kuljetusalustan osalta. Vertailu 52:sta yhteensopivasta näytteestä osoitti, että sisäisellä määrityksellä ja RealStar® Adenovirus PCR Kit -testillä mitattujen kvantitatiivisten viruskuormitusten välillä oli erinomainen korrelaatio (R 2 = 0,984), ja keskimääräinen poikkeama oli - 0,16 log 10 kopiota/ml. Päätelmät: Sisäinen adenovirusmääritys on herkkä ja luotettava määritys, joka on edullisempi adenoviruksen DNA:n havaitsemisessa ja kvantifioinnissa verrattuna RealStar® Adenovirus PCR Kitiin.

**Tulos**

Laboratoriossa kehitetyn reaaliaikaisen PCR-määrityksen ja RealStar® Adenovirus PCR Kitin vertaileva arviointi ihmisen adenoviruksen kvantitatiivista havaitsemista varten.

**Esimerkki 1.1080**

Konteksti: Viime vuosikymmenen aikana useat vaikutuksiltaan merkittävät luonnonkatastrofit ja pandemiariskien lisääntynyt tunnustaminen ovat lisänneet kiinnostusta terveydenhuoltojärjestelmien kykyyn varautua hoitotarpeiden "vyöryihin" (äkilliset laajamittaiset kasvupyrähdykset) ja selviytyä niistä. Tässä artikkelissa yksilöidään keskeisiä käsitteitä ja osatekijöitä, jotka liittyvät tähän nousevaan tutkimusaiheeseen. Tarkastelemme vaatimuksia, jotka koskevat standardoitua käsitteellistä kehystä tulevalle tutkimukselle, jonka avulla voidaan laatia politiikkaa, jolla vähennetään tällaisten tapahtumien vaikutuksia sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Tavoitteena on arvioida terveydenhuoltojärjestelmien ylivuotokapasiteetin ja sen osatekijöiden nykyisten käsitteiden johdonmukaisuutta ja käyttökelpoisuutta käsitteiden ja mittausten standardoimiseksi, jotta tuleva tutkimus voisi luoda kumulatiivisen tietopohjan politiikkaa ja käytäntöä varten. Terveydenhuoltojärjestelmien ylivalmiuskapasiteettia koskevia käsitteitä käsittelevän kirjallisuuden systemaattinen katsaus, jossa esitetään yhteenveto kansanterveyden kannalta keskeisistä käsitteistä. Ylimenokapasiteettia koskevassa akateemisessa kirjallisuudessa on huomattavaa vaihtelua käsitteistön, termien, määritelmien ja sovellusten osalta. Tämä sekä yksityiskohtaisten ja vertailukelpoisten tietojen puuttuminen ovat vaikeuttaneet pyrkimyksiä kehittää standardoituja käsitteellisiä malleja, mittauksia ja mittareita. Jonkinasteinen yhteisymmärrys on ilmeinen ylijännitekapasiteetin osatekijöistä, mutta niiden integroimiseksi tarvitaan lisätyötä. Nykyisten lähestymistapojen ja havaintojen yleistettävyyttä vaikeuttaa se, että ne ovat keskittyneet valtaosin Yhdysvaltoihin. Ylivalmiuden käsite on hyödyllinen lisä terveydenhuoltojärjestelmien katastrofi- ja/tai pandemiasuunnittelun, lieventämisen ja reagoinnin tutkimiseen,

**Tulos**

Terveydenhuoltojärjestelmien "ylijäämäkapasiteetti": Tilanne ja tulevan tutkimuksen painopisteet.

**Esimerkki 1.1081**

Muiden kuin tartuntatautien aiheuttaman ennenaikaisen kuolleisuuden ja sairastuvuuden maailmanlaajuinen kasvu muistuttaa monin tavoin tartuntatautipandemioita, mutta kansanterveysalan ammattilaiset ovat vastustaneet tämän nimityksen käyttöönottoa. On yhä ilmeisempää, että ei-tarttuvat taudit ovat itse asiassa tartuntatauteja, ja vaikka taudinaiheuttajat eivät olekaan perinteisiä, pandemia-nimike on osuva. Terminologian muuttaminen on muutakin kuin pedanttista, sillä sillä siirtymisellä on vakavia vaikutuksia kansanterveysyhteisölle ja suurelle yleisölle. Lisäresursseja vapautuu, kun tauti saavuttaa pandemian mittasuhteet, ja pitkään laiminlyötyinä ja alirahoitettuina tautiryhminä ne vaativat kipeästi uutta keskittymistä ja poliittista huomiota. Tässä asiakirjassa esitetään vastaväitteitä, määritelmiä ja etuja, jotka liittyvät siihen, että maailman johtavaa kuolemansyytä lähestytään vaihtoehtoisen linssin kautta. Lisäksi esitellään uudenlainen kehys NCD-tautien hallintaa varten, jossa viitataan perinteiseen influenssapandemiaan.

**Tulos**

Onko meillä edessämme tarttumattomien tautien pandemia?

**Esimerkki 1.1082**

Endosomaalisten toll-tyyppisten reseptorien (TLR) ja sytosolisten nukleiinihappoanturien suojaava rooli on hyvin selvitetty, mutta patogeeniset isäntätekijät virusinfektioiden aikana ovat edelleen epäselviä. Pernan tyrosiinikinaasiin (Syk) kytketyt C-tyypin lektiinit (CLEC) CLEC2 ja CLEC5A ilmentyvät voimakkaasti verihiutaleissa ja myeloidisoluissa. CLEC2:n on osoitettu tunnistavan käärmeenmyrkkyjen aggretiinia ja endogeenista ligandia podoplaniinia, ja se toimii kriittisenä säätelijänä tromboosin kehityksessä ja immunotromboosissa. Vaikka CLEC2:n on raportoitu olevan vuorovaikutuksessa tyypin I immuunikatoviruksen (HIV-1) kanssa, sen rooli virusinfektioissa on edelleen epäselvä. CLEC5A sitoutuu dengueviruksen kalvoglykaanien fukoosi- ja mannoosiosiin sekä N-asetyyliglukosamiini (GlcNAc)/N-asetyylimuramiinihappo (MurNAc) -disakkarideihin, jotka muodostavat L. monocytogenesin peptidoglykaanien rungon. Osoitimme äskettäin, että sekä CLEC2 että CLEC5A ovat kriittisiä mikrobin aiheuttamassa neutrofiilien solunulkoisen ansan (NET) muodostumisessa ja proinflammatoristen sytokiinien tuotannossa. Lisäksi dengueviruksen (DV) ja H5N1-influenssaviruksen (IAV) aiheuttama CLEC2:n aktivaatio indusoi solunulkoisten vesikkelien (EV) vapautumisen, mikä edelleen lisää NET-loukun ja proinflammatorisen sytokiinituotannon CLEC5A:n ja Tollin kaltaisen reseptorin 2 (TLR2) kautta. Nämä havainnot eivät ainoastaan havainnollista EV:iden immunomodulatorisia vaikutuksia verihiutaleiden ja leukosyyttien vuorovaikutuksen aikana, vaan ne osoittavat myös CLEC2:n ja CLEC5A:n kriittiset roolit akuuteissa virusinfektioissa.

**Tulos**

CLEC2 ja CLEC5A: patogeeniset isäntätekijät akuuteissa virusinfektioissa

**Esimerkki 1.1083**

Kun maailma kohtaa ensimmäisen influenssapandemiansa 40 vuoteen, on väitetty, ettemme ole koskaan olleet paremmin valmistautuneita. Huoli uusista tartuntataudeista on johtanut merkittävään kansanterveydelliseen ja poliittiseen kehitykseen, kuten kansainvälisen terveyssäännöstön (IHR) voimaantuloon. Vuosisadan vaihteen jälkeen Maailman terveysjärjestö (WHO) on dokumentoinut historiallisesti ennennäkemättömän määrän uusia tartuntatautiepidemioita, ja niiden hallinnasta saadut kokemukset ovat vahvistaneet tehokkaan viestinnän ratkaisevan tärkeyden, erityisesti WHO:n kaltaisten virallisten kanavien kautta ja julkisesti. Samanaikaisesti uusien tartuntatautien kanssa myös itse viestintäympäristö on muuttunut radikaalisti. Elämme nyt reaaliaikaisen sähköisen viestinnän aikakautta, ja näin ollen myös valvontamallit ovat muuttumassa. Tietolähteet, tiedonvälittäjät, tiedonsiirtomekanismit ja yleisöt ovat kaikki muuttumassa. Välittömästä ja maailmanlaajuisesta tiedonsiirrosta on tullut WHO:lle vertaispaineen ohella voimakas liittolainen, jonka avulla se voi varmistaa, että jäsenvaltiot noudattavat uusia velvoitteita ilmoittaa nopeasti kansanterveyden kannalta merkittäviksi katsotuista taudinpurkauksista. Maailmanlaajuinen huomio ja siihen liittyvät investoinnit ovat nyt huomattavia, ja kirjoittajat ehdottavat, että niitä olisi käytettävä tilaisuutena parantaa strategista ja operatiivista viestintäkapasiteettia, jotta voidaan vastata paitsi influenssapandemiaan myös muihin kansanterveysuhkiin. Epidemioiden puhkeamiseen liittyvään riskiin liittyy monia viestintäkäsitteitä. Koska nämä käsitteet ovat suhteellisen uusia, tässä artikkelissa tarkastellaan lähestymistapoja, jotka liittyvät kansanterveysuhkien korostamiseen ja operatiivisen hallinnan tukemiseen, ja käsitellään niitä riskiviestintänä ja sitä seuraavana riskinhallintana. Strategiset näkökohdat ovat ratkaisevan tärkeitä molemmissa tapauksissa, vaikka tiedot, viestinviejät, viestintävälineet ja kohderyhmät voivat vaihdella. Riskiviestinnällä tarkoitetaan prosessia, jossa tautipesäkkeitä koskevat tiedot tunnistetaan ja jaetaan, jotta keskeiset sidosryhmät olisivat paremmin tietoisia uhasta. Kansanterveysuhkien osalta keskeisiä sidosryhmiä ovat WHO, kansalliset hallitukset ja kansalaiset. Riskinhallinnalla sen sijaan tarkoitetaan taudinpurkaukseen reagoimiseen liittyviä hallintaprosesseja, joiden jokaisessa vaiheessa viestintä on ratkaisevan tärkeää. Kolmen esimerkin avulla tarkastellaan, millaisia haasteita ja vaatimuksia tehokkaaseen ja johdonmukaiseen viestintään liittyy tässä muuttuvassa ympäristössä. Tässä lyhyessä asiakirjassa pyritään osoittamaan saavutettu edistys, tekemään johtopäätöksiä ja hahmottelemaan tulevia toimia.

**Tulos**

Riskiviestintä ja -hallinta kansanterveydellisissä kriiseissä

**Esimerkki 1.1084**

Sabin I -polioviruksen elävä heikennetty rokotekanta koodaa neljää aminohappomuutosta (D53N, Y73H, K250E ja T362I) RNA-riippuvaisessa RNA-polymeraasissa (RdRp). Olemme aiemmin osoittaneet, että T362I-korvaus johtaa RdRp:n alhaisempaan uskollisuuteen, ja tätä muunnosta koodaavat virukset heikentyvät polioviruksen hiirimallissa. Nämä tulokset huomioon ottaen oli yllättävää, että Sabin I RdRp:n nukleotidien sisällyttämisnopeus ja nukleobaasin uskollisuus on samanlainen kuin villityyppisen entsyymin, vaikka Sabin I RdRp on vähemmän selektiivinen muunnettuja sokeriryhmiä sisältäviä nukleotideja kohtaan. Ehdotamme, että muut Sabinin aminohappomuutokset (eli D53N, Y73H, K250E) auttavat palauttamaan nukleotidien sisällyttämisnopeuden ja nukleotidien erottelukyvyn lähelle villityypin tasoa, mikä voi olla edellytys viruksen leviämiselle ja sen tehokkuudelle rokotekantana. Nämä tulokset viittaavat myös siihen, että Sabin I RdRp:n nukleoaasiuskollisuus ei todennäköisesti vaikuta viruksen heikentymiseen. Viruses 2015, 7, 5571-5586 viruksen virulenssia, todennäköisesti siksi, että T362I RdRp on virhealttiimpi polymeraasi kuin "villityyppinen" (WT) entsyymi [22]. Nämä tulokset ovat kiehtovia, ja ne saattavat viitata siihen, että myös Sabin I RdRp vaikuttaa osaltaan viruksen vaimentamiseen. Tällaiset havainnot olisivat kiehtovia, kun otetaan huomioon ehdotus, että virukset, jotka koodaavat RdRp-entsyymejä, joiden uskollisuus on muuttunut, voisivat toimia elävinä, heikennettyinä rokotekandidaatteina [23] . PV RdRp:llä on pitkälle konservoitu kanoninen kuppimainen oikeakätinen rakenne, jossa on kämmen-, peukalo- ja sormialueita (kuva 1) [24]. Konservoituneita rakennemotiiveja on seitsemän, joista viisi (A-E) sijaitsee kämmenen osa-alueella [25, 26] . T362I-aminohappomuutos tapahtuu rakennemotiivissa D, jonka olemme ehdottaneet olevan tärkeä fosfodiesterisidoksen muodostuksessa ja nukleotidien erottelussa [27, 28] . Tarkemmin sanottuna motiivi D sisältää hyvin konservoituneen lysiinijäämän (Lys359 PV RdRp:ssä), jonka olemme ehdottaneet toimivan yleisenä happona, joka protonoi saapuvan nukleotidin β-fosfaatin helpottaakseen sidoksen katkeamista α- ja β-fosfaatin välillä ja luodakseen paremman pyrofosfaatin poistumisryhmän [28, 29] . Olemme ehdottaneet, että Lys359:n sisältävä aktiivisen alueen silmukka vaihtelee "suljetun" ja "avoimen" konformaation välillä, joissa Lys359 on katalyysin kannalta paikallaan ja poissa paikaltaan. Aiemmat ydinmagneettiresonanssitutkimuksemme (NMR) ovat tämän ehdotuksen mukaisia [22, 29, 30] . Olemme osoittaneet, että Sabinista peräisin oleva T362I-aminohapposubstituutio muuttaa D-motiivin liikkeitä, jolloin entsyymi voi vaihtua helpommin suljettuun konformaatioon myös väärän nukleotidin läsnä ollessa, mikä johtaa vähemmän uskolliseen polymeraasiin [22] . Myös muut Sabin I RdRp:n aminohapposubstituutiot voivat muuttaa RdRp:n toimintaa. Y73H-substituution on osoitettu häiritsevän RNA-synteesin käynnistymistä [19] , mikä saattaa osaltaan selittää, miksi Y73H-substituutiota koodaava PV on heikentynyt [17, 20] . D53N-, Y73H- ja T362I-substituutiot vaikuttavat myös Sabin I -rokotteen lämpötilaherkkyyteen [15] [16] [17] [31] . Sabinin substituutiot voivat vaikuttaa myös toisiinsa. Aiemmat molekyylidynamiikkasimulaatiomme (MD-simulaatiot) viittaavat siihen, että T362I-aminohapposubstituutio aiheuttaa erilaisia nanosekunnin aikaskaalan liikkeitä entsyymin kaukaisissa osissa, myös Asp53:n ympärillä [22] . Olemme myös aiemmin havainneet anti-korreloituja liikkeitä motiivin D ja Tyr73:n sisältävän α-kierteen välillä [32] . On myös huomattava, että Tyr73:n ja Lys250:n sisältävät heliksit ovat tiiviisti pakkautuneet yhteen (kuva 1 ). Kaiken kaikkiaan nämä tulokset viittaavat siihen, että eri Sabin-kohtien välillä on rakenteellisia ja dynaamisia yhteyksiä, jotka voivat vaikuttaa Sabin I RdRp:n toimintaan.

**Tulos**

Nukleobaasin mutta ei sokerin uskollisuus säilyy Sabin I RNA-riippuvaisessa RNA-polymeraasissa.

**Esimerkki 1.1085**

Taustaa: Tällaisia soluja ovat esimerkiksi kasvainten etenemisessä olevat solut ja suspensioviljelysolujen tuottaminen biolääketieteellistä tekniikkaa varten. On näyttöä siitä, että CD147, adheesiomolekyyli, joka liittyy solujen selviytymiseen kasvainmetastaasissa ja solu-solu-kontakteissa, on tärkeässä asemassa anoikiksen vastustuskyvyssä. Tietoa CD147:n tehtävistä solu-solukontaktien ja anoikisresistenssin välittämisessä on kuitenkin vain vähän ja jopa ristiriitaista. Tulokset: Anoikis-resistentti klooni (HEK293ar), joka on johdettu anoikisherkistä ihmisen alkiomunuaisen 293-soluista, selviytyi anoikiksesta solu-solukontaktien muodostumisen avulla. HAb18G/CD147:n (CD147-perheen jäsen) ilmentyminen oli säännelty ja proteiini sijaitsi solu-soluliitoksissa. HAb18G/CD147:n regulaatio suspensiossa olevissa HEK293ar-soluissa tukahdutti anoikista välittämällä solu-solukontaktien muodostumista. HEK293ar-solujen anoikisresistenssi edellytti myös E-kadheriinivälitteisiä solu-solukontakteja. HAb18G/CD147:n ja E-kadheriinin alentaminen esti solu-solukontaktien muodostumisen ja lisäsi vastaavasti anoikisherkkyyttä. Kun HAb18G/CD147:ää säädettiin alaspäin, E-kadheriinin ilmentyminen HEK293ar-soluissa tukahdutettiin merkittävästi; E-kadheriinin tyrmäyksellä E-kadheriini-sirna:lla tai E-kadheriinin sitoutumisaktiivisuuden estämisellä spesifisellä vasta-aineella ja EDTA:lla ei kuitenkaan ollut merkittävää vaikutusta HAb18G/CD147:n ilmentymiseen. Lopuksi esikäsittely fosfoinositidi-3-kinaasin (PI3K/AKT) estäjällä LY294002 häiritsi solu-solukontakteja ja vähensi solujen lukumäärää, mutta näin ei käynyt soluissa, joita oli käsitelty solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasin (ERK) estäjällä PD98059. Tuloksemme antavat uutta näyttöä siitä, että HAb18G/CD147-välitteinen solu-solukontakti antaa anoikisresistenssin E-kadheriinista riippuvaisella tavalla; ja solu-solukontakti-välitteinen anoikisresistenssi kytkee PI3K-reitin erittäin merkitykselliseen solumalliin (HEK293ar). HAb18G/CD147-solusolukontaktien roolin ymmärtäminen anoikisresistenssissä voi auttaa ymmärtämään solujen selviytymistä ankkuroitumisesta riippumattomassa kasvussa, kuten kasvainmetastaasissa ja biolääketieteellistä tekniikkaa varten tuotetuissa suspensioviljelmissä. Tuloksemme auttavat myös ymmärtämään paremmin HEK293-solujen sferoidien biologiaa, jotka ovat tärkeä työlaji ihmisen terapeuttisten aineiden ja virusrokotteiden tuottamisessa.

**Tulos**

HAb18G/CD147-solusolukontaktit antavat HEK293-alipopulaatiolle vastustuskyvyn anoikista vastaan E-kadheriinista riippuvaisella tavalla.

**Esimerkki 1.1086**

Perinteistä kiinalaista kasviperäistä lääketiedettä käytetään laajalti virusperäisten tartuntatautien ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. TCHM:n toimintamekanismit ovat kuitenkin edelleen suurelta osin hämärän peitossa, mikä johtuu pääasiassa sen monimutkaisesta luonteesta ja tutkimuksen hajanaisuudesta. Viime vuosina on kehitetty systemaattisia menetelmiä TCHM:n aktiivisten yhdisteiden löytämiseksi ja sen taustalla olevien mekanismien selvittämiseksi. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta edistyksestä TCHM-pohjaisessa viruslääkkeiden tutkimuksessa Kiinassa ja muissa Aasian maissa. Tässä katsauksessa keskitytään erityisesti edistymiseen, joka on kohdistettu viruksen replikaatiosyklin keskeisiin vaiheisiin ja isännän puolustusjärjestelmän keskeisiin solukomponentteihin. Lisäksi esitetään yhteenveto viimeaikaisesta kehityksestä keskitetyssä ja standardoidussa TCHM-seulonnassa ja tietokannoissa.

**Tulos**

Perinteinen kiinalainen kasvirohdosvalmiste viruslääkkeiden molekyylien lähteenä.

**Esimerkki 1.1087**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaman koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin vasta-aineprofiilit 445 todennäköisellä SARS-potilaalla ja 3749 terveellä henkilöllä tai muulla kuin SARS-potilaalla analysoitiin antigeenin sitovan entsyymi-immunosorbenttimäärityksen avulla. Antinukleokapsidivasta-aineita todettiin 17,5 prosentilla todennäköisistä SARS-potilaista 1-7 päivää oireiden alkamisen jälkeen ja 80 prosentilla potilaista 8-14 päivää oireiden alkamisen jälkeen. Noin 90 prosentilla todennäköisistä SARS-potilaista vasta-aine oli positiivinen 15 tai useamman päivän kuluttua sairastumisesta. Vasta-ainetitterit nousivat 70 päivään asti, ja korkeat vasta-ainetitterit säilyivät vähintään vielä 3 kuukautta. Terveistä ihmisistä ja muista kuin SARS-potilaista vain seitsemän (0,187 %) oli heikosti positiivisia. KUVA 1. N-proteiinin vasta-ainetitterien kehittyminen ajan myötä 445 potilaalla, joilla oli todennäköisesti SARS. 228 MUISTIINPANOT CLIN. DIAGN. LAB. IMMUNOL.

**Tulos**

SARSiin liittyvän vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaman koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin vasta-aineiden profiili todennäköisillä SARS-potilailla.

**Esimerkki 1.1088**

Tavoite - Kehittää menetelmä, jolla voidaan tehdä useita testejä yhdestä nenänielun pyyhkäisynäytteestä. Tutkimusasetelma-Keräsimme 2-12-vuotiailta lapsilta, joilla oli akuutti poskiontelotulehdus, NP-nielunäytteen ja käsittelimme sen bakteeriviljelyä, viruksia, sytokiiniekspressiota ja 16S-ribosomaalisen RNA-geenin sekvensointianalyysiä varten. Tutkimuksen aikana laajennamme arvioinnin soveltamisalaa RNA-sekvensointiin, jonka suoritimme leikkaamalla pyyhkäisyn kärjen. Tulokset - Tutkimukseen osallistuneista 174 lapsesta 126:lla (72,4 %) bakteeriviljely oli positiivinen ja 121:llä (69,5 %) virusnäyte oli positiivinen. Sytokiinimittaus näytti onnistuneen hyvin, kun sitä arvioitiin taloudenhoitoentsyymin (GAPDH) riittävien tasojen perusteella. 16S-ribosomaalisekvensointiin käytetyistä näytteistä saatiin talteen keskimäärin 16 000 sekvenssiä näytettä kohti, mikä vastaa yhteensä 2 646 operatiivista taksonomista yksikköä kaikista sekvensoiduista näytteistä. RNA-sekvensointiin käytettyjen näytteiden keskimääräinen RNA-integrisyysluku oli 6,0. Näytteen kärjen leikkaaminen ei vaikuttanut virusten tai bakteerien talteenottotulokseen eikä lajirikkauteen mikrobiomianalyysissä. Johtopäätökset - Kuvaamme minimaalisesti invasiivisen näytteenottoprotokollan, joka mahdollistaa useita diagnostisia ja tutkimuksellisia tutkimuksia pienillä lapsilla. Käyttäjät voivat tarkastella, tulostaa, kopioida ja ladata tekstiä ja tietojen louhintaa tällaisten asiakirjojen sisällöstä akateemista tutkimusta varten aina täydellisten käyttöehtojen mukaisesti:

**Tulos**

Menetelmä nenänielun pyyhkäisynäytteiden käsittelyä varten useiden testien suorittamiseksi HHS Public Access

**Esimerkki 1.1089**

Madin Darby canine kidney (MDCK) -solut mukautettiin seerumivapaaseen RPMI 1640 -mediumiin ja niitä käytettiin koirien virusten viljelyyn. RPMI 1640 -alustaa täydennettiin soijapeptonilla, l-glutamiinilla ja antibiooteilla siten, että proteiinipitoisuus oli alle 5 g/ml (RPMI/SP-alusta). Tuloksena saadut mukautetut MDCK-SP-solut osoittivat tasaista kasvua kahdennenkymmenennenkahdeksannen läpiviennin jälkeen RPMI/SP-mediassa (MDCK-SP-soluviljely). Koiran penikkatautivirus, koiran parvovirus, koiran adenovirukset ja koiran parainfluenssavirus, jotka ovat koirien yhdistelmärokotteiden pääkomponentteja, kasvoivat MDCK-SP-soluviljelmässä yhtä tehokkaasti kuin tavanomaisessa Eagle's MEM:ssä, joka sisälsi naudan sikiöseerumia, viljellyt MDCK-alkuperäsolut. Näin ollen MDCK-SP-soluviljelmän käyttö voi tehdä nykyisistä koirien rokotevalmisteista paljon turvallisempia, laadukkaampia ja edullisempia.

**Tulos**

Koirien patogeenisten virusten kasvuominaisuudet MDCK-soluissa, joita on viljelty RPMI 1640 -mediassa ilman eläinproteiinia.

**Esimerkki 1.1090**

Virusten on sulaututtava isäntäsolun kalvoon, jotta ne voivat siirtää perimänsä isäntäsoluun. Jotkut virukset fuusioituvat plasmakalvoon, mutta monet virukset endosytoituvat ennen fuusioitumista. Endosomaalisen mikroympäristön erityiset vihjeet aiheuttavat virusten fuusioproteiinien konformaatiomuutoksia, jotka johtavat viruksen ja isäntäkalvon fuusioon. Tässä tutkimuksessa selvitimme koronavirusten (CoV) sisäänpääsyä. Käyttämällä siRNA-geenien vaimentamista havaitsimme, että proteiinit, joiden tiedetään olevan tärkeitä myöhäiselle endosomaaliselle kypsymiselle ja endosoma-lyysosoma-fuusiolle, edistävät syvästi hiiren hepatiittikoronaviruksen (MHV) infektiota soluihin. Käyttämällä reportterigeenejä ilmentäviä rekombinantteja MHV:itä sekä uutta, replikaatiosta riippumatonta fuusiomääritystä vahvistimme klatriinivälitteisen endosytoosin merkityksen ja osoitimme, että MHV:n kulkeutuminen lysosomeihin on välttämätöntä, jotta fuusio ja tuottava tunkeutuminen tapahtuvat. MHV:n osoitettiin kuitenkin olevan vähemmän herkkä endosomien pH:n häiriöille kuin vesikulaarisen stomatiitin viruksen ja influenssa A -viruksen, jotka fuusioituvat vastaavasti varhaisissa ja myöhäisissä endosomeissa. Tuloksemme osoittavat, että MHV:n pääsy riippuu sen fuusioproteiini S:n proteolyyttisestä prosessoinnista lysosomaalisissa proteaaseissa. MHV:n fuusio estettiin voimakkaasti pan-lysosomaalisella proteaasi-inhibiittorilla, kun taas MHV:n kulkeutumista lysosomeihin ja lysosomaalisten proteaasien suorittamaa prosessointia ei enää vaadittu, kun S-proteiiniin lisättiin furiinin pilkkomiskohta välittömästi fuusiopeptidin yläjuoksulle. Myös kissan CoV:n kulkeutumisen osoitettiin riippuvan lysosomeihin kulkeutumisesta ja lysosomaalisten proteaasien suorittamasta prosessoinnista. Sitä vastoin MERS-CoV:hen, joka sisältää minimaalisen furiinin pilkkomiskohdan juuri fuusiopeptidin yläjuoksulla, furiinin esto vaikutti negatiivisesti, mutta ei lysosomaalisten proteaasien esto. Päätelmämme on, että proteolyyttinen pilkkoutumiskohta CoV:n S-proteiinissa suoraan fuusiopeptidin yläjuoksulla on olennainen tekijä solunsisäisen fuusiokohdan kannalta. Viittaus: (2014) Coronavirus Cell Entry Occurs through the Endo-/Lysosomal Pathway in a Proteolysis-Dependent Manner. PLoS Pathog 10(11): e1004502.

**Tulos**

Coronaviruksen soluun pääsy tapahtuu endo-/lyysosomaalisen reitin kautta proteolyysistä riippuvaisella tavalla.

**Esimerkki 1.1091**

Taustaa. Ihmisen koronavirus HKU1 (HCoV-HKU1), uusi ryhmän 2 koronavirus, karakterisoitiin ensimmäisen kerran vuonna 2005 kahdesta aikuisesta, joilla oli keuhkokuume Hongkongissa, Kiinassa. Tietojemme mukaan tämän uuden viruksen havaitsemisesta ei ole tähän mennessä raportoitu mitään muuta. Raportoimme molekyylimenetelmästä, jolla HCoV-HKU1 voidaan havaita, ja raportoimme myös kuuden tartunnan saaneen potilaan kliinisestä tilanteesta. Menetelmät. Seuloimme 141 näytettä (135 nenänäytettä ja 6 ulostenäytettä), jotka saimme laboratoriostamme helmi- ja maaliskuussa 2005 ja jotka oli saatu 135:ltä sairaalahoidossa olleelta potilaalta (joista 61,5 % oli !,5-vuotiaita ja 34,1 % 120-vuotiaita) HCoV-HKU1:n varalta. Tulokset. HCoV-HKU1 todettiin 6:ssa (4,4 %) 135:stä nenänäytteestä ja 2:ssa (33,3 %) 6:sta ulostenäytteestä; positiiviset näytteet saatiin 6 potilaalta (5 lasta ja 1 aikuinen). Näiden kuuden potilaan kliininen taudinkuva oli seuraava: Kolme heistä otettiin sairaalaan akuutin suolistosairauden vuoksi, joka johti vakavaan nestehukkaan ja ylähengitystieoireisiin; yhdellä oli kuumetta, korvatulehdus ja kuumeinen kouristuskohtaus; yhdeltä otettiin näyte kasvunhäiriön tutkimiseksi; ja yhdeltä otettiin näyte X-sidonnaisen agammaglobulinemian ja hyperleukosytoosin tutkimiseksi. Päätelmät. HCoV-HKU1 voidaan havaita lasten ja aikuisten hengitystie- ja ulostenäytteistä muualla maailmassa kuin Hongkongissa. Tuloksemme viittaavat siihen, että HCoV-HKU1 voi liittyä hengitystie- ja suolistosairauksiin, ja sen havaitseminen voi liittyä pysyvään oireettomaan infektioon potilailla, joiden perussairaudet ovat huonot.

**Tulos**

Uuden ihmisen koronaviruksen HKU1 havaitseminen: raportti kuudesta tapauksesta.

**Esimerkki 1.1092**

Naudan NK-lysiiniä, joka on toiminnallisesti ja rakenteellisesti samanlainen kuin ihmisen granulysiini ja sian NK-lysiini, esiintyy pääasiassa sytotoksisten T-lymfosyyttien ja NK-solujen rakeissa. Vaikka naudan NK-lysiinin antimikrobista aktiivisuutta on arvioitu useiden bakteeripatogeenien osalta, kaikkia tärkeitä bakteeripatogeeneja, jotka ovat osallisina naudan hengitystiesairauskompleksissa, ei ole tutkittu. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida naudan NK-lysiiniä sisältävien peptidien antimikrobista aktiivisuutta naudan hengitystiepatogeeniin Histophilus somni. Neljä NK-lysiinin käämien 2 ja 3 funktionaalista aluetta vastaavaa 30-merkkistä peptidiä syntetisoitiin ja niiden antibakteerista aktiivisuutta arvioitiin neljälle naudan keuhkoahtaumataudin H. somni -isolaatille. Vaikka NK-lysiinipeptidien bakterisidisen aktiivisuuden tehokkuudessa oli jonkin verran eroja alhaisemmissa pitoisuuksissa (2-5 μM), kaikki neljä peptidiä tappoivat tehokkaasti useimmat H. somni -isolaatit korkeammissa pitoisuuksissa (10-30 μM) bakteerien tappomäärityksen perusteella. Konfokaalimikroskooppinen ja virtaussytometrinen analyysi Baclight-värjätyistä H. somni -bakteereista (joita oli esi-inkuboitu NK-lysiinipeptidien kanssa) oli yhdenmukainen tappomäärityksen tulosten kanssa ja viittaa siihen, että NK-lysiinipeptidit ovat H. somni -bakteereille bakteereja tappavia. Neljästä peptidistä NK2A-peräinen peptidi osoitti johdonmukaisesti korkeinta antimikrobista aktiivisuutta kaikkia neljää H. somni -isolaattia vastaan. Elektronimikroskooppinen tutkimus H. somni -bakteerista NK-lysiinin kanssa inkuboinnin jälkeen paljasti laajoja solukalvovaurioita, ulompien kalvojen ulkonemia ja sytoplasman sisällön vuotoa. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen tulokset osoittavat selvästi kaikkien neljän naudan NK-lysiiniä sisältävän peptidin antimikrobisen aktiivisuuden naudan H. somni -isolaatteja vastaan.

**Tulos**

Naudan NK-lysiinistä johdettujen peptidien antimikrobinen vaikutus naudan hengitystiepatogeeniin Histophilus somni.

**Esimerkki 1.1093**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan suurnopeusjunaliikenteen vaikutuksia Kiinan kotimaan lentoliikenteeseen käyttämällä uutta kattavaa mallinnuskehystä, jossa hyödynnetään sekä kysynnän että tarjonnan näkökulmia. Arvioinnissa käytettiin ensimmäistä kertaa parannettua paneeliregressiomallia, jossa otettiin huomioon eri HSR-palvelujen yksityiskohtaiset avausaikataulut vuosina 2001-2014. Tutkimustulokset osoittavat, että käyttöönotetuilla HSR-palveluilla on merkittävä korvaava vaikutus Kiinan sisäiseen lentoliikenteeseen, mutta vaikutus vaihtelee eri HSR-reittien, matkan pituuden ja kaupunkityypin välillä. Tutkimuksessa havaittiin, että kotimaan matkustajien määrä väheni 28,2 prosenttia, lentojen määrä 24,6 prosenttia ja paikkakapasiteetti 27,9 prosenttia HSR-palvelujen käyttöönoton jälkeen. Vaikutusten havaittiin olevan paljon voimakkaampia niillä lentoreiteillä, jotka yhdistävät suurimmat solmukohdat 500-800 kilometrin etäisyydellä. Vaikutusten epätasaisuus näkyy valittujen kaupunkien erilaisissa kokemuksissa. Esimerkiksi lentomatkustaminen väheni noin 45 prosenttia Wuhan-Guangzhoun suurten nopeuksien rautatiejärjestelmän käyttöönoton jälkeen, kun taas Pekingin ja Shanghain välisen suurten nopeuksien rautatiejärjestelmän avaamisen jälkeen se väheni 34 prosenttia. http://dx.

**Tulos**

Suurnopeusjunien vaikutukset Kiinan kotimaan lentoliikenteeseen

**Esimerkki 1.1094**

EV-D68-tartunnan saaneista potilaista saadut tiedot osoittavat, että alempien hengitysteiden patologisille muutoksille on pääasiassa ominaista lasten vakava hengitystiesairaus ja akuutti veltto myeliitti. Sopivan eläinmallin puuttuminen EV-D68-infektiolle on kuitenkin rajoittanut tämän kriittisen taudinaiheuttajan patogeneesin tutkimista ja rokotteen kehittämistä. Frettejä on käytetty laajalti hengitystievirusinfektioiden arviointiin. Tässä tutkimuksessa käytimme EV-D68-infektoituja frettejä potentiaalisena eläimenä tunnistamaan persoonattomia indeksejä, joihin kuuluvat kliiniset piirteet ja histopatologiset muutokset ylemmissä ja alemmissa hengitysteissä (URT ja LRT). Tutkimustulokset osoittavat, että EV-D68-virus johtaa vähäisiin kliinisiin oireisiin freteissä. Viruskuorman havaitsemisen perusteella ulosteessa, nenässä ja hengitysteissä vahvistettiin EV-D68:n infektio ja irtoaminen frettimallissa, ja näitä tuloksia tuki EV-D68 VP1 immunofluoresenssi konfokaalikuvantaminen α2,6-sidoksisella sialiinihapolla (SA) keuhkokudoksissa. Lisäksi havaitsimme tulehduksellisten sytokiinien/kemokiinien ilmentymistason, mikä tarkoitti interleukiini (IL)-1a:n, IL-8:n, IL-5:n, IL-12:n, IL-13:n ja IL-17a:n korkeita ilmentymistasoja keuhkoissa. Nämä tiedot osoittavat, että EV-D68-infektion jälkeisten reaktioiden systeemistä havainnointia fretissä voitaisiin käyttää EV-D68-infektion ja patogeneesin mallina.

**Tulos**

Enterovirus D68:n nenätartunta, joka johtaa alempien hengitysteiden patogeneesiin freteillä (Mustela putorius furo).

**Esimerkki 1.1095**

Monet virukset käyttävät glykoproteiineihin ja gangliosideihin sitoutunutta sialiinihappoa soluun pääsyn reseptorina. Näihin viruksiin kuuluu tärkeitä ihmis- ja eläinpatogeeneja, kuten influenssa-, parainfluenssa-, sikotauti-, corona-, noro-, rota- ja DNA-kasvainviruksia. Kiinnittyminen sialiinihappoon tapahtuu reseptoria sitovien proteiinien välityksellä, jotka ovat viruskuorien ainesosia tai jotka paljastuvat kuorettomien virusten pinnalla. Joillakin näistä viruksista on myös neuraminidaasi tai sialyyli-O-asetyyliesteraasi. Nämä reseptoreita tuhoavat entsyymit edistävät viruksen vapautumista tartunnan saaneista soluista ja neutraloivat sialiinihappoa sisältäviä liukoisia proteiineja, jotka häiritsevät viruksen sitoutumista solupintaan. Reseptorispesifisyyden vaihtelut ovat tärkeitä tekijöitä näiden virusten isäntäalueen, kudostrooppisuuden, patogeenisuuden ja tarttuvuuden kannalta.

**Tulos**

Virusten sialiinihapporeseptorit

**Esimerkki 1.1096**

Lepakot ovat osoittautuneet luonnollisiksi reservaareiksi lukuisille uusille viruksille, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirukselle (SARS-CoV). Tässä tutkimuksessa raportoimme lepakko-CoV-geenien löytymisestä indonesialaisista Molukkien alastomista hedelmälepakoista (Dobsonia moluccensis). Osittainen RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasigeenin sekvenssi havaittiin hedelmälepakoiden uloste- ja kudosnäytteistä, ja RdRp- ja helikaasigeenien välinen alue voitiin myös monistaa ulostenäytteistä. Fylogeneettinen analyysi viittasi siihen, että nämä lepakoiden CoV-virukset ovat sukua Betacoronavirus-suvun jäsenille.

**Tulos**

Koronaviruksen genomien havaitseminen Molukkien alastomista hedelmälepakoista Indonesiassa.

**Esimerkki 1.1097**

Käytimme porrastettua pidennysprosessia (StEP) S1-geenien sekoittamiseen neljästä tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) kannasta, jotka edustavat neljää eri serotyyppiä. Kun olimme luoneet sekoitetun S1-geenikirjaston, valitsimme satunnaisesti 25 kloonia ja analysoimme ne DNA-sekvensoinnilla. Kaikkiaan yksitoista kloonia sisälsi uusia S1-geenin rekombinanteja. Sekvenssitietojen perusteella jokainen rekombinantti oli ainutlaatuinen ja sisälsi koko pituudeltaan avoimen lukukehyksen. Keskimääräinen ristiinkytkentöjen määrä rekombinanttia kohti oli 5 ja pistemutaatioiden keskimääräinen määrä 1,3, jotka johtivat enimmäkseen ei-synonyymisiin aminohappomuutoksiin. Yksikään rekombinantti ei sisältänyt sekvenssejä kaikista neljästä vanhempien geenistä eikä yksikään rekombinantti sisältänyt sekvenssejä kaukana sukua olevasta Delaware 072 -kannasta. Tietomme viittaavat siihen, että S1-geenin rekombinaatiota kaukana toisistaan olevien IBV-kantojen välillä ei todennäköisesti tapahdu helposti. Tämä havainto on erittäin tärkeä, kun otetaan huomioon teollisuuden yleinen rokotuskäytäntö, jossa sekoitetaan eri elävästi vaimennettuja IBV-kantoja.

**Tulos**

DNA:n sekoittamisen käyttäminen uusien tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen S1-geenien luomiseen: S1-geenin rekombinaation vaikutukset

**Esimerkki 1.1098**

Kissan immuunikatoviruksen (FIV) pitkän terminaalisen toiston (LTR) säätelysekvenssiin lisättiin oligonukteotidi, joka sisälsi useita AP-1:n sitoutumiskohtia. Kloramfenikoliasetyylitransferaasimääritys osoitti, että mutatoidun LTR:n peruspromoottoriaktiivisuus oli korkeampi kuin villityyppisen LTR:n Crandellin kissan munuaissoluissa (CRFK). Mutatoitu LTR lisättiin FIV:n tarttuvaan molekyyliklooniin ja klooni transfektoitiin CRFK-soluihin. Mutaation virustuotanto soluissa oli yhtä suurta kuin villityypin, kun se määritettiin käänteisen transkriptaasiaktiivisuuden määrityksellä. Transfektoiduista CRFK-soluista saadun mutanttiviruksen kasvua tutkittiin kissojen T-lymfoblastoidisolulinjoissa (MYA-1- ja FeL-039-solut) ja kissojen perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa (fPBMC). Kasvu oli viivästynyt verrattuna villityyppisen viruksen kasvuun kaikissa käytetyissä soluissa. Polymeraasiketjureaktiolla tutkittaessa mutanttiviruksen LTR:n pituus oli lyhentynyt sekä MYA-1-soluissa että fPBMC-soluissa. Sekvenssianalyysi osoitti, että insertio oli kokonaan poistettu 39 päivän kuluttua infektiosta MYA-1-soluissa. T. Miyazawa et al. on useita oletettuja sitoutumiskohtia tehostajaproteiineille, kuten AP-1, AP-4 ja C/EBP [13, 14, 26] . Aiemmin olemme raportoineet, että poistamalla AP-1:een ja AP-4:ään liittyviä sekvenssejä LTR:stä promoottorin aktiivisuus väheni Crandell feline kidney (CRFK) jafelis catus whole foetus-4 (fcwf-4) -soluissa käyttäen kloramfenikoliasetyltransferaasi (CAT) -määritystä [11, 19] . Äskettäin Thompson et al. [29] raportoivat, että FIV:n replikaatiolle suotuisien kissan T-solujen (F422-solut) ydinuutteessa oleva(t) proteiini(t) sitoutuu (sitoutuvat) oletettuihin AP-1:n ja AP-4:n sitoutumiskohtiin. Nämä havainnot viittaavat siihen, että kissojen solujen AP-1 voi sitoutua L T R:n AP-1:n sitoutumiskohtaan ja on kriittinen LTR:n basaalisen promoottoriaktiivisuuden kannalta. Sitä vastoin m u t a n t -virus, josta puuttuvat AP-1:n ja AP-4:n sitoutumiskohdat, replikoitui kissan T-lymfoblastoidisolulinjoissa (MYA-1- ja FeL-039-solut) [19] ja primaarisissa kissan perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (fPBMC) [17] . Nämä tiedot osoittavat, että AP-1:n ja AP-4:n sitoutumiskohdat eivät ole välttämättömiä FIV:n tehokkaalle lisääntymiselle kissojen T-lymfosyyteissä. Tässä tutkimuksessa lisäsimme oligonukleotidin, joka sisälsi useita AP-1:n sitoutumiskohtia alkuperäisen AP-1:n sitoutumiskohdan vieressä L T R:n U3-alueella, ja tutkimme insertion vaikutuksia mutantin promoottori- ja kasvuaktiivisuuteen. Soluviljely CRFK-solut [3] ja fcwf-4 [9] pidettiin yllä Dulbeccon modifioidussa Eaglen elatusaineessa, jota täydennettiin 10 %:lla lämpöinaktivoidulla sikiön vasikan seerumilla (FCS). fPBMC-solut, jotka saatiin spesifisestä patogeenivapaasta kissasta, eristettiin aiemmin kuvatulla tavalla [15, 16] . 21] ja FeL-039 [30] soluja, ja fPBMC-soluja pidettiin RPMI 1640 -kasvualustassa, jota oli täydennetty 10 %:lla FCS:ää, antibiooteilla, 50 gM 2-merikaptoetanolilla, 2 g g/ml polybreneillä ja 100 yksikköä/ml rekombinantilla ihmisen interleukiini-2:lla 37 °C:ssa kosteassa ilmakehässä, jossa oli 5 % hiilidioksidia ilmassa. DNA-konstruktiot

**Tulos**

Vaikutukset useiden AP-1-sitoutumiskohtien lisäämisen vaikutuksesta kissan immuunikatoviruksen pitkän terminaalisen toiston U3-alueelle.

**Esimerkki 1.1099**

Taustaa: Tiedon määrä miljoonista eri aiheista kasvaa joka päivä. Tämä on johtanut uusien, eri aloihin erikoistuneiden hakutyökalujen syntyyn, koska klassisilla tiedonhakumalleilla on vaikeuksia käsitellä joidenkin alojen erityispiirteitä. Näyttöön perustuva lääketiede on esimerkki monimutkaisesta alasta, jolla klassiset tiedonhakumallit voivat auttaa hakukoneita hakemaan asiakirjoja ottamalla huomioon termien olemassaolon tai puuttumisen, mutta niitä on täydennettävä muilla erityisstrategioilla, joiden avulla voidaan hakea ja asettaa asiakirjoja paremmuusjärjestykseen parhaan nykynäytön ja metodologisen laadun perusteella. Tavoite: Tavoitteena on esitellä luokittelualgoritmi, jonka avulla voidaan valita parhaat asiakirjat kliinikoiden käyttöön ottaen huomioon kyseisten asiakirjojen merkityksellisyyteen ja laatuun liittyvät näkökohdat. Menetelmät: Ehdotuksen tehokkuuden arvioimiseksi on käytetty kokeellista menetelmää, jossa Medline-tietokanta on käytetty aineistona ja Cochrane-kirjasto kultaisena standardina. Tulokset: Kun ehdotettua arviointimenetelmää sovellettiin ja kun 40 kyselyä oli lähetetty kehitetyllä alustalla, MAP (Mean Average Precision) oli 20,26 %. Päätelmät: Kokeilla on saavutettu onnistuneita tuloksia, jotka ovat parempia kuin muissa tutkimuksissa, mutta erilaisissa ja vieläkin monimutkaisemmissa olosuhteissa. todellisten käyttäjien kanssa [ 5 , 6 ]; on kuitenkin tutkimuksia, joissa kyseenalaistetaan, onko kliinisen tiedon hakuun sovellettu teknologia hyödyllistä, ja epäillään tutkijoiden kykyä tehdä hakuja asianmukaisesti [7] . Näin ollen on tarpeen kehittää algoritmeja hakutulosten laadun parantamiseksi, varsinkin kun parhaiden tutkimusten löytäminen voi olettaa potilaiden parempaa hoitoa [8] . Esimerkkinä voidaan mainita [9] ehdotettu algoritmi, joka mallintaa laatukriteerit sumeiden prototyyppien avulla henkilökohtaisten terveystietojen suodattamiseksi. Tämä on vain yksi esimerkki lääketieteen asiakirjoista, mutta on olemassa monia muita asiakirjatyyppejä (katsausartikkelit, alkuperäistutkimukset, tapausraportit jne.), jotka ovat tärkeitä erityisesti näyttöön perustuvassa lääketieteessä (EBM). [10] mukaan EBM on "parhaan mahdollisen todistusaineiston tietoinen, selkeä ja harkittu käyttö yksittäisten potilaiden hoitoa koskevien päätösten tekemisessä". EBM koostuu siis parhaan tutkimusnäytön yhdistämisestä kliiniseen asiantuntemukseen ja potilaan arvoihin. Se perustuu kahteen pääperiaatteeseen, tieteellisen menetelmän parhaan saatavilla olevan näytön soveltamiseen lääketieteelliseen päätöksentekoon [11] ja hoitojen etuja ja haittoja koskevan näytön laadun arviointiin [12] .

**Tulos**

Merkityksellisyyteen ja laatuun perustuva luokittelualgoritmi, jota sovelletaan näyttöön perustuvaan lääketieteeseen.

**Esimerkki 1.1100**

Viime vuosikymmenen aikana niiden maiden määrä, jotka ovat ilmoittaneet väärennetyistä lääkkeistä (väärennetyistä, väärennetyistä/väärennetyillä merkinnöillä varustetuista lääkkeistä/väärennöksistä), sekä väärennettyjen lääkkeiden tyypit ja määrät ovat lisääntyneet huomattavasti. Väärennettyjen lääkkeiden torjuntaa haittaavat muun muassa seuraavat esteet: 1) määritelmistä ei ole päästy yksimielisyyteen, 2) väärennösten havaitsemiseen ennen niiden päätymistä potilaille ei ole luotettavaa ja skaalautuvaa teknologiaa, 3) maailmanlaajuinen ja kansallinen johto ja vastuuvelvollisuusjärjestelmät ovat puutteellisia tämän vitsauksen torjumiseksi ja 4) valmistukseen ja sääntelyyn liittyvät haasteet ovat puutteellisia erityisesti Kiinassa ja Intiassa, joista väärennetyt tuotteet usein ovat peräisin. Suurimmat tarpeet maailman lääkkeiden laadun parantamiseksi jakautuvat kolmeen pääalueeseen: 1) tutkimus, jolla kehitetään ja vertaillaan tarkkoja ja kohtuuhintaisia välineitä laadukkaiden lääkkeiden tunnistamiseksi kaikilla jakelun tasoilla; 2) kansainvälinen yleissopimus ja kansallinen lainsäädäntö, joilla helpotetaan laadukkaiden lääkkeiden tuotantoa ja käyttöä ja suojellaan kaikkia maita rikollisilta ja huolimattomilta, jotka valmistavat, jakelevat ja myyvät hengenvaarallisia tuotteita; ja 3) korkeasti koulutettu, hyvin tuettu kansainvälinen tiede- ja kansanterveysjärjestö, joka laatii standardeja, lääkkeiden laadunvalvontaa ja koulutusohjelmia Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkeviraston (Food and Drug Administration) tavoin. Tällainen johtajuus antaisi arvovaltaista ohjausta maille yhteistyössä kansallisten lääketieteen sääntelyviranomaisten, lääkeyritysten ja kansainvälisten virastojen kanssa, joilla kaikilla on kiireellinen intressi ja panostus sen varmistamiseen, että potilailla kaikkialla maailmassa on mahdollisuus saada laadukkaita lääkkeitä. Järjestö kannattaisi myös voimakkaasti sitä, että Yhdistyneiden Kansakuntien vuosituhannen kehitystavoitteisiin ja kestävän kehityksen tavoitteisiin sisällytettäisiin tavoitteet, jotka koskevat laadukkaiden lääkkeiden saatavuutta.

**Tulos**

Väärennettyjen lääkkeiden pandemiaan vastaaminen

**Esimerkki 1.1101**

Kurkun vihreän pilkkumätä-mosaiikkiviruksen (CGMMV) avulla esitettiin typin 2 dengueviruksen kuoren (E) proteiinia sitova alue, joka on typin 2 kuoren (E) aminohapoista 379-423 (EB4). EB4-geeni lisättiin CGMMV:n päällysteproteiinin (CP) avoimen lukukehyksen (ORF) päätepisteeseen. TMV:n tai CGMMV:n, CAA-UAG-CAA-UUA:n tai AAA-UAG-CAA-UUA:n läpilukusekvenssit lisättiin vastaavasti CP- ja EB4-geenien väliin. Kimeeriset kloonit, pRT, pRG ja pCG+FSRTRE, transkriboitiin kokopituisiksi, korkatuiksi rekombinanttisiksi CGMMV-transkripteiksi. Ainoastaan konstruktiot, joissa oli villityyppinen CGMMV:n läpilukusekvenssi, tuottivat tartuntakykyisiä viruksia isäntäkasvin, muskelonin (Cucumis melo) lehtien tartuttamisen jälkeen. Muunnetun ja muuntamattoman CP:n suhde kehitetyn läpikäytävän ekspressiokloonin osalta todettiin myös olevan noin 1:1, mikä on korkeampi kuin aiemmin on raportoitu. Havaittiin myös, että kimeeran ja sen luonnonvaraisen vastineen väliset erot pI:ssä eivät vaikuttaneet infektiivisyyteen. Rekombinanttivirusten analyysi 21 päivän jälkeen (dpi) osoitti, että deletioita esiintyi, mikä johti viruspopulaation osittaiseen palautumiseen lähes villityyppiseksi, mikä viittaa siihen, että tämä olisi rajoittava sadonkorjuujakso tyypinmukaisten rekombinanttivirusten saamiseksi tällä konstruktiolla.

**Tulos**

Virusspesifinen läpilukukoodonin preferenssi vaikuttaa Dengue-viruksen epitooppia näyttävien kimeeristen kurkun vihreän pilkkumätä-mosaiikkivirusten infektiivisyyteen.

**Esimerkki 1.1102**

19 Tavoitteet: SARS COV-2 -viruksen 21 nopeaan tunnistamiseen käytettävän yksivaiheisen ja tarkan käänteistranskriptaasisilmukan 20 välityksellä tapahtuvan isotermisen monistustekniikan (RT-LAMP) kehittäminen ja validointi suhteessa kaupallisiin kvantitatiivisiin käänteistranskriptaasin reaaliaikaisiin PCR-määrityksiin (qRT-PCR), jotta voidaan 22 aloittaa nopeasti asianmukainen lääkehoito ja rajoittaa viruksen leviämistä. 23 24 Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Nopean, yksivaiheisen käänteisen transkriptaasin silmukkavälitteisen isotermisen amplifikaatiojärjestelmän (RT-LAMP) kehittäminen ja validointi, jota voidaan mahdollisesti käyttää COVID-19:n luotettavaan ja korkean läpimenon seulontaan.

**Esimerkki 1.1103**

Immuunipuutosvirus (HIV). Tässä tutkimuksessa seuloimme 88 HIV-1-infektoituneen ART-naiivin henkilön plasman neutralointipotentiaalia käyttäen 18 pseudoviruksen standardipaneelia, jotka kuuluvat eri alatyyppeihin ja neutraloinnin eri tasoihin. Tunnistimme 12 näytettä, joissa neutralisaation laajuus oli hyvä (neutraloitu > 90 % viruksista). Neljä näistä näytteistä neutraloi jopa vaikeasti neutraloitavat tason 3 pseudovirukset suurella teholla (GMT > 600). Neutralointispesifisyyksien analyysi osoitti, että neljässä näytteessä oli vasta-aineita, joilla oli useita epitooppeja sitovia spesifisyyksiä, nimittäin CD4-sitoutumiskohta (CD4BS), V1/V2- ja V3-alueiden glykaanit ja membraanin proksimaalinen ulkoinen alue (MPER). Tuloksemme osoittavat, että Intiasta peräisin olevilta HIV-1:n alatyypin C tartunnan saaneilta henkilöiltä voidaan löytää erittäin voimakkaita bNAbakteereja, joilla on tunnettuja tai uusia spesifisyyksiä ja joita voidaan käyttää terapeuttisina välineinä tai johtomolekyyleinä mahdollisten epitooppien tunnistamiseksi suojaavan HIV-1-rokotteen suunnittelua varten.

**Tulos**

Laajat ja voimakkaat, useita spesifisyyksiä omaavat ristikkäiset kladeja neutraloivat vasta-aineet HIV-1:n alatyypin C tartunnan saaneiden henkilöiden plasmassa.

**Esimerkki 1.1104**

Tässä artikkelissa käsitellään kansainvälisen sosiaalityön opiskelijavaihdon tavoitteita, suuntautumista, suunnittelua ja tuloksia. Siinä väitetään, että kulttuurienvälinen viestintä on keskeinen taito, jota vaihdossa kehitetään. Ehdotettuun arvopohjaan kuuluu usko globaaliin keskinäisriippuvuuteen, halu tutkia opiskelijoiden kansallisen ja kulttuurisen identiteetin historiaa ja sitoutuminen arviointiin. Tietopohjaan kuuluvat ihmisoikeudet, sosiaalisen ja taloudellisen kehityksen historia sekä arviointimallit ja sosiaalinen oikeudenmukaisuus.

**Tulos**

Kansainvälinen sosiaalityön opiskelijavaihto

**Esimerkki 1.1105**

Bcl-XL on Bcl-2-perheen selviytymistä edistävä jäsen, jota esiintyy mitokondrioiden ulommassa kalvossa ja liukoisina sytosolisina homodimeereinä. Bcl-XL voi sitoa tämän perheen pro-apoptoottisia jäseniä, mikä estää niitä aktivoimasta apoptoosin toteutusvaihetta. Bcl-XL:n on osoitettu homodimeeristyvän eri tavoin, vaikka useimmat sitoutumis- ja rakennetutkimukset on tehty ilman sen karboksyyliterminaalista transmembraanidomeenia. Osoitamme tässä, että tämä domeeni voi itsessään ohjata proteiinin oligomerisaatiota, mikä saattaa liittyä sen aiemmin raportoituun rooliin mitokondrioiden morfologian muutoksissa ja apoptoosin estämisessä. Vamp2 on fyysisesti vuorovaikutuksessa Vamp2:n kanssa sinisellä natiivisivulla (Näytä vuorovaikutus) Vamp2 on fyysisesti vuorovaikutuksessa Vamp2:n kanssa ristisidostutkimuksella (Näytä vuorovaikutus) Bcl-Xl on fyysisesti vuorovaikutuksessa Bcl-Xl:n kanssa sinisellä natiivisivulla (Näytä vuorovaikutus) Bcl-Xl on fyysisesti vuorovaikutuksessa Bcl-Xl:n kanssa ristisidostutkimuksella (Näytä vuorovaikutus) Ó

**Tulos**

Bcl-XL:n transmembraanisen karboksyyliterminaalidomeenin välittämä proteiinien oligomerisaatio

**Esimerkki 1.1106**

Pekingissä, Kiinassa, tehtiin toukokuusta 2005 heinäkuuhun 2007 kaksivuotinen tutkimus, jonka tarkoituksena oli selvittää yleisten hengitystievirusten etiologinen merkitys ja epidemiologinen profiili aikuisilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio. Nenä- ja kurkkunäytteet 5808:lta ARTI-potilaalta analysoitiin PCR-menetelmällä yleisimpien hengitystievirusten, mukaan lukien influenssavirukset (IFV) A, B ja C, parainfluenssavirukset (PIV) 1-4, enterovirukset (EV:t), ihmisen rinovirukset (HRV:t), hengitysteiden syntsytiavirus (RSV), ihmisen metapneumovirus (HMPV), ihmisen koronavirukset (HCoV:t) OC43, 229E, NL63 ja HKU1 sekä adenovirukset (ADV:t). Viruspatogeeneja havaittiin 34,6 prosentissa potilasnäytteistä, ja 1,6 prosenttia potilaista oli positiivinen useammalle kuin yhdelle virukselle. IFV:t (19,3 %) olivat hallitsevia havaittuja aiheuttajia, ja seuraavina olivat HRV:t (6,5 %), PIV:t (4,3 %), EV:t (3,2 %) ja HCoV:t (1,1 %). ADV:tä, RSV:tä ja HMPV:tä havaittiin myös (< 1 %). Virusten havaitsemisprosentit erosivat merkittävästi alempien ja ylempien hengitysteiden infektioiden välillä otospopulaatiossa: PIV-viruksia, toiseksi yleisimmin havaittuja viruksen aiheuttajia alempien akuuttien hengitystieinfektioiden (LRTI) yhteydessä, esiintyi enemmän kuin ylempien akuuttien hengitystieinfektioiden yhteydessä, mikä osoittaa, että PIV-virusten patogeenistä roolia LRTI-infektioissa olisi tutkittava. Tämä tutkimus on tällä hetkellä laajin hengitystievirusinfektioita koskeva tutkimus Kiinassa, jossa on havaittu useita taudinaiheuttajia, ja se tarjoaa perustietoja ARTI-infektioita sairastavien aikuisten hengitystievirusinfektioiden jatkotutkimuksia varten.

**Tulos**

Ihmisen hengitystievirusten esiintyvyys akuutteja hengitystieinfektioita sairastavilla aikuisilla Pekingissä vuosina 2005-2007.

**Esimerkki 1.1107**

Q.-W. Jiang). 95 prosentin luottamusväli (CI): 0,42, 0,66), DARH (OR ¼ 0,73, 95 prosentin CI: 0,53, 1,00) ja päivittäinen keskimääräinen tuulen nopeus (DAWV; OR ¼ 0,81, 95 prosentin CI: 0,68, 0,96). Ensisijaisen tapauksen alkamisajankohdan mukauttaminen ei juurikaan muuttanut tuloksia. Lisäksi Hebein maakunnassa, joka on merkittävä tautialue Kiinassa, ainoastaan DAWV (OR ¼ 0,38, 95 % CI: 0,20, 0,72) oli merkittävä sekundaarisen hyökkäyksen määrän ennustaja, kun primääritapauksen alkamisajankohtaan tehtiin säätö. Sisä-Mongoliassa, joka on toinen merkittävä tautialue Kiinassa, DAWV (OR ¼ 0,50, 95 % CI: 0,26, 0,94) ja DHS (OR ¼ 0,27, 95 % CI: 0,09, 0,81) olivat merkittäviä sekundaarisen tautitapauksen ilmaantuvuutta ennustavia tekijöitä primaaritapauksen alkamisajankohdan mukaan korjattuna. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että SARS-taudinpurkaus liittyi merkittävästi DAWV:hen ja että DAAP, DARH ja DHS saattoivat myös vaikuttaa SARS-taudinpurkaukseen jossain määrin. Ekologisen harhan ja kontrolloimattomien sekoittavien vaikutusten vuoksi, jotka ovat saattaneet vääristää tuloksia, SARS-taudinpurkauksen ja näiden meteorologisten tekijöiden ja ilmansaasteiden välinen yhteys ansaitsee kuitenkin lisätutkimuksia.

**Tulos**

Sääolojen ja ilmansaasteiden vaikutus vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän puhkeamiseen.

**Esimerkki 1.1108**

Tavoite: Kartoittaa hedelmöityshoitopotilaiden suostumusta ASRM:n suosituksiin pandemian aikana ja niiden emotionaalista vaikutusta heihin. Suunnittelu: Verkkokysely lähetettiin nykyisille hedelmällisyyspotilaille: New York Cityn akateeminen hedelmöityshoitola COVID-19-pandemian keskipisteessä Potilas(t): Viimeisen vuoden aikana hoidetut hedelmällisyyspotilaat Toimenpide(t): Pääasialliset tulosmittarit: Potilaiden hyväksyntä ASRM:n suosituksille COVID-19-pandemian aikana ja emotionaalinen vaikutus, joka arvioitiin Likert-asteikolla. Tulos(t): Kyselyyn vastasi 518 potilasta, joten vastausprosentti oli 17 %. Viidellekymmenelle prosentille vastaajista oli peruutettu hoitojakso COVID-19-pandemian vuoksi. Vastaajista 85 prosenttia piti peruuntunutta sykliä kohtalaisen tai erittäin järkyttävänä, ja 22 prosenttia piti sitä lapsen menetystä vastaavana. Peruutetun syklin tyypin mukaan ei ollut eroa emotionaalisissa vaikutuksissa. Potilaista 55 prosenttia oli sitä mieltä, että diagnostiset toimenpiteet, kuten hysterosalpingografia, olisi peruttava, kun taas 36 prosenttia potilaista oli sitä mieltä, että kaikki hedelmöityshoitosyklit olisi peruttava. Potilaat olivat hieman todennäköisemmin samaa mieltä ASRM:n ohjeiden kanssa, jos heidän tuleva kierronsa on peruttu (p = 0,041). Kaikista vastaajista 82 prosenttia olisi halunnut, että heillä olisi ollut mahdollisuus aloittaa hoitosykli lääkärin kanssa neuvotellen.

**Tulos**

ASRM-OHJEIDEN EMOTIONAALINEN VAIKUTUS HEDELMÖITYSHOITOPOTILAISIIN COVID-19-PANDEMIAN AIKANA.

**Esimerkki 1.1109**

Virusten soluihin pääseminen on kriittinen tutkimusalue, ei ainoastaan virustrooppisuuden vuoksi vaan myös siksi, että viruksen soluihin pääseminen sanelee infektion jälkeen syntyvän immuunivasteen luonteen. Epideminen keratokonjunktiviitti (EKC), jonka aiheuttavat ihmisen adenoviruslajin D (HAdV-D) virukset, on vakava silmänpintainfektio, johon liittyy sarveiskalvon tulehdus. Klatriinivälitteisen endosytoosin on aiemmin osoitettu olevan ratkaisevassa asemassa muiden HAdV-lajien pääsyssä moniin isäntäsolutyyppeihin. HAdV-D:n endosytoosia sarveiskalvon soluihin ei kuitenkaan ole tutkittu laajasti. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että kolesterolirikkailla lipidilauttojen mikroalueilla ja kaveoliini-1:llä on olennainen rooli HAdV-D37:n pääsyssä ihmisen sarveiskalvon primäärisiin fibroblasteihin. Kolesterolin poistaminen metyyli-β-syklodekstriinillä (MβCD) vähensi merkittävästi virusinfektiota. Kun sitä täydennettiin liukoisella kolesterolilla, MβCD:n vaikutus kumoutui, mikä mahdollisti tuottavan virusinfektion. HAdV-D37-DNA tunnistettiin infektion jälkeen kaveoliini-1-rikkaista endosomaalisista fraktioista. Src-kinaasiaktiivisuus lisääntyi myös kaveoliini-1-rikkaissa endosomaalisissa fraktioissa infektion jälkeen, ja Src-fosforylaatio ja CXCL1-induktio vähenivät kaveoliini-1-/hiirten sarveiskalvoissa verrattuna villityyppisiin hiiriin. siRNA:lla tapahtuva kaveoliini-1:n knockdown sarveiskalvosoluissa vähensi kemokiinien induktiota virusinfektion yhteydessä, ja kaveoliini-1-/hiirten sarveiskalvoissa HAdV-D37:n soluontulo väheni. Kontrollina HAdV-C2, joka ei ole sarveiskalvon patogeeni, näytti käyttävän kaveolireittiä A549-soluihin pääsemiseksi, mutta se ei infektoinut sarveiskalvosoluja kokonaan, mikä osoittaa virus- ja solukohtaista tropismia. Immunoelektronimikroskopia vahvisti kaveoliini-1:n läsnäolon HAdV-D37:ää sisältävissä vesikkeleissä viruksen sisäänpääsyn varhaisimmissa vaiheissa. Nämä kokeet osoittavat ensimmäistä kertaa, että HAdV-D37 käyttää sarveiskalvon soluihin tunkeutumiseen lipidilautan välittämää kaveoliini-1:een liittyvää reittiä ja yhdistää viruksen tunkeutumisprosessit ja myöhemmän proinflammatorisen solusignaalin välittämisen.

**Tulos**

Caveolin-1:n yhteydessä tapahtuva adenoviruksen pääsy ihmisen sarveiskalvon soluihin

**Esimerkki 1.1110**

Taustaa: Ylempien hengitysteiden infektio-oireet ovat yleinen sairastuvuuden syy. Echinacea purpurea -kasvin kasvirohdosvalmisteilla on immuniteettia vahvistavia ominaisuuksia. Tavoite: Vertailla ylähengitystieoireiden esiintymistiheyttä E purpurea-kapseleita ja lumelääkettä saaneilla henkilöillä echinacean ennaltaehkäisevän tehon arvioimiseksi. Menetelmät: Satunnaistetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 90 vapaaehtoista, jotka oli rekrytoitu sairaalan henkilökunnasta, satunnaistettiin saamaan 8 viikon ajan talvikuukausien aikana 3 kapselia kahdesti päivässä joko lumelääkettä (persiljaa) tai E purpureaa. Ylempien hengitysteiden oireet raportoitiin viikoittain tänä aikana. Tulokset: Lopulliseen data-analyysiin otettiin mukaan 58 henkilöä: 28 echinacea-ryhmässä ja 30 lumelääkeryhmässä. Echinacea-ryhmään kuuluvat henkilöt ilmoittivat 9 sairauspäivää henkilöä kohti 8 viikon jakson aikana, kun taas lumelääkeryhmä ilmoitti 14 sairauspäivää (z ϭ Ϫ0,42; P ϭ .67). Lieviä haittavaikutuksia havaitsi 8 % echinacea-ryhmästä ja 7 % lumelääkeryhmästä (P ϭ .24). Päätelmät: Ennaltaehkäisevä hoito kaupallisesti saatavilla olevilla E purpurea -kapseleilla ei muuttanut merkittävästi ylähengitystieoireiden esiintymistiheyttä verrattuna lumelääkkeen käyttöön.

**Tulos**

Echinacean vaikutukset ylähengitystieoireiden esiintymistiheyteen: satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus

**Esimerkki 1.1111**

Vakavia virusinfektioita, kuten verenvuotokuumetta ja enkefaliittia, esiintyy kaikkialla maailmassa, mutta niitä esiintyy eniten kehitysalueilla, jotka ovat herkimpiä tartuntataudeille. Jotkin niistä voivat tarttua myös sukulaislajeihin, kuten gorillojen uhkaava sukupuuttoon kuoleminen Ebola-tartunnan vuoksi Länsi- ja Keski-Afrikassa osoittaa. Näihin vakaviin infektioihin ei ole saatavilla turvallisia ja tehokkaita hoitoja. Logististen vaikeuksien lisäksi, jotka liittyvät lääkkeen kehittämiseen infektioita varten, jotka ovat satunnaisia ja joita esiintyy pääasiassa kolmannessa maailmassa, on ylivoimainen este se, että lääketeollisuutta ei ole toivoa sijoitetun pääoman tuotosta, joka kannustaisi lääketeollisuutta vastaamaan näihin tyydyttämättömiin lääketieteellisiin tarpeisiin. Tämän vuoksi kansallinen allergia- ja tartuntatauti-instituutti (NIAID) on kehittänyt ja tukenut erilaisia ohjelmia ja resursseja, joiden tarkoituksena on tarjota apua ja madaltaa näihin vaikeisiin haasteisiin ryhtyvien esteet. Ensisijaiset ohjelmat, joilla on merkitystä vakavien virusinfektioiden hoitomuotojen kehittämisen kannalta, kuvataan, ja kolme tapaustutkimusta havainnollistaa, miten niitä on käytetty. Lisäksi annetaan yhteystietoja näiden resurssien käyttämiseksi. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

NIAID:n resurssit uusien hoitomuotojen kehittämiseksi vakavia virusinfektioita varten.

**Esimerkki 1.1112**

Pandemian sattuessa suuri yleisö käyttäisi suodattimia suojavälineinä. Useimmat kaupalliset suodattimet kuitenkin poistavat ilmassa olevat virukset vain fyysisesti inaktivoimatta niitä, jolloin ne voivat lisääntyä pinnalla ja naamio voi toimia fomiittina. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia dialdehyditärkkelyksellä (DAS) käsiteltyjen suodattimien inaktivointikykyä ilmassa leviäviä viruksia vastaan. Dialdehyditärkkelyksellä valmistettujen biosidisten suodattimien elinkelpoisuuden poistotehokkuutta ja suhteellista eloonjäämismahdollisuutta verrattuna käsittelemättömiin suodattimiin tutkittiin MS2-bakteriofagilla korkeassa suhteellisessa kosteudessa (80-90 %) ja huoneenlämmössä. Kokeelliset tulokset osoittivat, että käsiteltyjen ja käsittelemättömien suodattimien välillä ei ollut merkittävää eroa elävien organismien poistotehokkuudessa ja painehäviössä polypropyleenisuodattimilla varustetuissa hengityssuojaimissa. DAS-käsiteltyjen selluloosasuodattimien painehäviö pieneni merkittävästi, vaikka elävien organismien poistotehokkuudessa ei tapahtunut merkittävää muutosta; näiden kahden tekijän yhdistelmä johti suodattimen laadun paranemiseen. Kaikkien biosidilla käsiteltyjen suodattimien suhteellinen eloonjäävyys oli huomattavasti alhaisempi kuin käsittelemättömien suodattimien, ja suhteellinen eloonjäävyys väheni DAS-pitoisuuden kasvaessa. Biosidisuodatin, jota käsiteltiin 4 % DAS:lla, oli keskimäärin 30 % eloonjäävämpi kuin käsittelemättömien suodattimien perustaso. Tulokset osoittavat, että dialdehyditärkkelys voidaan sisällyttää suodattimiin ja tarjota tehokas keino inaktivoida MS2-viruksia pintakosketuksen kautta.

**Tulos**

Dialdehyditärkkelyksellä käsiteltyjen suodattimien käyttö ilmassa leviäviltä viruksilta suojaamiseksi

**Esimerkki 1.1113**

Tässä tutkimuksessa keskitytään glycyrrhizahapon (GA, Glycyrrhiza Radixista, joka on raaka kiinalainen perinteinen lääke, erotettu pääyhdiste) neuroprotektiiviseen vaikutukseen glutamaatin aiheuttamaa sytotoksisuutta vastaan erilaistuneissa PC12-soluissa (DPC12). Tulokset osoittivat, että GA-hoito paransi solujen elinkelpoisuutta ja paransi glutamaatin aiheuttamia epänormaaleja muutoksia mitokondrioissa DPC12-soluissa. GA kumosi glutamaatin tukahduttamat B-solulymfooma 2 -tasot, esti glutamaatin voimistamat Baxin ja pilkotun kaspaasi 3:n ilmentymät ja vähensi sytokromi C:n (Cyto C) vapautumista. Altistuminen glutamaatille esti voimakkaasti AKT:n (proteiinikinaasi B) ja solunulkoisen signaalin säätelemien kinaasien (ERK) fosforylaatiota; GA-esikäsittely kuitenkin lisäsi ERK:n mutta ei AKT:n aktivaatiota. PD98059:n (mitogeeni-aktivoituneen proteiinin/sisäisen signaalin säätelemän kinaasikinaasin [MEK] estäjä) mutta ei LY294002:n (fosfoinositidi-3-kinaasin [PI3K] estäjä) läsnäolo vähensi GA:n tehoa glutamaatille altistuneiden DPC12-solujen elinkelpoisuuden parantamisessa. Nämä tulokset osoittivat, että ERK:t ja mitokondrioon liittyvät reitit ovat olennaisia GA:n neuroprotektiiviselle vaikutukselle glutamaatin aiheuttamaa toksisuutta vastaan DPC12-soluissa. Tämä tutkimus tarjoaa kokeellista näyttöä, joka tukee GA:n käyttöä mahdollisena terapeuttisena aineena neurodegeneratiivisten sairauksien hoidossa.

**Tulos**

ERK:t ja mitokondrioihin liittyvät reitit ovat välttämättömiä glyserolihapon välittämälle neuroprotektiolle glutamaatin aiheuttamaa toksisuutta vastaan erilaistuneissa PC12-soluissa.

**Esimerkki 1.1114**

Uusien virustautien yleistyminen ja yhä useammin esiintyvät virusepidemiat ovat rasittaneet terapeuttisia ja ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä; viruksen geenien suuri muunneltavuus asettaa lisäponnistuksia kehitystyölle. Koska uusien lääkkeiden kehittäminen on kallista ja aikaa vievää, rokotteet ovat edelleen varteenotettava vaihtoehto, mutta myös niissä perinteisiin eläviin, heikennettyihin tai inaktivoituihin rokotteisiin liittyy muun muassa allergisoivien reaktioiden vaara. Peptidirokotteita on viime vuosina alettu pitää sopivampina vaihtoehtoina, sillä ne ovat taloudellisesti edullisia, niiden kehittämiseen kuluu vähemmän aikaa ja ne lupaavat moniarvoisia annoksia. Bioinformatiikan, proteomiikan, immunogenomiikan, rakennebiologian ja muiden tieteenalojen kehittyminen on vauhdittanut rokotetutkimuksen (vaccinomics) kasvua, jossa tietokoneavusteisten lähestymistapojen avulla voidaan tunnistaa sopivia peptidikohteita rokotteiden mahdollista kehittämistä varten. Tässä minikatsauksessa luodaan lyhyt katsaus eräisiin tietokoneavusteisen rokotekehityksen viimeaikaisiin suuntauksiin ja painotetaan rokotekehitykseen soveltuvien peptidikandidaattien ensisijaisia valintamenettelyjä.

**Tulos**

Lyhyt katsaus tietokoneavusteisiin lähestymistapoihin peptidirokotteiden rationaalisessa suunnittelussa (englanniksi)

**Esimerkki 1.1115**

Taustaa: Kliinisen tilan heikkenemisen merkkien ja oireiden varhainen tunnistaminen voisi vähentää sydän- ja keuhkopysähdyksen esiintyvyyttä. Tässä tutkimuksessa selvitetään sydän- ja keuhkopysähdysten määrää laitoksissa, joissa on ja joissa ei ole nopean toiminnan järjestelmiä, sekä sydän- ja keuhkopysähdysten nykyistä määrää korkea-asteen sairaaloissa. Menetelmät: Tämä oli retrospektiivinen tutkimus, joka perustui 14 tertiäärisairaalan tietoihin. Kustakin sairaalasta saatiin sydän- ja keuhkoelvytystaajuusraportit, jotka sisälsivät aikuispotilaiden sydän- ja keuhkopysähdystapahtumien lukumäärän yleisellä osastolla, aikuisten vuotuiset sisäänpääsytilastot ja RRS-järjestelmän rakenteen, jos sellainen oli olemassa. Tulokset: Sairaaloissa, joissa oli RRS-järjestelmiä, elvytystiheys laski tilastollisesti merkitsevästi vuosien 2013 ja 2015 välillä (odds ratio [OR], 0,731; 95 prosentin luottamusväli [CI], 0,577-0,927; P = 0,009). Vuosien 2013 ja 2015 elvytysmäärät eivät kuitenkaan muuttuneet sairaaloissa, joissa ei ollut RRS-järjestelmää (OR, 0,988; 95 % CI, 0,868-1,124; P = 0,854). Kansallisissa yliopistosairaaloissa oli vähemmän sydän- ja keuhkopysähdyksiä kuin yksityisissä yliopistosairaaloissa vuonna 2015 (1,92 vs. 2,40; OR, 0,800; 95 % CI, 0,702-0,912; P = 0,001). Suuren volyymin sairaaloissa sydän- ja keuhkopysähdysluvut olivat pienemmät kuin keskisuurissa sairaaloissa vuonna 2013 (1,76 vs. 2,63; OR, 0,667; 95 % CI, 0,577-0,772; P < 0,001) ja vuonna 2015 (1,55 vs. 3,20; OR, 0,485; 95 % CI, 0,428-0,550; P < 0,001). Päätelmät: RRS:t voivat olla toteuttamiskelpoinen vaihtoehto elvytystiheyden vähentämiseksi. Sydän- ja keuhkopysähdysten määrän eroavaisuudet viittaavat siihen, että jatkotutkimuksiin olisi sisällytettävä valtakunnallinen tutkimus, jolla selvitetään sairaalassa tapahtuvaan sydän- ja keuhkopysähdykseen liittyviä tekijöitä ja sairaaloiden ominaisuuksiin perustuvia eroja tuloksissa.

**Tulos**

Nopean toiminnan järjestelmät vähentävät sairaalassa tapahtuvaa sydän- ja keuhkopysähdystä: Pilottitutkimus ja motivaatio valtakunnalliseen tutkimukseen.

**Esimerkki 1.1116**

Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) lieventämistä arvioitiin käyttämällä kahta rehun lisäainetta (0,5 % bentsoehappotuotetta [BA] ja 0,02 % eteeristä öljyä [EO] (DSM Nutritional Products Inc., DSM), Parsippany, NJ) ja molempien tuotteiden yhdistelmää (0,5 % BA ja 0,02 % EO) ruiskukuivatussa sikaplasmassa (SDPP) ja sian tiineysruokavaliossa (FEED) määritettynä reaaliaikaisella kvantitatiivisella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (qRT-PCR) ja biotestillä. Viruksen RNA:n kvantifiointi tehtiin 7 näytteenottopäivänä laboratoriossa tapahtuneen inokulaation jälkeen (d 0, 1, 3, 7, 14, 21 ja 42), ja infektiivisyys arvioitiin 10 d:n ikäisillä sioilla tehdyllä biotestillä. Käsittely × rehumatriisi × päivä -vuorovaikutus (P = 0,094), jossa syklin kynnysarvo (Ct) kasvoi ajan myötä FEED-rehussa, kun sitä käsiteltiin molemmilla rehun lisäaineilla, kun taas SDPP-rehussa, jota käsiteltiin molemmilla rehun lisäaineilla, ei havaittu kasvua ajan myötä. Rehumatriisi × päivä -vuorovaikutus (P < 0,001) osoitti, että Ct-arvo kasvoi ajan myötä FEED-rehussa, kun taas SDPP:ssä havaittiin hyvin vähän kasvua ajan myötä. Käsittely × rehumatriisi -vaikutus (P = 0,085) oli havaittavissa, kun EO:n ja BA:n yhdistelmällä käsitellyn rehun PEDV Ct-arvo oli suurempi (P < 0,05) kuin muiden rehukäsittelyjen, ja kaikkien SDPP-käsittelyjen PEDV Ct-arvot olivat alhaisemmat verrattuna rehukäsittelyihin (P < 0,05). Kaiken kaikkiaan molempien rehun lisäaineiden yhdistelmä vähensi tehokkaimmin qRT-PCR:llä havaitun perintöaineksen määrää (P < 0,001) verrattuna jompaankumpaan lisäaineeseen yksinään tai ilman rehun lisäainetta. Viruksen irtoamista havaittiin d 7 inokulaation jälkeisessä SDPP-käsittelyssä, jota käsiteltiin molemmilla rehun lisäaineilla, sekä d 0 käsittelemättömässä FEED-rehussa ja d 0 FEED-rehussa, jota käsiteltiin molemmilla rehun lisäaineilla. Missään muussa käsittelyssä ei ollut havaittavissa RNA:n irtoamista, ja sitä ei havaittu ulostepyyhkäisynäytteissä tai suolen sisällössä. Yhteenvetona voidaan todeta, että EO:n ja BA:n yhdistelmä tehosti PEDV:n RNA:n hajoamista rehussa, mutta sillä oli vain vähän vaikutusta RNA:n hajoamiseen SDPP:ssä. Sekä käsittelemätön rehu että EO:n ja BA:n yhdistelmällä käsitelty rehu aiheuttivat tartunnan d 0:ssa laboratorioinokulaation jälkeen; kumpikaan näytesarja ei kuitenkaan ollut tartuttava d 1:ssä inokulaation jälkeen. Lisäksi SDPP:ssä oli enemmän määrällisesti määritettävissä olevaa RNA:ta pidempään kuin FEED:ssä, ja nämä virushiukkaset pysyivät elinkelpoisina pidempään, mikä osoittaa, että eri rehumatriisien välillä on eroja viruksen pysyvyydessä.

**Tulos**

Kaupallisten rehun lisäaineiden vaikutuksen määrittäminen mahdollisina sian epidemian ripuliviruksen torjuntastrategioina polymeraasiketjureaktioanalyysin ja biotestin avulla 1

**Esimerkki 1.1117**

Taustaa: Nykyiset ylähengitystieinfektioiden ehkäisyvaihtoehdot eivät ole optimaalisia. Suoritimme satunnaistetun, kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun kliinisen pilottitutkimuksen arvioidaksemme ARMS-I™-valmisteen (jota nykyisin markkinoidaan nimellä Halo™) turvallisuutta ja tehoa URI-taudin ehkäisyssä. Menetelmät: ARMS-I on patentoitu uusi influenssan ehkäisyyn ja hoitoon tarkoitettu valmiste, joka koostuu laajakirjoisesta mikrobilääkkeestä (setyylipyridiniumkloridi, CPC) ja komponenteista (glyseriini ja ksantaanikumi), jotka muodostavat esteen isännän limakalvolle ja estävät siten viruksen kosketuksen ja tunkeutumisen. Terveet aikuiset (18-45-vuotiaat) satunnaistettiin ARMS-I- tai lumelääkeryhmään (50 koehenkilöä kumpikin). Lääke ruiskutettiin suun kautta (3 × päivässä) 75 päivän ajan. Ensisijaisina tavoitteina oli selvittää, vähenikö ARMS-I-valmisteella virtsankarkailun esiintymistiheys, vakavuus tai kesto. Toissijaisina tavoitteina oli arvioida turvallisuutta, siedettävyyttä, viruksen havaitsemisastetta, hyväksyttävyyttä ja sitoutumista, vaikutusta URI:n aiheuttamiin poissaoloihin ja lääkärikäynteihin sekä aikaisemman influenssarokotuksen vaikutusta tutkimustuloksiin. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneista 94 henkilöstä (lumelääke: n = 44, ARMS-I: n = 50) kuudella todettiin vahvistettu virtsatietulehdus (lumelääke: 4, ARMS-I: 2), mikä merkitsee 55 prosentin suhteellista vähenemistä, vaikkakaan tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää). Influenssaa, koronavirusta tai rinovirusta todettiin kolmella osallistujalla, kaikki lumelääkeryhmässä. Lisäksi hoidon jälkeisten poistumiskäyntien määrä väheni 55 % ARMS-I-ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (N = 4 ja 2). Kuumetta raportoitiin vain lumelääkeryhmässä. ARMS-I vähensi merkitsevästi yskän ja kurkkukivun esiintymistiheyttä ja vaikeusastetta sekä yskän kestoa (P ≤ .019 kaikissa vertailuissa). ARMS-I oli turvallinen ja hyvin siedetty, sen hyväksyttävyys oli hyvä ja lääkkeen käyttö oli hyvin sitoutunutta. Lääkärikäyntejä tehtiin vain lumelääkeryhmässä, ja poissaolot eivät eronneet näiden kahden ryhmän välillä. Aiemmalla influenssarokotuksella ei ollut vaikutusta tutkimustuloksiin. Päätelmät: Tämä satunnaistettu kliininen proof-of-concept -tutkimus osoitti, että ARMS-I-valmiste oli omiaan antamaan suojaa URI-taudeilta tutkimukseen osallistuneille ja vähensi samalla yskän ja kurkkukivun vakavuutta ja kestoa. Kliininen tutkimus, jossa on mukana suurempi määrä tutkittavia, on perusteltu. Tutkimuksen rekisteröinti: ClinicalTrials.gov NCT02644135 (takautuvasti rekisteröity).

**Tulos**

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu kliininen tutkimus, jossa arvioidaan uuden kaksivaikutteisen suun kautta otettavan ajankohtaisen valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta ylähengitystieinfektioiden hoidossa.

**Esimerkki 1.1118**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että komplementilla on kriittinen rooli WNV-infektion hallinnassa komplementti (C) 3 -/- ja komplementtireseptori 1/2 -/-hiirillä. Tässä tutkimuksessa selvitetään yksittäisten komplementin aktivaatioreittien osuus WNV-taudilta suojautumisessa. Geneettiset puutteet C1q:ssä, C4:ssä, tekijä B:ssä tai tekijä D:ssä lisäsivät hiirten kuolleisuutta, mikä viittaa siihen, että kaikki aktivaatioreitit toimivat yhdessä rajoittaakseen WNV:n leviämistä. Ilman vaihtoehtoisen komplementtiväylän aktivaatiota WNV levisi keskushermostoon aikaisemmin, ja siihen liittyi heikentynyt CD8+ T-soluvaste, mutta kuitenkin lähes normaali WNV-vasta-aineprofiili. Tuloksemme viittaavat siihen, että yksittäiset komplementtiaktivaatioreitit kontrolloivat WNV-infektiota käynnistämällä adaptiivisen immuunivasteen erilaisten mekanismien avulla.

**Tulos**

The Journal of Experimental Medicine Suojaavat immuunivasteet Länsi-Niilin virusta vastaan käynnistyvät erilaisten komplementin aktivoitumisreittien avulla.

**Esimerkki 1.1119**

Flaviviridae-heimoon kuuluva virus, jonka tiedetään kiertäneen vuosikymmeniä ja aiheuttavan lieviä kuumeisia sairauksia. viimeaikaiset ZIKV-taudinpurkaukset amerikassa ja karibian alueella, joihin liittyy synnynnäisiä epämuodostumia ja Guillain-Barrén oireyhtymä aikuisilla, ovat saaneet kansanterveysviranomaiset hälytystilaan ja korostavat ZIKV:n merkittävää vaikutusta ihmisten terveyteen. Uudet teknologiat ZIKV:n biologian tutkimiseksi ja tehokkaampien ennaltaehkäisyvaihtoehtojen kehittämiseksi ovat erittäin toivottuja. tässä tutkimuksessa osoitamme, että tarttuvan ZiKV cDnA-kloonin suora toimittaminen hiirille mahdollistaa rekombinantti (r)ZiKV:n pelastamisen in vivo. Bakteerin keinotekoinen kromosomi, joka sisälsi ZIKV-kannan Paraiba/2015 sekvenssin sytomegaloviruksen promoottorin valvonnassa, kompleksoitiin kaupallisen transfektioreagenssin kanssa ja annosteltiin eri reittejä käyttäen tyypin I interferonireseptoripuutteisille A129-hiirille. Hiirillä havaittiin ZIKV-viremiaan liittyviä kliinisiä oireita ja kuolemia. näistä hiiristä talteenotettu rZiKV säilyi täysin virulenttisena toisessa läpiviennissä hiirissä. mielenkiintoista oli, että tarttuvaa rZiKV:tä saatiin talteen myös vatsansisäisen rZiKV cDnA:n inokulaation jälkeen ilman transfektioreagenssia. laajentaen näitä tutkimuksia osoitamme, että heikennettyä rZiKV:tä koodaavan cDnA-kloonin yksittäinen vatsakalvon sisäinen inokulaatio oli turvallinen, erittäin immunogeeninen ja tarjosi täyden suojan tappavaa ZiKV-haastetta vastaan. tämä uusi käänteisen genetiikan in vivo -menetelmä on potentiaalisesti sopiva toimitusalusta villiintyneiden ja elävien heikennettyjen ZiKV:iden tutkimiseen ilman in vitro -järjestelmille tyypillisiä sekoittavia tekijöitä. Lisäksi tuloksemme avaavat mahdollisuuden käyttää vastaavia in vivo -käänteisgeneettisiä lähestymistapoja muiden virusten tuottamiseen ja muuttavat näin ollen tapaa, jolla käänteisgeneettisiä menetelmiä käytetään tulevaisuudessa. Flaviviridae-heimoon kuuluvasta zikaviruksesta (ZIKV) tuli maailmanlaajuinen julkinen huolenaihe, koska zikavirusepidemia korreloi sikiön kehityshäiriöiden kanssa, mukaan lukien paljon julkisuutta saaneet mikrokefalian tapaukset 1 . Viruksen genomi koostuu positiivisessa mielessä toimivasta, yksijuosteisesta RNA-molekyylistä (~10,8 kb), joka sisältää yhden avoimen lukukehyksen, jota reunustavat 5′- ja 3′-kääntämättömät alueet 2-4 . Viruksen RNA käännetään yhdeksi polyproteiiniksi, jota virus- ja soluproteaasit prosessoivat yhdessä ja posttranslationaalisesti kolmeksi tärkeimmäksi rakenteelliseksi proteiiniksi (kapsidiksi, premembraaniksi ja kuoreksi), jotka osallistuvat viruksen sisäänpääsyyn, 5 , ja seitsemään ei-rakenteelliseen (NS) proteiiniin (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B ja NS5), jotka osallistuvat viruksen RNA:n replikaatioon ja transkriptioon, kokoonpanoon ja isännän antiviraalisten vasteiden kiertämiseen [6] [7] [8] [9] . Vaikka suurin osa ZIKV-infektioista on oireettomia tai niihin liittyy lievä kuumeinen sairaus, raskauden aikaiseen infektioon on liittynyt keskenmenoja ja vakavia synnynnäisiä epämuodostumia, mukaan lukien sikiövaurioita.

**Tulos**

Rekombinantti Zika-viruksen pelastaminen in vivo tarttuvasta cDnA-kloonista ja sen vaikutukset rokotteen kehittämiseen.

**Esimerkki 1.1120**

Työpajan tavoitteena oli keskustella uusimmista suuntauksista, jotka liittyvät korkean läpimenon sekvensoinnin, bioinformatiikan ja muiden tekniikoiden käyttöön immuunijärjestelmän ja patogeenien repertuaarien ja niiden vuorovaikutuksen analysoimiseksi isännän sisällä, ja koota yhteen alan keskeiset kansainväliset toimijat sekä Singaporessa asuvat tutkijat ja kliinikkotieteilijät. Keskityttiin erityisesti näiden teknologioiden soveltamiseen potilaiden diagnoosin, ennusteen ja hoidon parantamiseksi sekä muiden laajojen kansanterveydellisten tulosten saavuttamiseksi. Tutkijoiden ja kliinikkojen esitykset osoittivat, että syväsekvensointiteknologia tarjoaa mahdollisuuksia kartoittaa adaptiivisen immuniteetin ja patogeenien yhteisevoluutiota. Kliinisten sovellusten kannalta on vielä joitakin keskeisiä haasteita, kuten patogeenien tunnistamiseen ja luonnehdintaan käytettävän syväsekvensoinnin pitkä läpimenoaika ja suhteellisen korkeat kustannukset sekä immuunirepertuaarin analyysin kansainvälisen standardoinnin puute.

**Tulos**

Deep Sequencing in Infectious Diseases: Immune and Pathogen Repertoires for the improvement of patient outcomes Avajaisseminaari "Deep Sequencing in Infectious Diseases: Immune and Pathogen Repertoires for Improvement of Patient Outcomes" pidettiin Singaporessa.

**Esimerkki 1.1121**

Intravaskulaarinen tromboosi ja ekstravaskulaarinen lipidien kertyminen ovat kaksi keskeistä patogeenistä tapahtumaa, joiden katsotaan keskeyttävän luunsisäisen verenkierron steroidien aiheuttaman osteonekroosin (ON) kehittymisen aikana. Kliinisesti käytettyjä aineita, jotka voisivat samanaikaisesti vaikuttaa näihin kahteen keskeiseen patogeeniseen tapahtumaan, ei kuitenkaan ole. Tässä kokeellisessa tutkimuksessa osoitettiin, että Epimedium-yrtistä (EF, joka koostuu seitsemästä flavonoidiyhdisteestä, joilla on yhteinen varsiydin) saadut konstitutionaaliset flavonoidiglykosidit vaikuttivat annosriippuvaisesti sekä tromboosin että lipidin muodostumisen estämiseen ja vastaavasti steroidien aiheuttaman ON:n ilmaantuvuuden vähentämiseen kaneilla, mikä ei tapahtunut suoran vaikutuksen kautta, vaan pikemminkin niiden yhteisen aineenvaihduntatuotteen kautta, joka kohdistui näihin kahteen patogeeniseen reittiin osallistuviin potentiaalisiin solukohteisiin. Taustalla oleva mekanismi voitaisiin selittää endoteelin vaurioitumisen ja liiallisen adipogeneesin torjunnalla. Nämä havainnot rohkaisevat suunnittelemaan kliinisiä tutkimuksia, joissa selvitetään EF:n potentiaalia steroidien aiheuttaman ON:n ehkäisyssä.

**Tulos**

Epimediumista peräisin olevat perustuslailliset flavonoidit vähentävät annosriippumattomasti steroidien aiheuttaman osteonekroosin esiintyvyyttä ei suoran vaikutuksen kautta itse potentiaalisiin solukohteisiin.

**Esimerkki 1.1122**

Tarkoitus Antigeenit konjugoitiin N-trimetyyliaminoetyylimetakrylaattititosanin (TMC) nanohiukkasten pinnalle systeemisten ja limakalvojen immuunivasteiden aikaansaamiseksi nenän kautta tapahtuvan immunisoinnin jälkeen. Menetelmät TMC syntetisoitiin vapaalla radikaalipolymerisaatiolla ja tyhjät nanohiukkaset valmistettiin TMC:n ja natriumtripolyfosfaatin ionisella ristisilloittamisella. Malliantigeeni (ovalbumiini) konjugoitiin tyhjien nanohiukkasten (OVA-NP) pinnalle tioesterisidoksen muodostamisen avulla. OVA-NP:n solukäyttöä tutkittiin Raw 264.7 -makrofageissa, ja antigeenien biodistribuutiota tutkittiin radiojodileimausmenetelmällä. Immunologisia vaikutuksia arvioitiin antamalla OVA-NP:tä nenän kautta Balb/C-hiirille. OVA-NP:n kuljetusmekanismia ja nasaalista toksisuutta tutkittiin rotilla. OVA-NP:n solukäyttöönotto oli 30 minuutin kuluttua huomattavasti suurempi kuin ovalbumiiniin kapseloitujen nanohiukkasten (NPe). Nenään annosteltu OVA-NP osoitti suurempaa antigeenien kulkeutumista kohdunkaulan imusolmukkeisiin ja suurempaa kohdentumistehokkuutta kuin kaikki muut ryhmät. NPe:hen verrattuna OVA-NP aiheutti Balb/C-hiirillä paljon korkeamman systeemisen ja limakalvojen immuunivasteen kolmen nenän kautta tehdyn immunisoinnin jälkeen. Nenänieluun liittyvän imukudoksen (NALT) ex vivo -viljely vahvisti sen osallistumisen nenän kautta tapahtuvaan immunisaatioon. Kuljetusmekanismitutkimus osoitti, että OVA-NP voi kulkeutua nenän epiteelin läpi rauhasten kautta ja se voi imeytyä NALT:hen M-solujen kautta. OVA-NP ei aiheuttanut selvää toksisuutta nenän limakalvoille eikä hemolyysiä eläimissä. Tämä tutkimus osoitti, että TMC-nanohiukkasten konjugointi antigeenien kanssa on tehokas strategia nenän kautta tapahtuvaan rokottamiseen.

**Tulos**

Antigeeniin liitetyt N-trimetyyliaminoetyylimetakrylaatti-kitosaani-nanohiukkaset aiheuttavat voimakkaan immuunivasteen nenän kautta annostelun jälkeen.

**Esimerkki 1.1123**

Elintarviketeknologia on kasvava soveltavan tieteen ala, joka tunkeutuu monille elintarviketeollisuuden aloille ja edistää taloudellista edistystä; alan eettisiä näkökohtia on kuitenkin tutkittu vain vähän. Tässä artikkelissa pyritään täyttämään tämä tietovaje käsittelemällä uudelleen Kiinassa vuonna 2008 sattunutta pilaantuneen maidon tapausta ja keskustelemalla sen jälkeen yksityiskohtaisesti elintarviketeknologian etiikan soveltamisesta teollisessa ympäristössä. Kiinan elintarviketeollisuudesta saadun kokemuksen avulla toivotaan, että elintarviketeknologian eettiset kysymykset herättävät maailmanlaajuisesti enemmän huolta ja luovat siten inhimillisemmän elintarviketuotantoteollisuuden.

**Tulos**

Kiinan melamiinisaastumistapauksen uudelleentarkastelu: vaikutukset elintarviketeknologian etiikkaan

**Esimerkki 1.1124**

Alveolaariset tyypin II (ATII) solut ovat tärkeitä kausi- ja pandemiainfluenssan kohteita. Tutkiaksemme influenssan aiheuttamaa synnynnäistä immuunivastetta näissä soluissa mittasimme influenssa A -viruksella infektoitujen, pitkälle erilaistuneiden ATII-solujen globaalia geeniekspressioprofiilia 4 tunnin ja 24 tunnin kuluttua inokulaatiosta. Influenssatartunta stimuloi merkittävää kasvua monien isännän puolustukseen liittyvien geenien mRNA-pitoisuuksissa, mukaan lukien kuvio-/patogeenitunnistusreseptorit, IFN ja IFN:n indusoimat geenit, kemokiinit ja sytokiinisignaalin suppressorit. Varmistimme nämä muutokset kvantitatiivisella reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Proteiinitasolla havaitsimme ELISA-testin mukaan voimakkaan viruksen aiheuttaman kolmen glutamiinihappo-leusiiniarginiini (ELR)-negatiivisen kemokiinin CXCL9, CXCL10 ja CXCL11 erityksen. Viruksen ultravioletti-inaktivointi poisti kemokiini- ja sytokiinivasteen. Virusinfektio ei näyttänyt muuttavan ATII-solujen erilaistumista solujen mRNA:n ja surfaktanttivalkuaispitoisuuksien perusteella mitattuna. Virusinfektio vähensi kuitenkin merkittävästi surfaktanttiproteiinien (SP)-A ja SP-D eritystä. Lisäksi influenssa A -virus käynnisti ajasta riippuvan fosfatidylinositoli-3-kinaasi-signalisaation aktivoitumisen ATII-soluissa. Tämän reitin estäminen vähensi merkittävästi infektioviruksen vapautumista ja kemokiinivastetta, mutta ei muuttanut viruksen aiheuttamaa solukuolemaa. Tämä tutkimus tarjoaa tietoa influenssan aiheuttamasta synnynnäisestä immuniteetista erilaistuneissa ihmisen ATII-soluissa ja osoittaa, että alveoliepiteeli on kriittinen osa alkuperäistä synnynnäistä immuunivastetta influenssaa vastaan.

**Tulos**

Sisäsyntyinen immuunivaste influenssa A -virukselle ihmisen erilaistuneissa alveolaarisissa II-tyypin soluissa.

**Esimerkki 1.1125**

Al 2 O 3:n bakterisidinen vaikutus osoitti vahvempaa bakterisidistä vaikutusta kuin Al 2 O 3:n. Al 2 O 3:n bakterisidinen vaikutus oli voimakkaampi kuin Al 2 O 3:n. E. coli -bakteerin pesäkkeenmuodostuskyky hävisi kokonaan 0,5 minuutissa sekä Ag/Al 2 O 3:lla että AgCl/Al 2 O 3:lla huoneenlämmössä ilmassa. Bakteerien konfiguraatiota katalyytin pinnalla havainnoitiin pyyhkäisyelektronimikroskopialla (SEM). Reaktiivisilla happilajeilla (ROS) on tärkeä rooli katalyyttien pinnalla olevan bakteereja tappavan aktiivisuuden ilmentymisessä O 2 /N 2 -puhalluksella ja ROS:n puhdistusaineella tehdyllä määrityksellä. Lisäksi CO 2 :n muodostuminen hapettumistuotteena voitiin havaita diffuusiheijastuksen infrapuna-Fourier-muunnosspektroskopialla (DRIFTS) ja päätellä kokonaishiilianalyysillä. Nämä tulokset tukevat vahvasti sitä, että Ag/Al 2 O 3:n ja AgCl/Al 2 O 3:n pinnalla tapahtuva bakteereja tappava prosessi johtui katalyyttisestä hapettumisesta.

**Tulos**

Escherichia coli K 12:n katalyyttistä sterilointia Ag/Al 2 O 3 -pinnalla tutkittiin Escherichia coli K 12:n puhdasviljelmällä.

**Esimerkki 1.1126**

Olemme aiemmin raportoineet, että apatogeeninen Tulan hantavirus indusoi apoptoosia Vero E6 -epiteelisoluissa. Arvioidaksemme indusoidun apoptoosin taustalla olevia molekulaarisia mekanismeja tutkimme hantavirusinfektion vaikutuksia solujen eloonjäämistä edistäviin solujen signaalireitteihin. Havaitsimme aiemmin myös, että Tula-viruksen aiheuttamaa solukuolemaprosessia lisää ulkoinen TNF-α. Koska TNF-α on osallisena hantaviruksen aiheuttaman hemorragisen kuumeen, johon liittyy munuaisoireyhtymä (HFRS), patogeneesissä, tutkimme sen vaikutuksia HFRS:n aiheuttamiin hantavirusinfektoituneisiin soluihin. Tutkimme sekä apatogeenisten (Tula ja Topografov) että patogeenisten (Puumala ja Soul) hantavirusten kykyä säädellä solujen signaalireittejä ja havaitsimme suoraa viruksen välittämää ulkoisen signaalin säätelemien kinaasien 1 ja 2 (ERK1/2) eloonjäämisreitin aktiivisuuden alenevaa säätelyä, jota TNF-α lisäsi dramaattisesti. ERK1/2:n eston kertaistuminen korreloi viruksen replikaatiotehokkuuden kanssa, joka vaihteli huomattavasti tutkittujen hantavirusten välillä. Osoitamme, että HFRS-potilailla lisääntyneen sytokiinin TNF-α läsnä ollessa hantavirukset pystyvät inaktivoimaan solujen selviytymistä edistäviä proteiineja (ERK1/2). Nämä tulokset viittaavat siihen, että hantavirusten infektoimien epiteelisolujen estefunktiot saattavat heikentyä sairailla henkilöillä, ja ne voisivat ainakin osittain selittää munuaisten toimintahäiriön ja siitä johtuvan proteinurian mekanismeja, joita HFRS-potilailla on havaittu.

**Tulos**

Virology Journal Hantavirukset ja TNF-alfa vaikuttavat synergistisesti ERK1/2:n inaktivoitumiseen Vero E6 -soluissa.

**Esimerkki 1.1127**

Keuhkoinfektio on yleinen komplikaatio keuhkonsiirron jälkeen, ja sen varhainen toteaminen on ratkaisevan tärkeää lopputuloksen kannalta. Tautia voi kuitenkin olla kliinisesti vaikea diagnosoida ja erottaa hylkimisestä. Tämän prospektiivisen tutkimuksen tavoitteena oli arvioida hepariiniin sitoutuvaa proteiinia (HBP), lysotsyymiä ja interleukiini (IL)-1β:n, IL-6:n, IL-8:n, IL-10:n ja tuumorinekroositekijän (TNF) pitoisuuksia bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä (BALF) keuhkoinfektion mahdollisina biomarkkereina keuhkonsiirtopotilailla. Sata kolmetoista BALF-näytettä 29:ltä keuhkonsiirron saaneelta potilaalta kerättiin rutiininomaisissa suunnitelluissa keuhkoputkien tähystyksissä 3 ja 6 kuukauden kuluttua tai kliinisen indikaation perusteella. Näytteet luokiteltiin näytteenottohetkellä infektion puuttumiseen, mahdolliseen, todennäköiseen tai varmaan infektioon. Hyljintä määriteltiin biopsiatulosten perusteella. BALF:stä analysoitiin HBP, lysotsyymi ja sytokiinit, ja ne korreloivat infektion ja hyljinnän todennäköisyyteen. Kaikki biomarkkerit lisääntyivät merkittävästi BALF:ssä infektion aikana, kun taas hyljintäpotilailla oli matalat tasot, jotka olivat verrattavissa näytteisiin, joissa ei ollut infektiota. HBP, IL-1β ja IL-8 olivat parhaita diagnostisia merkkiaineita infektiota varten, ja niiden vastaanotto-operaatiokäyrän alapuoliset pinta-alat olivat 0,88, 0,91 ja 0,90. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että HBP, IL-1β ja IL-8 voivat olla hyödyllisiä keuhkoinfektion diagnostisia merkkiaineita keuhkosiirrännäispotilailla. K E Y W O R D S perus (laboratorio)tutkimus/tiede, bronkoalveolaarinen huuhtelu (BAL), kliininen tutkimus/käytäntö, sytokiinit/sytokiinireseptorit, infektiosairaudet, keuhkosairaudet: infektiosairaudet, keuhkonsiirto/pulmnologia, hyljintä, hyljintä, kliininen tutkimus/käytäntö

**Tulos**

Hepariinia sitova proteiini, lysotsyymi ja tulehdussytokiinit bronkoalveolaarisessa huuhtelunesteessä keuhkoinfektion diagnostisina välineinä keuhkosiirrännäispotilailla.

**Esimerkki 1.1128**

Theilerin hiiren enkefalomyeliittivirus (TMEV) ja rotan teilovirus (RTV), jotka kuuluvat Cardiovirus-sukuun, ovat laajalle levinneitä laboratoriohiirissä ja -rotissa, ja ne ovat potentiaalisia biologisten materiaalien kontaminaatioita. Kardiovirusinfektio voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita biolääketieteellisessä tutkimuksessa. Cardiovirusinfektion rutiiniseulonnan tehostamiseksi kehitettiin reaaliaikainen käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) TMEV:n ja RTV:n samanaikaista havaitsemista ja erottelua varten. Duplex-testi oli spesifinen TMEV:n ja RTV:n referenssikannoille, eikä ristireaktioita havaittu seitsemän muun jyrsijäviruksen kanssa. Sekä TMEV:n että RTV:n havaitsemisrajat olivat 4 × 10 1 RNA-kopiota/reaktio. Uusittavuus arvioitiin käyttämällä standardilaimennoksia, ja variaatiokertoimet olivat <3,1 %. 439 kliinistä näytettä arvioitiin sekä dupleksisella reaaliaikaisella RT-PCR:llä että perinteisellä RT-PCR:llä. 439 kliinisestä näytteestä 95 näytettä oli positiivisia TMEV:n suhteen ja 72 näytettä positiivisia RTV:n suhteen duplex-reaaliaikaisella RT-PCR-menetelmällä, kun taas tavanomaista RT-PCR-menetelmää käytettäessä vain 77 näytettä oli positiivisia TMEV:n suhteen ja 66 näytettä positiivisia RTV:n suhteen. Sekainfektioita todettiin 20 näytteessä, kun ne analysoitiin tavanomaisella RT-PCR:llä, kun taas 30 näytteessä todettiin sekainfektio, kun käytettiin duplex-reaaliaikaista RT-PCR:ää. Tämä duplex-määritys tarjoaa hyödyllisen välineen näiden kahden viruksen rutiininomaiseen terveysseurantaan ja kontaminoituneen biologisen materiaalin seulontaan.

**Tulos**

Duplex-reaaliaikaisen RT-PCR:n kehittäminen Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen ja rotan teiloviruksen samanaikaista havaitsemista ja erottelua varten.

**Esimerkki 1.1129**

Ihmisen metapneumovirus (human metapneumovirus, hMPV) on hiljattain kuvattu Paramyxoviridae-heimon jäsen, joka kuuluu Metapneumovirus-sukuun. Sen jälkeen, kun hMPV:tä alun perin kuvailtiin vuonna 2001, sitä on raportoitu useimmista osista maailmaa, ja sitä on eristetty kaikkien ikäryhmien henkilöiden hengitysteistä. Vaikka prospektiivisia ja tapaus-verrokkitutkimuksia on tehty vain vähän, hMPV:hen liittyvien epidemiologisten ja kliinisten oireiden on todettu muistuttavan ihmisen hengitystie-synkyyti-virusta, ja vakavimmat hengitystieinfektiot esiintyvät pikkulapsilla, iäkkäillä henkilöillä ja heikentyneen immuniteetin omaavilla isännillä. Lisätutkimuksia tarvitaan tämän virusinfektion patogeneesin ja isännän spesifisen immuunivasteen määrittelemiseksi. Akuutit hengitystieinfektiot ovat maailmanlaajuisesti merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy. Erilaiset virukset, kuten influenssavirukset, ihmisen hengitystieoireyhtymävirus (hRSV), parainfluenssavirukset, adenovirukset, rinovirukset ja koronavirukset, on yhdistetty kliinisiin oireyhtymiin, jotka vaihtelevat lievistä sairauksista, kuten flunssasta, vakavampiin tuhoisiin tiloihin, kuten keuhkokuumeeseen. Kuitenkin ∼50 % aikuisten yhteisöpneumoniatapauksista ja 15-35 % lapsipotilaiden keuhkoputkentulehdus- ja keuhkokuumetapauksista on edelleen ilman tunnettua etiologiaa [1-3]. Riittämättömien diagnostisten menetelmien ohella tämä havainto viittaa myös siihen, että muita hengitystieinfektioiden aiheuttajia voi olla olemassa, mutta ne on vielä tunnistamatta. Uusi hengitystievirus, ihmisen metapneumovirus (hMPV), eristettiin ensimmäisen kerran vuonna 2001 Alankomaissa pieniltä lapsilta saaduista nenänielun aspiraateista [4] . Morfologisten, biokemiallisten ja geneettisten ominaisuuksien perusteella hMPV luokiteltiin alustavasti lintujen metapneumovirukseen (APV), joka on kalkkunoiden ja muiden lintujen ylähengitystiesairauden aiheuttaja [5], metapneumovirus-sukuun. Jälkimmäinen, yhdessä Pneumovirus-suvun kanssa (jossa hRSV on tyyppilaji), lisätään todisteeksi. Ihmisen metapneumovirus eristettiin hiljattain aiemmin virusnegatiivisista nenänhuuhtelunäytteistä, jotka otettiin 49:stä (20 %) 248:sta Vanderbilt Clinicissä (Nashville, TN) alempien hengitysteiden sairauksien vuoksi konsultaatiota saaneesta pienestä lapsesta [44] . Näiden tulosten ekstrapolointi koko kyseisessä laitoksessa 25 vuoden aikana (1976-2001) tarkkailtuun potilaskohorttiin viittaa siihen, että ihmisen metapneumovirusinfektion esiintyvyys oli ∼12 % kaikissa alempien hengitysteiden sairauksia sairastavissa avohoitolapsissa.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirus: Metumetabumavirus: Uusi toimija hengitystievirusten joukossa

**Esimerkki 1.1130**

Isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutuksen ymmärtäminen on tärkeää, kun kehitetään ja arvioidaan lääketieteellisiä vastatoimia tartunnanaiheuttajia vastaan, mukaan lukien mahdolliset biopuolustuksen taudinaiheuttajat, kuten Bacillus anthracis, Ebola-virus ja Francisella tularensis. Tässä katsauksessa keskitytään teknologisiin edistysaskeliin, joiden ansiosta tätä vuorovaikutusta voidaan tutkia paljon yksityiskohtaisemmin. Näitä ovat "omic"-tekniikat (seuraavan sukupolven sekvensointi, DNA- ja proteiinimikrosarjat), joiden avulla voidaan analysoida molekyylitasolla isännän vastetta infektioon, optiset kuvantamistekniikat (virtaussytometria ja fluoresenssimikroskopia), joiden avulla voidaan arvioida solujen vastetta infektioon, sekä biofotoninen kuvantaminen, jonka avulla voidaan visualisoida tartuntatautiprosessia. Kaikki nämä tekniikat lupaavat merkittäviä läpimurtoja rokotteiden ja terapeuttisten lääkkeiden rationaalisessa kehittämisessä biotorjunta-aineita vastaan.

**Tulos**

Omic- ja kuvantamistekniikoiden vaikutus isännän immuunivasteen arviointiin biologisten torjunta-aineiden torjumiseksi.

**Esimerkki 1.1131**

Taustaa: Koska monet tartuntataudit leviävät nopeasti, yli rajojen ja lajien, maailmanlaajuisesti on kasvava tarve lisätä tartuntatautiepidemioiden hallintaan perehtyneiden kansanterveysalan ammattilaisten määrää. Tarvitaan myös lisää kansanterveysalan ammattilaisia, joilla on kokemusta tarttumattomien tautien seurannasta ja niihin puuttumisesta. Tämän vuoksi teimme kyselyn kaikista 57 kenttäepidemiologian koulutusohjelmasta (FETP), jotka ovat TEPHINET-verkoston (Training Program in Epidemiology and Public Health Interventions Network) jäseniä, arvioidaksemme FETP-ohjelmien, ainoan maailmanlaajuisen soveltavan epidemiologian verkoston, edistymistä kansanterveysvalmiuksien lisäämisessä maailmanlaajuisesti. Menetelmät: Tiedot FETP-ohjelmista ja niiden tarjoamasta koulutuksesta poimittiin TEPHINETin jäsenkyselyistä ja tarkistettiin FETP-ohjelmien johtajilta kaikkien niiden FETP-ohjelmien osalta, jotka olivat TEPHINETin jäseniä vuonna 2012. Lisäksi koottiin tietoja äskettäiseen TEPHINETin maailmanlaajuiseen tieteelliseen konferenssiin toimitetuista tiivistelmistä, kunkin FETP:n viimeaikaisista saavutuksista ja laadun parantamisesta, jotta saataisiin maailmanlaajuinen kuva näiden ohjelmien tuottamista kansanterveysalan henkilöresursseista. Tulokset: Kaikkiaan 6980 kansanterveysalan ammattilaista on valmistunut jostakin FETP-ohjelmasta tai tautien torjunta- ja ehkäisykeskuksen epidemiologian tiedustelupalvelusta (EIS) maailmanlaajuisesti. FETP:n asukkaat ja tutkinnon suorittaneet osallistuvat keskeisiin kansanterveydellisiin ennaltaehkäisy-, valvonta- ja torjuntatoimiin. Kukin FETP on ajan myötä mukauttanut opetussuunnitelmaansa ja tavoitteitaan vastaamaan maansa kansanterveyden painopisteitä. FETP:t ovat hyvin integroituneet kansallisiin kansanterveysinfrastruktuureihinsa, ja niillä on monia kumppaneita kansallisella, alueellisella ja maailmanlaajuisella tasolla. Päätelmät: FETP:t ovat pätevä ja monipuolinen lähde korkeasti koulutetuille kansanterveysalan ammattilaisille, jotka edistävät merkittävästi kansanterveyden maailmanlaajuisia henkilöresurssitarpeita. Tästä ovat osoituksena 1) koulutusohjelmat, joita on ajan mittaan mukautettu vastaamaan kansanterveyden henkilöresurssien tarpeita, 2) FETP:ien jatkuva tuki sisäisiltä ja ulkoisilta kumppaneilta, 3) FETP:istä valmistuvien ja valmistuvien lääkäreiden määrän kasvu ja heidän kasvava panoksensa tehokkaaseen kansanterveystyöhön ja 4) lisääntyneet laadunparannusaloitteet, joita FETP:ien jäsenyys yhdessä maailmanlaajuisessa verkostossa, TEPHINETissä, on edistänyt.

**Tulos**

Arviointi kenttäepidemiologian ja laboratoriokoulutusohjelmien maailmanlaajuisesta verkostosta: resurssi kansanterveysvalmiuksien parantamiseksi ja kansanterveysalan ammattilaisten määrän lisäämiseksi maailmanlaajuisesti.

**Esimerkki 1.1132**

Tarttuvan keuhkoputkentulehduksen (IBV) aiheuttama tarttuva keuhkoputkentulehdus aiheuttaa taloudellisia vaikeuksia karjankasvattajille. Yksiketjuinen muuttuva fragmentti (scFv) 3D8-proteiini on rekombinantti vasta-aine, jolla on nukleaasiaktiivisuus ja jolla on viruksenvastaisia vaikutuksia erilaisia DNA- ja RNA-viruksia vastaan hiirillä ja kanoilla. Tässä kokeessa 3D8 scFv G 2 -siirtogeeniset kanat, jotka on tuotettu risteyttämällä 3D8 scFv G 1 -siirtogeeninen kukko ja villityyppiset kanat, seulottiin genomisen PCR:n ja immunohistokemian avulla. 3D8 scFv -siirtogeeniset kanat, villityypin sisaruskanat ja SPF-kanat tartutettiin suoraan IBV:llä (5 kanaa ryhmää kohti) ja epäsuorasti ilmateitse (15 kanaa ryhmää kohti). Suhteelliset IBV:n irtoamistitterit mitattiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä käyttäen suunielun ja kloaakin pyyhkäisynäytteitä 3. ja 5. päivänä silmänsisäisen tartunnan jälkeen. Viruskuormitus väheni merkittävästi 3D8 scFv -siirtogeenisillä kanoilla kontaktilähetysryhmässä. Lisäksi jokaisesta ryhmästä kerättiin verta 17. päivänä tartunnan jälkeen. ELISA-tulokset osoittivat, että IBV:n vasta-ainetitteri väheni selvästi 3D8 scFv-siirtogeenisten kanojen kontaktilähetysryhmässä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että 3D8 scFv -proteiini mahdollisesti estää tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen tarttumista kanoissa.

**Tulos**

Yksiketjuinen muuttuva fragmenttiproteiini 3D8 estää tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen leviämisen siirtogeenisissä kanoissa.

**Esimerkki 1.1133**

CTL-epitooppisovellusten tutkimiseksi sioilla tutkittiin SLA-1\*1502-rajoitteisia peptidi-epitooppeja, jotka sopivat sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) kantoihin, kiteytyksellä, biokemiallisesti ja spesifisillä patogeenivapailla (SPF) sikakokeilla. Ensin testattiin yhdeksän ennustettua PRRSV-peptidiä kokoamalla peptidi-SLA-1\*1502 (pSLA-1\*1502) -komplekseja ja määritettiin SLA-1\*1502-kompleksin kiderakenne yhden peptidin (NSP9-TMP9) kanssa. PSLA-1\*1502:n esittämä NSP9-TMP9-peptidin konformaatio eroaa tunnettujen pSLA-1\*0401- ja pSLA-3\*hs0202-kompleksien esittämistä peptideistä. Kaksi peräkkäistä Pro-jäämää tekee NSP9-TMP9:n P3:n ja P4:n välisestä käänteestä paljon terävämmän. PSLA-1\*1502:n D-tasku on ainutlaatuinen ja tärkeä peptidien sitoutumisen kannalta. Seuraavaksi tunnistettiin SLA-1\*1502:n mahdolliset SLA-1\*1502:n rajoitetut peptidi-epitoopit, jotka sopivat neljään tyypilliseen geneettiseen PRRSV-kantaan, perustuen SLA-1\*1502:n peptidiin sitoutuvaan motiiviin, joka määritettiin rakenneanalyysin ja NSP9-TMP9-peptidin alaniiniskannauksen avulla. SLA-1\*1502:n ja NSP9-TMP9:n tetrameerinen kompleksi rakennettiin ja tutkittiin. Lopuksi NSP9-TMP9:n avulla arvioitiin tunnistetun PRRSV-peptidi-epitoopin CTL-immunogeenisuutta. SLA-1\*1502-alleeleja ilmentävät SPF-siat jaettiin kolmeen ryhmään: muunnettu elävä rokote (MLV), MLV+NSP9-TMP9 ja tyhjä kontrolliryhmä. NSP9-TMP9 määritettiin PRRSV:n CTL-epitoopiksi, jolla on vahva immunogeenisuus virtaussytometrian ja IFN-γ-ekspression avulla. Tutkimuksessamme kehitettiin integroitu lähestymistapa SLA-I-rajoitteisten CTL-epitooppien tunnistamiseksi useista tärkeistä viruksista, ja siitä on apua tehokkaiden peptidipohjaisten rokotteiden suunnittelussa ja soveltamisessa sioille.

**Tulos**

PRRSV:n sytotoksisten T-lymfosyyttien epitooppien valaiseminen sian lymfosyyttiantigeenin luokan I (SLA-I) kolmiulotteisen rakenteen ja peptidomin avulla.

**Esimerkki 1.1134**

Eosinofiilinen suolitulehdus (EOE) on eräänlainen tulehduksellinen suolistosairaus, ja sille on kliinisesti ominaista krooninen ja sitkeä ripuli. Kolmella eri karjatiloilla pidetyllä japanilaisella mustalla (JB) lihakarjalla (2 urosta ja 1 naaras) esiintyi kroonista episodista ripulia ilman kuumetta tai nestehukkaa. Pehmeää punertavaa, pallomaista, 1-3 cm:n pituista, karkeaa kudosta erittyi ajoittain ripuliperäisen ulosteen mukana. Antibioottien, ripulilääkkeiden ja vermisidien antamisella ei ollut terapeuttista vaikutusta, mutta deksametasoni paransi ulosteen ominaisuuksia. Oireet jatkuivat, kunnes eläimet teurastettiin 27-30 kuukauden iässä. Suoliston histopatologisessa tutkimuksessa havaittiin merkittävää eosinofiilistä infiltraatiota lamina propria ja submucosassa. Näiden löydösten perusteella diagnosoimme nämä naudat ensimmäisiksi EOE-tapauksiksi Jb-karjalla. AVAINSANAT: eosinofiilinen suolitulehdus, tulehduksellinen suolistosairaus, japaninmustakarja.

**Tulos**

Kolme tapausta idiopaattista eosinofiilistä suolistotulehdusta, johon liittyi krooninen, itsepäinen ripuli japanilaisella mustalla lihakarjalla.

**Esimerkki 1.1135**

Taustaa: Poissaolot tartuntatautien vuoksi ovat merkittävä ongelma Pohjois-Amerikan peruskoululaisille. Vaikka käsienpesu on todistetusti infektioiden torjuntatoimenpide, kouluympäristössä on esteitä, jotka haittaavat tämän rutiinin noudattamista. Tällä hetkellä harkitaan vaihtoehtoisia käsihygieniatekniikoita, ja yksi tällainen tekniikka on antimikrobisten huuhtelemattomien käsihuuhteiden käyttö. Systemaattisessa katsauksessa tutkittiin antimikrobisten huuhteluvapaiden käsidesinfiointiaineiden tehokkuutta peruskouluympäristössä. MEDLINE-, EMBASE-, Biological Abstract-, CINAHL-, HealthSTAR- ja Cochrane Controlled Trials Register -tietokannoista etsittiin sekä satunnaistettuja että satunnaistamattomia kontrolloituja tutkimuksia. Ensisijainen tulosmuuttuja oli tartuntatautien aiheuttamat poissaolot. Tulokset: Tunnistettiin kuusi hyväksyttävää tutkimusta, joista kaksi oli satunnaistettuja (5 julkaistua tutkimusta, 1 julkaistu tiivistelmä). Raportoinnin laatu oli heikko. Suuren heterogeenisuuden ja raportoinnin heikon laadun vuoksi yhdistettyjä estimaatteja ei laskettu. Kaikissa viidessä julkaistussa tutkimuksessa raportoitiin merkittävä ero intervention hyväksi. Saatavilla oleva näyttö antimikrobisen huuhteluvapaan käsihuuhteen tehosta kouluympäristössä on heikkolaatuista. Tulokset viittaavat siihen, että hyödyn voimakkuutta on tulkittava varovaisesti. Kun otetaan huomioon mahdollisuus vähentää oppilaiden poissaoloja, opettajien poissaoloja, koulun toimintakustannuksia, terveydenhuoltokustannuksia ja vanhempien poissaoloja, tarvitaan hyvin suunniteltu ja analysoitu tutkimus tämän käsihygieniatekniikan optimoimiseksi.

**Tulos**

BMC Public Health Systemaattinen katsaus mikrobilääkkeettömien käsihuuhteiden tehokkuudesta sairauteen liittyvien poissaolojen ehkäisemisessä alakoululaisilla.

**Esimerkki 1.1136**

Patogeenisten virusten esiintyminen terveydenhuoltoympäristössä on vakava riski sekä henkilökunnalle että potilaille. Virusten suora havaitseminen ympäristöstä aiheuttaa merkittäviä teknisiä ongelmia, ja nykyisin käytössä olevilla epäsuorilla indikaattoreilla on vakavia rajoituksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli valvoa sairaalaympäristön pintoja ja ilmaa C-hepatiittiviruksen, ihmisen adenoviruksen, noroviruksen, ihmisen rotaviruksen ja torque teno -viruksen esiintymisen havaitsemiseksi nukleiinihappomäärityksillä samanaikaisesti kokonaisbakteerimäärän ja hemoglobiinin esiintymisen mittausten kanssa. Kaikkiaan kerättiin 114 pinta- ja 62 ilmanäytettä. Bakteerikontaminaatio oli pinnoilla hyvin vähäistä (< 1 cfu/cm 2 ), kun taas ilmassa havaittu "keskinkertainen" arvo oli 282 cfu/m 3 . Kaiken kaikkiaan 19 (16,7 %) pintanäytteestä testattiin positiivisesti virusnukleiinihappoja: yksi norovirukselle, yksi ihmisen adenovirukselle ja 17 (14,9 %) torque teno -virukselle (TTV). Vain viimeksi mainittu virus havaittiin suoraan 10 ilmanäytteestä (16,1 %). Hemoglobiinia löydettiin kahdelta pinnalta. Virus-, biokemiallisten tai bakteeri-indikaattorien välillä ei havaittu yhteyttä. Saadut tiedot vahvistavat, että viruskontaminaatiota on vaikea arvioida bakteeri-indikaattoreiden avulla. TTV:n tiheä havaitseminen viittaa siihen, että sitä voidaan käyttää ympäristön yleisen viruskontaminaation indikaattorina.

**Tulos**

Ympäristötutkimus ilman ja pintojen viruskontaminaation arvioimiseksi sairaalaympäristössä

**Esimerkki 1.1137**

Zikan, Ebolan ja COVID-19:n kaltaisten tarttuvien taudinaiheuttajien viimeaikaiset taudinpurkaukset ovat korostaneet tarvetta saada luotettavasti rokotteita uusia tartuntatauteja vastaan. Tutkimus- ja kehitysohjelmien kustannukset ja riskit sekä EID-rokotteiden ainutlaatuisen arvaamaton kysyntä ovat lannistaneet rokotteiden kehittäjät, eivätkä valtiolliset ja voittoa tavoittelemattomat tahot ole kyenneet tarjoamaan ajoissa riittäviä kannustimia rokotteiden kehittämiseen ja jatkuvaan tarjontaan. Analysoimme EID-rokotteista koostuvan salkun taloudellista tuottoa ja havaitsimme, että realistisilla rahoitusoletuksilla odotettu tuotto on merkittävästi negatiivinen, mikä tarkoittaa, että yksityinen sektori ei todennäköisesti pysty vastaamaan tähän tarpeeseen ilman julkisen sektorin toimia. Olemme arvioineet tämän salkun rahoitusvajeen ja ehdottaneet useita mahdollisia ratkaisuja, kuten hinnankorotuksia, tehostettuja julkisen ja yksityisen sektorin kumppanuuksia ja tilausmalleja, joiden avulla yksityishenkilöt maksaisivat vuosimaksuja saadakseen rokotussalkun käyttöönsä taudinpurkauksen sattuessa. . 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**

Rokotteiden rahoittaminen maailmanlaajuisen terveysturvan edistämiseksi

**Esimerkki 1.1138**

Kuvaamme uutta tekniikkaa mikrobien molekyyligenotyypin määrittämiseksi käyttäen alustaa, joka tunnetaan kaupallisesti nimellä Ibis T5000. Teknologia yhdistää monitahoisen polymeraasiketjureaktion (PCR) ja sähkösuihkuionisaatio/massaspektrometrian (PCR/ESI-MS), ja se on kehitetty tarjoamaan nopeaa, suurta läpimenoa vaativaa ja tarkkaa digitaalista analyysia joko eristetyistä pesäkkeistä tai alkuperäisistä potilasnäytteistä alustalla, joka soveltuu käytettäväksi sairaaloiden tai vertailudiagnostiikkalaboratorioissa tai kansanterveysalan ympäristöissä. PCR/ESI-MS-menetelmällä mitataan mikrobien digitaalisia molekyylitunnisteita, mikä mahdollistaa reaaliaikaisen epidemiologisen seurannan ja tautipesäkkeiden tutkimisen. Tämä teknologia helpottaa sen ymmärtämistä, miten tarttuvat organismit leviävät, ja mahdollistaa asianmukaiset toimenpiteet sellaisessa aikataulussa, jota ei aiemmin ole voitu saavuttaa.

**Tulos**

Mikrobien molekyyligenotyypin määritys monitahoisella PCR:llä ja massaspektrometrialla: Uusi väline sairaalainfektioiden valvontaan ja kansanterveysvalvontaan.

**Esimerkki 1.1139**

Tässä luvussa käsitellään biosensointia, joka on nanoteknologian keskeinen osatekijä ja jolla on monenlaisia sovelluksia, esimerkiksi nopeaa ja tehokasta kliinistä diagnostiikkaa, terveydenhuoltoa, turvallisuutta ja ympäristön seurantaa. BioFETien ja ioni-herkkien FETien toimintaa ja havaintomekanismia käsitellään molekyylitasolla, joka perustuu kohde- ja koetinmolekyylien väliseen molekyylitunnistukseen sekä perinteisten FETien tuloporttijännitteeseen ja lähtövirtaan. Erityisesti korostetaan BioFETien porttielektrodin laajennettua roolia koettimenpintana verrattuna tavanomaiseen porttielektrodiin sekä kohdemolekyylien havaitsemiseen liittyviä fysikaalisia ja biologisia prosesseja. Lisäksi esitellään pystysuorien ja vaakasuorien nanolankojen synteesit alhaalta ylöspäin ja luonnehditaan niistä syntyviä nanolankoja. Lisäksi verrataan ylhäältä alas- ja alhaalta ylöspäin suuntautuvia lähestymistapoja nanolankojen käsittelyyn ottamalla kriteeriksi prosessin monimutkaisuus ja tuotettujen nanolankojen laatu. Lopuksi esitellään bioanturoinnin tulevaisuuden näkymiä. Lyhenne Valoa säteilevä diodi UV Ultravioletti IR Infrapuna NEP Melua vastaava teho SWCNT Yksiseinäinen hiilinanoputki FET Kenttäefektitransistori CVD

**Tulos**

Nanojohdin-BioFET:t: SAED Selected-area-electron diffraction (valittujen alueiden elektronidiffraktio).

**Esimerkki 1.1140**

Lintuleukoosiviruksen alaryhmä J (ALV-J) voi aiheuttaa elinikäisen tartunnan ja välttyä isännän immuunipuolustukselta kanoissa. Koska makrofagit toimivat isännän synnynnäisen immuniteetin tärkeänä puolustuslinjana tunkeutuvia taudinaiheuttajia vastaan, tutkimme tässä tutkimuksessa kanojen primaaristen monosyyttiperäisten makrofagien (MDM) toimintaa ja synnynnäisiä immuunivasteet ALV-J-infektion jälkeen. Tuloksemme osoittivat, että ALV-J säilyi vakaana MDM-soluissa, mutta viruksen kasvuvauhti oli huomattavasti pienempi kuin DF-1-soluissa. Havaitsimme myös, että ALV-J-infektio lisäsi merkittävästi typpioksidin (NO) tuotantoa, mutta sillä ei ollut vaikutusta MDM:n fagosytointikykyyn. Mielenkiintoista oli, että ALV-J-infektio edisti nopeasti Myxovirusresistenssi 1:n (Mx) (3 h, 6 h), ISG12:n (6 h) ja interleukiini-1β:n (IL-1β) (3 h, 12 h) ilmentymistasoja varhaisessa infektiovaiheessa, kun taas se vähensi jyrkästi Mx:n (24 h, 36 h) ja ISG12:n (36 h) ilmentymistä ja ei juurikaan muuttanut IL-1β:n (24 h, 36 h) tuotantoa myöhäisessä infektiovaiheessa MDM:n soluilla. Lisäksi interferoni-β:n (IFN-β) ja interleukiini-6:n (IL-6) proteiinipitoisuudet olivat lisääntyneet jyrkästi ALV-J:n infektoimissa MDM-soluissa 3-36 tuntia infektion jälkeen (hpi). Interleukiini-10:n (IL-10) proteiinitaso laski dramaattisesti 36 hpi:n kohdalla ALV-J:llä infektoiduissa MDM-soluissa. Nämä tulokset osoittavat, että ALV-J voi indusoida isännän synnynnäisen immuunivasteen, ja oletamme, että makrofageilla on tärkeä rooli isännän synnynnäisessä immuunihyökkäyksessä ja ALV-J:n immuunipakossa.

**Tulos**

ALV-J-kanta SCAU-HN06 indusoi synnynnäisen immuunivasteen kanan primaarisissa monosyyttiperäisissä makrofageissa.

**Esimerkki 1.1141**

Lähi-idässä tunnistettiin äskettäin ihmisen uusi koronavirus (HCoV-EMC), joka on SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) aiheuttamaa sairautta muistuttavan vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaja. Vaikka nämä kaksi virusta ovat peräisin CoV-perheestä, ne ovat geneettisesti erilaisia eivätkä käytä samaa reseptoria. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, aiheuttavatko HCoV-EMC ja SARS-CoV samanlaisia vai erilaisia isäntävasteita ihmisen keuhkoepiteelisolulinjan infektion jälkeen. HCoV-EMC pystyi replikoitumaan yhtä tehokkaasti kuin SARS-CoV Calu-3-soluissa ja aiheutti samalla tavoin minimaalisia transkriptomisia muutoksia ennen 12 tuntia infektion jälkeen. Myöhemmin infektion aikana HCoV-EMC aiheutti isännän transkriptomin massiivista säätelyhäiriötä paljon suuremmassa määrin kuin SARS-CoV. Molemmat virukset saivat aikaan samanlaisen hahmontunnistusreseptorien ja interleukiini 17 -reitin (IL-17) aktivoitumisen, mutta HCoV-EMC alensi erityisesti useiden antigeenin esittelyreitin geenien, mukaan lukien sekä tyypin I että II suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) geenit, ilmentymistä. Tällä voi olla merkittävä vaikutus isännän kykyyn saada aikaan adaptiivinen isännän vaste. Ainutlaatuinen 207 geenin joukko oli häiriintynyt varhaisessa vaiheessa ja pysyvästi koko HCoV-EMC-infektion ajan, ja sitä käytettiin laskennallisessa seulonnassa mahdollisten antiviraalisten yhdisteiden, kuten kinaasinestäjien ja glukokortikoidien, ennustamiseen. Kaiken kaikkiaan HCoV-EMC- ja SARS-CoV-virus saavat aikaan erilaisia isännän geeniekspressiovasteita, jotka saattavat vaikuttaa in vivo -patogeneesiin ja suunnata terapeuttisia strategioita tätä uutta virusta vastaan. HCoV-EMC ja SARS-CoV. Käytimme tätä tietoa ennustamaan mahdollisia tehokkaita lääkkeitä HCoV-EMC:tä vastaan, ja tätä menetelmää voitaisiin käyttää yleisemmin tulevien tautipesäkkeiden hoitokandidaattien tunnistamiseen. Nämä tiedot auttavat tuottamaan hypoteeseja ja edistymään nopeasti tämän uuden viruksen karakterisoinnissa. RS, Katze MG. 2013 . Solun isännän vaste uuden ihmisen koronaviruksen EMC-infektioon ennustaa mahdollisia viruslääkkeitä ja tärkeitä eroja SARS-koronaviruksen kanssa. mBio 4(3):e00165-13.

**Tulos**

Solun ja isännän vaste uuden ihmisen koronaviruksen EMC-infektioon ennustaa mahdollisia viruslääkkeitä ja tärkeitä eroja SARS-koronaviruksen kanssa.

**Esimerkki 1.1142**

Kaksikymmentäkaksi kalkkunaparvea, joissa esiintyi suolisto-ongelmia ja joiden ikä oli 10-104 päivää ja jotka sijaitsivat Brasilian eteläisellä alueella, tutkittiin kalkkunan osalta PCR:llä kalkkunan astrovirustyypin 2 (TAstV-2), kalkkunan koronaviruksen (TCoV), hemorragisen suolistotulehduksen viruksen (HEV), rotaviruksen, reoviruksen, Salmonella spp. ja Lawsonia intracellularis (Li) -infektioiden varalta. Yhdentoista patogeeniyhdistelmäprofiilia havaittiin. Yleisimmät patogeeniyhdistelmät olivat TCoV-Li, seuraavina TCoV-TAstV-2-Li, TCoV-TastV-2. Kolmessa parvessa havaittiin ainoana taudinaiheuttajana ainoastaan TCoV. Kahdeksan parvea 22:sta oli positiivisia TAstV-2:n ja 19 parvea TCoV:n suhteen. Kuusi oli positiivisia Salmonella spp:n suhteen, ja L. intracellularis -bakteeri havaittiin 12 kalkkunaparvessa. Reovirusta ja HEV:tä ei havaittu tässä tutkimuksessa. Nämä tulokset tuovat uutta valoa kalkkunoiden suolitulehduksen monimuotoiseen etiologiaan. Näiden löydösten seurauksia ja niiden yhteyttä kliinisiin oireisiin käsitellään kattavasti, mikä havainnollistaa suolistosairauksien monimutkaisuutta.

**Tulos**

Suolistopatogeenien toteaminen vakavaan suolistotulehdukseen sairastuneista kalkkunaparvista Brasiliassa.

**Esimerkki 1.1143**

Sialiinihapoilla on keskeinen toiminnallinen vaikutus monissa biologisissa vuorovaikutussuhteissa, kuten virusten kiinnittymisessä, solujen adheesiossa, proliferaation säätelyssä ja apoptoosissa. Sialiinihappojen yleinen modifikaatio on O-asetylaatio. O-asetyloituja siaalihappoja esiintyy bakteereissa ja loisissa, ja ne ovat myös reseptorimääritteitä useille viruksille. Lisäksi niillä on tärkeitä tehtäviä embryogeneesissä, kehityksessä ja immunologisissa prosesseissa. O-asetyloituneet sialiinihapot ovat syövän merkkiaineita, kuten akuutin lymfoblastileukemian tapauksessa on osoitettu, ja niillä tiedetään olevan merkittävä rooli gangliosidivälitteisen apoptoosin säätelyssä. O-asetyloitujen sialoglykaanien ilmentymistä säätelevät sialiinihappospesifiset O-asetyylitransferaasit ja O-asetyyliesteraasit. Keskustellaan viimeaikaisesta kehityksestä arvoituksellisen sialiinihappospesifisen O-asetyylitransferaasin tunnistamisessa.

**Tulos**

O-asetyloitujen sialiinihappojen tehtävät ja biosynteesi

**Esimerkki 1.1144**

Sittemmin Kiinassa on esiintynyt satunnaisesti laajamittaisia satunnaisia PEDV-varianttien aiheuttamia PED-tautitapauksia. PEDV:n molekulaarista monimuotoisuutta ja epidemiologiaa eri maakunnissa ei kuitenkaan ole täysin ymmärretty. Määrittääksemme PEDV:n molekulaarisen monimuotoisuuden Hubein maakunnassa Kiinassa keräsimme 172 PED-näytettä 34 maatilalta eri puolilta maakuntaa vuonna 2016 ja suoritimme käänteisen transkriptiopolymeraasiketjureaktion (RT-PCR) kohdistamalla sen nukleokapsidi (N) -geeniin. Seitsemänkymmentäneljä näytettä todettiin PEDV-positiivisiksi. Lisäksi karakterisoimme positiivisten näytteiden täydelliset piikki- (S) glykoproteiinigeenit ja löysimme 21 eri S-geeniä, joissa oli aminohappomutaatioita. PEDV-isolaateissa esiintyi suurin osa genotyypeistä, joita on aiemmin löydetty kenttäisolaateista Itä- ja Kaakkois-Aasiassa, Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa. Tyypillisten genotyyppien I ja II lisäksi löydettiin myös INDEX-ryhmiä. Tärkeää on, että S-geeneissä kuvattiin ensimmäistä kertaa 58 uutta aminohappomutaatiokohtaa, joista 44 S1:ssä ja 14 S2:ssa. Tuloksemme osoittivat, että PEDV:n S-geeneissä oli vaihtelua ja että PEDV:n eri genotyypit esiintyivät rinnakkain ja olivat vastuussa PED-taudinpurkauksista Hubeissa vuonna 2016. Tämä työ korosti PEDV:n epidemiologian monimutkaisuutta ja korosti tarvetta arvioida uudelleen klassisten PEDV-rokotteiden tehoa kehittyviä varianttikantoja vastaan ja kehittää uusia rokotteita PEDV:n ennaltaehkäisyn ja torjunnan helpottamiseksi pelloilla.

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen useiden genotyyppien ja uusien mutanttien S-geenien samanaikainen esiintyminen Hubein maakunnassa Kiinassa vuonna 2016.

**Esimerkki 1.1145**

Rous-sarkoomaviruksen (RSV) Gag-Pol-polyproteiinin ilmentyminen edellyttää À1-ribosomaalista kehystensiirtoa gag- ja pol-avoimien lukukehysten päällekkäisalueella. Frameshifting-signaali koostuu kahdesta olennaisesta mRNA-elementistä; liukusekvenssistä (AAAUUUA), jossa ribosomi vaihtaa lukukehystä, ja stimuloivasta RNA-rakenteesta, joka sijaitsee välittömästi alavirtaan. Tämän RNA:n ennustetaan olevan monimutkainen stem-loop, mutta se voi myös muodostaa RNA-pseudoknotin. Olemme tutkineet RSV:n frameshift-signaalin rakennetta yhdistämällä entsymaattisen ja kemiallisen rakenteen luotainmäärityksen sekä paikkaohjatun mutageneesin. Stimuloiva RNA on todellakin monimutkainen kantasilmukka, jossa on pitkä vakaa kanta ja kaksi muuta kantasilmukkaa, jotka ovat alarakenteina pääsilmukan alueella. Alarakenteita ei kuitenkaan tarvita kehysten siirtymiseen. Todisteet ylimääräisestä vuorovaikutuksesta pääsilmukassa olevan nukleotidipätkän ja sen alapuolella olevan alueen välillä RNA:n pseudoknotin luomiseksi saatiin analysoimalla kanin retikulosyyttilysaatin in vitro -translaatiojärjestelmässä käännettyjen RSV-mutanttien frameshifting-ominaisuuksia. Mutaatiot, jotka häiritsivät ennustettuja pseudoknootin muodostavia sekvenssejä, vähensivät frameshiftingiä, mutta kun mutaatiot yhdistettiin ja niiden pitäisi muodostaa pseudoknootti uudelleen, frameshifting palautui tasolle, joka lähestyi villityyppisen rakenteen tasoa. Lisäksi havaittiin, että ennustetut pseudoknotin muodostavat alueet olivat vähemmän herkkiä yksijuosteisen koettimen imidatsolin pilkkomiselle. Kaiken kaikkiaan rakenteen luotaintiedot osoittavat kuitenkin, että pseudoknot-vuorovaikutus on heikko ja saattaa muodostua ohimenevästi. Verrattuna muihin luonnehdittuihin RNA-rakenteisiin, joita esiintyy virusten frameshift-signaalien yhteydessä, RSV-stimulaattori kuuluu uuteen ryhmään. Sitä ei voida pitää yksinkertaisena hiusneulasilmukkana, mutta se eroaa muista hyvin luonnehdituista frameshift-indusoivista RNA-pseudoknooteista siinä, että RSV-pseudoknootin kokonaisvaikutus frameshiftingiin on vähemmän dramaattinen.

**Tulos**

Rous-sarkoomaviruksen ribosomaalisen frameshift-signaalin sekundaarirakenne ja mutaatioanalyysi

**Esimerkki 1.1146**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaa vastikään ilmaantunut koronavirus, joka tartutti yli 8000 ihmistä ja johti yli 800 kuolemaan vuonna 2003. Tällä hetkellä tähän epidemiaan ei ole tehokasta hoitoa. SARS-3CL pro -viruksen on osoitettu olevan välttämätön replikaation kannalta, ja se on siten lääkekohde. Tässä tutkimuksessa raportoitiin vakaiden bentsotriatsoliestereiden luokka 3CL pro:n mekanismiin perustuvina inaktivaattoreina, ja tehokkaimman inaktivaattorin k inact oli 0,0011 s 21 ja K i oli 7,5 nM. Mekanistinen tutkimus kineettisten ja massaspektrometristen analyysien avulla osoittaa, että aktiivisen alueen Cys145 on asyloidut ja että C145A-mutantin käytöllä ei havaittu palautumatonta inaktivaatiota. Lisäksi ei-kovalenttinen, kilpaileva inhibitio ilmeni käyttämällä bentsotriatsoliesterisorrogaatteja, joissa silloitettu esteri-happiryhmä on korvattu hiilellä.

**Tulos**

Stabiilit bentsotriatsoliesterit vaikean akuutin hengitystieoireyhtymän 3CL-proteaasin mekanismiin perustuvina inaktivaattoreina

**Esimerkki 1.1147**

Tässä artikkelissa käsitellään useita tiloja, jotka ovat erilaisia kokonaisuuksia, mutta joille on yhteistä epänormaali keuhkoparenkyma, joka johtaa säännöllisesti potilaan lähettämiseen kirurgiseen harkintaan. Artikkelissa esitetään yhteenveto näiden kolmen tilan keskeisistä näkökohdista ja annetaan neuvoja ja suosituksia arviointia ja hoitoa varten lääketieteellisessä kirjallisuudessa julkaistujen raporttien perusteella. Pneumothorax määritellään ilmaksi keuhkopussin tilassa, joka sijaitsee keuhkopussin ja viskeraalisen pleuran välissä. Tämä tila voi johtua traumasta tai taustalla olevasta keuhkosairaudesta, mutta joskus se syntyy spontaanisti ilman selvää syytä. Kun pneumothorax syntyy, keuhkojen puhallukseen tarvittava negatiivinen intrapleuraalinen paine katoaa, ja keuhko romahtaa, eikä se voi laajentua kunnolla. Tämä romahdus johtaa ventilaatio-perfuusio-epäsuhteen syntymiseen, koska huonosti ventiloidun keuhkon perfuusio jatkuu. Arteriaalista hypoksemiaa voi esiintyä, kun keuhko romahtaa 50-prosenttisesti. Jos ilmavuoto jatkuu lisääntyvän positiivisen intrapleuraalisen paineen myötä, tämä voi johtaa jännityspneumothoraxiin ja heikentää laskimopaluuta sydämeen, vähentää sydämen tehoa ja aiheuttaa hemodynaamisen romahduksen. Pneumothorax voi olla spontaani, traumaattinen tai iatrogeeninen. Primaarinen spontaani pneumothorax esiintyy tyypillisesti nuorilla, terveillä, pitkillä, hoikilla, tupakoivilla miehillä, ja se on tyypillinen.

**Tulos**

Pneumothorax, bulloosi ja keuhkolaajentuma.

**Esimerkki 1.1148**

Taustaa: Laitteeseen liittyvä infektio (DAI) on tärkeä osa sairaalainfektiota. Aktiivista seurantaa ja infektioiden torjuntaa tarvitaan, jotta voidaan selvittää kunkin sairaalan erityistilanne ja selviytyä tästä ongelmasta tehokkaasti. Tarkastelimme mikrobilääkeresistenttien patogeenien aiheuttamien DAI:iden määrää sekä 30 päivän ja sairaalakuolleisuutta teho-osastolla (ICU). Menetelmät: Prospektiivinen seuranta toteutettiin erään suuren opetussairaalan lääketieteellisessä ja kirurgisessa teho-osastossa vuosina 2000-2008. Suuntausanalyysi tehtiin ja logistista regressiota käytettiin kuolleisuuden ennustetekijöiden arvioimiseksi. Tulokset: DAI:iden kokonaismäärä oli 3,03 tapausta 1000 laitepäivää kohti. Yleisin DAI-tyyppi oli katetriin liittyvä virtsatieinfektio (3,76 tapausta 1000 virtsakatetripäivää kohti). DAI-tapausten määrä väheni vuonna 2005, ja hengityskoneeseen liittyvän keuhkokuumeen (VAP, 3,18/ 1000 hengityskoneessa vietettyä päivää kohti) määrä on pysynyt alhaisena siitä lähtien (p < 0,001). Myös 30 päivän (33,6 %) ja sairaalakuolleisuuden (52,3 %) sekä antibiooteille resistenttien VAP-patogeenien aiheuttamien infektioiden karkeat luvut vähenivät. Yleisimmät mikrobilääkeresistentit patogeenit olivat metisilliinille resistentti Staphylococcus aureus (94,9 %) ja imipeneemille resistentti Acinetobacter baumannii (p < 0,001), jotka myös lisääntyivät nopeimmin. Myös Enterobacteriaceae-heimon mikrobilääkeresistenssi lisääntyi merkittävästi (p < 0,05). Mahdollisesti sekoittavien tekijöiden kontrolloinnin jälkeen DAI oli riippumaton ennustetekijä sekä 30 päivän kuolleisuuden (OR 2,51, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,99-3,17, p = 0,001) että sairaalakuolleisuuden (OR 3,61, 95 %:n CI 2,10-3,25, p < 0,001) suhteen. Päätelmät: DAI:n ja resistenttien bakteerien aiheuttamien infektioiden määrän väheneminen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän vaikutuksesta voi johtua aktiivisesta infektioiden torjunnasta ja parantuneesta hoitoon sitoutumisesta vuoden 2003 jälkeen.

**Tulos**

Laitteisiin liittyvien infektioiden ilmaantuvuuden ja kuolleisuuden sekulaaristen suuntausten seuranta teho-osastolla taiwanilaisessa korkea-asteen lääketieteellisessä keskuksessa vuosina 2000-2008: Takautuva havainnointitutkimus

**Esimerkki 1.1149**

Katsauksen tarkoitus - Kuvaamme passiivisen immunisoinnin historiaa, jotta voimme luoda kontekstin seuraaville artikkelisarjoille. Tartuntatautien ehkäisemiseksi tai hoitamiseksi vasta-aineilla tapahtuvan passiivisen immunisoinnin historia on eri aikakausien tarina. Oli poikkeuksellinen keksintöjen ja kliinisen käyttöönoton aikakausi ennen kuin vasta-aineiden kemiallinen luonne oli edes tiedossa. Tämä empiirinen prosessi tarjosi resurssit ja reagenssit, joita käytettiin humoraalisen immuniteetin kuvaamiseen ja luonnehtimiseen, vasta-aineiden kemiallisten ominaisuuksien ja rakenteen parempaan määrittelyyn sekä immunoglobuliinivalmisteiden kliinisen käytön laajentamiseen useiden virus- ja bakteeritautien hoitoon tai ehkäisyyn useiden vuosikymmenten aikana. Seuraava erillinen aikakausi alkoi, kun löydettiin monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) tuotantoprosessit ja kehitettiin spesifisempiä hoitomuotoja. Mielenkiintoista on, että mAb-teknologia johti moniin tuotteisiin, joilla hoidettiin autoimmuunisairauksia ja allergisia sairauksia, mutta vain yhtä yleistä tartuntatautia, hengitysteiden syncytialivirusta, ja sitäkin vain rajoitetulle riskiryhmälle, joka koostui pikkulapsista. Viimeaikaiset havainnot - Nykyinen aikakausi alkoi vuonna 2008 julkaistulla julkaisusarjalla, jossa esiteltiin prosesseja ihmisen mAbien nopeaan tuottamiseen. Yhteenveto - Tämä tekniikka yhdistettynä uuteen sekvensointitekniikkaan, edistysaskeleisiin rakennebiologiassa, atomitason molekyylisuunnittelussa ja synteettisen biologian lisääntyneeseen kapasiteettiin lupaa uusia mahdollisuuksia passiivisen immunisoinnin soveltamiseen tartuntatautien ehkäisyyn ja hoitoon.

**Tulos**

Tartuntatautien ehkäisyssä ja hoidossa käytettävien passiivisten vasta-aineiden antamisen historiaa

**Esimerkki 1.1150**

Deoksiribonukleiinihapon (DNA) kohteiden hybridisaatiotehokkuuden parantamista oligonukleotidien esihybridisoinnilla tutkitaan kahdella sekvenssin invertoimalla mikrosarray-koettimella. Sekvenssit sekä oligon että kohde-DNA:n esihybridisointia varten on suunniteltu siten, että ne ovat täysin komplementaarisia niiden yhteisen DNA-koettimen kanssa koaksiaalisessa pinoamiskonfiguraatiossa; toisin sanoen ne hybridisoituvat välittömästi toistensa vieressä pitkin jatkuvaa komplementtikoettimen säiettä. Esihybridisoitava oligo ja kohde-DNA erotetaan toisistaan merkitsemällä ne kahdella eri fluoresoivalla väriaineella, ja niiden yhteistoiminnallista vaikutusta hybridisaation tehokkuuteen tutkitaan vertailemalla pinoamiskonfiguraatioita ja yksittäisiä hybridisaatiokokoonpanoja merkintäväriaineiden havaintosignaalien perusteella. Tulokset osoittavat, että DNA-oligon esihybridisointi parantaa kohde-DNA-kytkennän myöhempää hybridisaatiotehokkuutta samaan koettimeen. Tehokkuus paranee, jos hybridisaatiopaikka sijaitsee lähellä substraatin pintaa. #

**Tulos**

Kohde-DNA-hybridisaation tehokkuuden parantaminen esihybridisoimalla sekvenssisuuntautuneita mikrosarray-koettimia.

**Esimerkki 1.1151**

Lääkemateriaaleissa erillisinä kiteisinä faaseina esiintyvien epäpuhtauksien tarkka kvantifiointi on tärkeä kysymys lääketeollisuudessa. Tässä tutkimuksessa kaupallisissa salmeteroliksiinafoaattijauheissa olevien polymorfisten epäpuhtauksien (muodon II metastabiilit ytimet) hivenpitoisuuksien kvantifiointiin aiemmin kehitettyä termoanalyyttistä menetelmää on sovellettu onnistuneesti pienin muutoksin ribaviriiniin, joka on viruslääke, jolla on suunnilleen samanlainen polymorfiasta riippuvainen kiteytymiskinetiikka sulassa kuin salmeteroliksiinafoaatilla. Lähestymistavassa mallinnettiin sekä testattujen että vertailulääkemateriaalien kiteytymiskinetiikkaa sulassa käyttäen Avrami-Erofe'evin (AE) nopeuslauseketta, johdettiin matemaattinen yhtälö AE-kineettisen vakion suhteuttamiseksi vertailupolymorfien seosten koostumukseen ja käytettiin tätä johdettua yhtälöä (kalibrointikäyrän muodossa) testattujen näytteiden epäpuhtauspitoisuuksien laskemiseen niiden laskettujen AE-vakioiden perusteella. Ribaviriinin osalta todettiin, että jälkimmäisen yhtälön muuttaminen sisällyttämällä siihen empiirinen eksponentti osoittautui tarpeelliseksi, jotta vertailuseosten kiteytymiskinetiikan koostumuksesta riippuvat muutokset voitaisiin ottaa huomioon. Tällainen muutos on mahdollistanut jopa 0,004 prosentin (w/w) polymorfisten epäpuhtauspitoisuuksien määrittämisen ribaviriininäytteissä, jotka on saatu aikaan erilaisilla jauhatuskäsittelyillä.

**Tulos**

Parannettu termoanalyyttinen lähestymistapa polymorfisten epäpuhtauksien hivenpitoisuuksien kvantifioimiseksi lääkejauheissa.

**Esimerkki 1.1152**

Vastikään ilmaantuneiden tai uudelleen ilmaantuvien zoonoosiperäisten tartuntatautien vaikutus ihmispopulaatioihin voi olla mahdollisesti katastrofaalinen, ja tällaisten tautien laajamittainen tutkiminen on erittäin haastavaa. Esiintymistapahtumien seurantaan liittyy epävarmuustekijöitä, olipa kyse sitten lajien löytymisestä, kehittyvistä tautitapahtumista tai tautipesäkkeistä ihmispopulaatioissa. Tautien seuranta suoritetaan yleensä jälkikäteen, ja se perustuu viimeaikaisiin tapahtumiin sekä havaitsemis- ja tunnistustekniikoiden saatavuuteen. Lisäksi nisäkkäiden ja muiden reservooreissa esiintyvien taudinaiheuttajien luettelo on epätäydellinen, ja niiden taudinaiheuttajien tunnistaminen, jotka voivat aiheuttaa tautia ihmisissä, on harvoin mahdollista etukäteen. Tärkeä askel zoonoosi-infektioiden taakan ja monimuotoisuuden, paikallisten käyttäytymiseen liittyvien ja demografisten tartuntariskien sekä näiden taudinaiheuttajien ihmispopulaatioissa esiintymisen riskin ymmärtämisessä on seurantaverkostojen perustaminen populaatioihin, jotka ovat säännöllisesti yhteydessä erilaisiin eläinpopulaatioihin, Maia A Rabaa, Ngo Tri Tue ja Tran My Phuc osallistuivat yhtä paljon tähän työhön. Ó 2015 The Author (s) ja luonnehtia samanaikaisesti patogeenien monimuotoisuutta ihmis- ja eläinpopulaatioissa. Vietnam on ollut tautien ilmaantumisen epikeskus viime vuosikymmenen aikana, ja ihmisen ja eläimen rajapinnan käytännöt voivat helpottaa zoonoosipatogeenien leviämisen todennäköisyyttä ihmisiin. Vietnamin zoonoottisten infektioiden alkuperään ja syntyyn liittyvien tieteellisten kysymysten käsittelemiseksi olemme perustaneet Vietnam Initiative on Zoonotic Infections (VIZIONS) -aloitteen. Tässä maanlaajuisessa hankkeessa, jossa useat kansainväliset laitokset tekevät yhteistyötä vietnamilaisten organisaatioiden kanssa, yhdistetään kliiniset tiedot, epidemiologia, korkean läpimenotehon sekvensointi ja yhteiskuntatieteet, jotta voidaan käsitellä merkityksellisiä terveyteen liittyviä kysymyksiä. Tässä kuvataan hankkeen ensisijaiset tavoitteet, tieteellisten kysymysten käsittelemiseksi luotu infrastruktuuri ja hankkeen nykytilanne. Päätavoitteemme on kehittää integroitu lähestymistapa sekä ihmis- että eläinpopulaatioissa kiertävien taudinaiheuttajien seurantaan ja arvioida, kuinka usein niitä vaihdetaan. Infrastruktuuri helpottaa patogeenien ekologian ja evoluution järjestelmällistä tutkimusta, lisää ymmärrystä virusten lajirajat ylittävästä leviämisestä ja tunnistaa olennaiset riskitekijät ja zoonoositautien ilmaantumiseen vaikuttavat tekijät.

**Tulos**

Vietnam Initiative on Zoonotic Infections (VIZIONS): Strateginen lähestymistapa uusien zoonoottisten tartuntatautien tutkimiseen.

**Esimerkki 1.1153**

Autofagian reitti on todennäköisesti kehittynyt paitsi ylläpitämään solujen ja kudosten homeostaasia myös suojaamaan soluja mikrobien hyökkäyksiltä. Tämä konservoitunut mekanismi, jonka avulla sytoplasman lasti toimitetaan endolysosomaaliseen järjestelmään, on nyt tunnustettu keskeiseksi toimijaksi, joka koordinoi isännän vastetta erilaisille solunsisäisille patogeeneille, virukset mukaan lukien. Endolysosomaalisena kuljetusjärjestelmänä autofagia toimii virusten siirtämisessä sytoplasmasta lysosomiin, jossa ne hajoavat, virusten nukleiinihappojen siirtämisessä endosomaalisiin sensoreihin synnynnäisen immuniteetin aktivoimiseksi ja endogeenisten virusantigeenien siirtämisessä MHC-luokan II lokeroihin adaptiivisen immuniteetin aktivoimiseksi. Virukset ovat puolestaan kehittäneet erilaisia strategioita vastustamaan ja mahdollisesti hyödyntämään isännän autofagikoneistoa. Lisäksi autofagia voi vielä tuntemattomien mekanismien avulla vaimentaa isännän synnynnäistä immuunivastetta ja tulehdusreaktioita virusinfektioon. Tässä katsauksessa korostetaan autofagian roolia virusimmuniteetissa, virusten strategioita autofagian kiertämiseksi ja autofagian mahdollisia negatiivisia palautetoimintoja isännän antiviraalisessa vasteessa.

**Tulos**

Autofagia, viruksen vastainen immuniteetti ja viruksen vastatoimet

**Esimerkki 1.1154**

Terveydenhuoltopalvelujen tarjoajien hoitovelvollisuus tartuntatautiepidemioiden aikana on noussut uudelleen esiin tärkeänä ja kiistanalaisena aiheena. Tämä uusi kiinnostus on seurausta siitä, että tartuntataudit, joiden luultiin suurelta osin hävinneen ja siten olevan merkityksettömiä nykypäivän ammatinharjoittajille, ovat ilmaantuneet uudelleen. Vuonna 2003 puhjennut SARS-epidemia tarjosi erityisen otolliset olosuhteet tämän kysymyksen uudelleentarkastelulle. Tässä tutkimuksessa pyritään kuvaamaan yksilöiden näkemyksiä tämän velvollisuuden luonteesta ja rajoista. Kirjoittajat käyttivät laadullisia menetelmiä kerätäkseen maallikoiden ja asiantuntijoiden näkemyksiä. Yksittäisiä haastatteluja tehtiin 67:lle osallistujalle, jotka koostuivat terveydenhuollon ammattilaisista, hengellisistä johtajista, sääntelyviranomaisista ja yleisöstä Toronton suuralueelta. Osallistujien näkemykset analysoitiin ja järjestettiin kolmen pääteeman mukaan, jotka muodostavat kehyksen, jossa yhdistyvät mikro-, meso- ja makrotason rakenteet ja prosessit: terveydenhuollon ammattihenkilöiden velvollisuuksien laajuus, terveydenhuoltolaitosten roolit ja laajempi sosiaalinen konteksti. Tietojemme mukaan hoitovelvollisuus on asetettava laajempaan yhteyteen, jotta siihen voidaan sisällyttää näkökohtia, jotka ylittävät yksittäisten palveluntarjoajien velvoitteet. Aineistomme perusteella voidaan siis päätellä, että huolenpitovelvollisuutta ei voida jättää henkilökohtaisen valinnan varaan tai vetoamalla moraaliin, joka perustuu yksinomaan yksilön velvollisuuksista johdettuun etiikkaan. Kehittämämme mikro-meso-makro-analyysikehys voi ohjata hyväksyttyjen hoitovelvollisuutta koskevien normien muotoilua epidemioiden aikana ja kansanterveydellisiä kriisejä koskevan politiikan kehittämistä. Se voi myös parantaa nykyisten odotustemme kohdentamista terveydenhuollon ammattihenkilöiden velvollisuuksiin epidemioiden aikana. Tämä voidaan saavuttaa tiedottamalla sääntelyelimille, tekemällä yhteistyötä poliittisten päättäjien kanssa ja ottamalla yleisö mukaan toimintaan. r r

**Tulos**

Kvalitatiivinen tutkimus huolenpitovelvollisuudesta tartuntatautiepidemioiden yhteydessä

**Esimerkki 1.1155**

Demyelinoiva koiran penikkatautiviruksen (CDV) aiheuttama leukoenkefaliitti on translaatioeläinmalli multippeliskleroosille. Tässä tutkimuksessa tutkittiin tyypin I interferonin (IFN-I) reitin jäsenten ilmentymistä CDV:n aiheuttamissa pikkuaivovaurioissa, jotta saataisiin käsitys niiden roolista vaurion kehittymisessä. Akuuttien, subakuuttien ja kroonisten vaurioiden 110 manuaalisesti valitun geenin geeniekspressiota analysoitiin käyttämällä jo olemassa olevia mikrosirutietoja. Interferonin säätelytekijän (IRF) 3, IRF7:n, transkription signaalinmuuntimen ja aktivaattorin (STAT) 1, STAT2:n, MX-proteiinin, proteiinikinaasi R:n (PKR), 2 -5 -oligoadenylaattisyntetaasin (OAS) 1 ja interferonistimuloidun geenin (ISG) 15 ilmentymistä arvioitiin myös immunohistokemiallisesti. STAT1:n, STAT2:n, MX:n ja PKR:n soluperä määritettiin immunofluoresenssin avulla. CDV-infektio aiheutti lisääntynyttä antiviraalisten efektoriproteiinien MX, PKR, OAS1 ja ISG15 ilmentymistä, mikä todennäköisesti vaikutti osaltaan viruksen rajoittuneeseen replikaatioon erityisesti neuroneissa ja oligodendrosyyteissä. Tämä lisääntyminen saattaa olla osittain IRF-riippuvaisten reittien välittämää, koska IFN-I-tasoissa ei tapahtunut muutoksia ja STAT2:ta ei esiintynyt astrosyyteissä. Aktivoituneissa mikroglioissa/makrofageissa ilmeni kuitenkin STAT1-, STAT2- ja MX-proteiinien voimakasta ilmentymistä taudin myöhemmissä vaiheissa, mikä viittaa IFN-I-signalointikaskadin voimakkaaseen aktivoitumiseen, joka saattaa olla osallisena sivutoimisen demyelinaation pahenemisessa. jaetaan akuutteihin (valkean aineen tyhjäkasvustot ja lievä astroglioosi), subakuutteihin (tyhjäkasvustot ja demyelinaatio, jossa on lievä tai ei lainkaan inflammaatiota) ja kroonisiin (demyelinaatio, jossa on kohtalainen tai vaikea inflammaatio) muutoksiin [8]. Demyelinoiva distemper-leukoenkefaliitti on myös luonnossa esiintyvä eläinmalli ihmisen multippeliskleroosille (MS-tauti), koska sen histopatologiset löydökset ja patogeneettiset mekanismit ovat samankaltaisia [3, 9, 10] . Interferonit (IFN) ovat signalointiproteiineja, jotka voidaan luokitella kolmeen päätyyppiin niiden spesifisen reseptorisitoutumisen perusteella: tyyppi I (IFNα ja IFNβ), tyyppi II (IFNγ) ja tyyppi III (IFNλ) [11, 12] . Tyypin I IFN:illä (IFN-I) on tärkeä rooli synnynnäisessä immuunivasteessa, ja niillä on antiviraalisia, antiproliferatiivisia ja immunomodulatorisia ominaisuuksia, joita käytetään jo ihmisten ja eläinten sairauksien hoidossa [13, 14] . IFNγ:tä tuottavat ensisijaisesti immuunivasteen myöhemmissä vaiheissa B-solut, sytotoksiset T-solut ja T-helper-solut (Th-solut), ja se on makrofagien tärkein aktivaattori [15] . IFNγl:llä on myös antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia, mutta sen merkitys koiran penikkataudin aikana ja terapeuttiset mahdollisuudet näyttävät olevan rajalliset [14, [16] [17] [18] [19] [20] . Vaikka ihmislääketieteessä IFN-I:n antaminen MS-taudin yhteydessä on osa vakiohoitoa [21], IFN-I:n terapeuttinen vaikutus koirien CDV-infektion lopputulokseen on vielä laajalti määrittelemättä [14, 22] . IFN-I-reitti käynnistyy havaitsemalla tartunnanaiheuttajille tyypillisiä rakenneosia (patogeeniin liittyvät molekyylimallit; PAMP), jotka niin sanotut hahmontunnistusreseptorit (PRR) voivat tunnistaa [23] . Viruksen replikaation aikana tuotettua yksi- ja kaksijuosteista RNA:ta voivat havaita tollin kaltaiset reseptorit (TLR), proteiinikinaasi R (PKR) ja retinohappoindusoituvan geeni-I:n kaltaisten reseptorien (RLR) perhe, mukaan lukien retinohappoindusoituva geeni 1 (RIG1) ja melanooman erilaistumiseen liittyvä geeni 5 (MDA5), jotka ovat sitoutuneet endosomaalisiin kalvoihin tai lokalisoituneet sytoplasmaan [24] [25] [26] . After binding to viral RNA, these receptors recruit specific adapter proteins like Toll/IL-1 receptor domain containing adapter-inducing IFNβ (TRIF), myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88) and IFNβ promoter stimulator (IPS-1) as well as second messengers to activate IFN regulatory factor (IRF) 3 and IRF7, which induce the transcription of [27] [28] [29] [30] . IFN-I sitoutuu autokriinisesti tai parakriinisesti spesifiseen reseptoriinsa, joka koostuu alayksiköistä IFNAR1 ja IFNAR2, laukaisten signaalireittejä, jotka estävät viruksen replikaatiota [31] . Reseptoriin liittyvät kinaasit Janus-kinaasi 1 (JAK1) ja tyrosiinikinaasi 2 (TYK2) fosforyloivat transkriptiotekijät, transkription signaalitransduktorin ja -aktivaattorin (STAT) 1 ja STAT2:n, jotka sitten assosioituvat IRF9:n kanssa muodostaen heterotrimeerisen kompleksin, jota kutsutaan interferonistimuloituneeksi geenitekijäksi 3 (ISGF3) [32] [33] [34] [35] . Translokaation jälkeen tumaan ISGF3 indusoi lukuisien IFN-stimuloitujen geenien (ISG) transkriptiota, joiden promoottoripaikassa on IFN-stimuloitu vaste-elementti (ISRE) [30, [35] [36] [37] . ISG:t, mukaan lukien MX-proteiinit, 2 -5 -oligoadenylaattisyntetaasi (OAS), PKR ja ISG15, ovat tärkeässä roolissa virusinfektioiden vastustuskyvyssä, koska ne estävät viruksen transkriptiota, translaatiota ja vapautumista [30, 38, 39] . Lisäksi on kuvattu JAK-STAT-signaloinnin ei-kanonisia näkökohtia, joissa STAT2-homodimeerit välittävät patogeenien torjuntamekanismeja, jotka estävät STAT1-signalointia [40, 41] . IFN-I:n esiintyminen CDV-infektoituneiden koirien aivo-selkäydinnesteessä (CSF) on ollut tiedossa jo pitkään, ja sitä on ehdotettu käytettäväksi viruksen pysyvyyden merkkiaineena, mutta IFN-I:n CSF-pitoisuudet ovat yleensä alhaisia eikä niitä esiinny aina [42, 43] . Immunohistokemiallinen tutkimus osoitti MX-proteiinien voimakkaan ilmentymisen CDV:n aiheuttamissa aivovaurioissa [44] . Lisäksi viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että CDV:n virulenssi riippuu IFN-I-signalointireitin tukahduttamisesta häiritsemällä MDA5- ja STAT2-signalointia [45] . Mielenkiintoista on, että koirilla on suhteellisen korkea OAS-seerumin aktiivisuus verrattuna muihin eläinlajeihin, kuten kissoihin, kaneihin ja marsuihin [46] . ISG:n ilmentymistä ei kuitenkaan ole toistaiseksi juurikaan tutkittu CDV-infektoituneiden koirien keskushermostossa. Tässä tutkimuksessa luonnehdittiin useiden IFN-I-reitin jäsenten ilmentymistä geeni- ja proteiinitasolla, jotta voitaisiin osaltaan ymmärtää synnynnäisen immuunivasteen roolia CDV-infektoituneiden pikkuaivovaurioiden käynnistymisessä ja etenemisessä.

**Tulos**

Interferonin stimuloimat geenit - sisäisen immuunivasteen välittäjät koiran penikkatautivirusinfektion aikana

**Esimerkki 1.1156**

Interferonit (IFN) estävät vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) lisääntymistä, ja ne saattavat olla arvokkaita SARSin hoidossa. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että Vero E6 -solujen käsittely interleukiini-4:llä (IL-4) vähensi näiden solujen alttiutta SARS-CoV-infektiolle. Toisin kuin IFN:t, IL-4:llä ei ollut viruksen vastaista vaikutusta, kun sitä annettiin välittömästi SARS-CoV-infektion jälkeen, mikä viittaa siihen, että IL-4 vaikuttaa SARS-CoV:n replikaatiosyklin varhaisessa vaiheessa. Rekombinanttisen SARS-CoV-piikkiproteiinin sitoutuminen Vero E6 -soluihin väheni IL-4:llä hoidetuissa soluissa, mutta myös IFN-γ:lle altistetuissa soluissa. Näiden havaintojen mukaisesti IL-4 ja IFN-γ alensivat SARS-CoV:n reseptorin, angiotensiinikonvertaasientsyymi 2:n (ACE2), ilmentymistä solujen pinnalla. ACE2:n vähentyneen solupintaekspression lisäksi myös ACE2:n mRNA-tasot pienenivät näiden sytokiinien käsittelyn jälkeen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että IL-4 ja IFN-γ estävät SARS-CoV:n replikaatiota osittain ACE2:n alaregulaation kautta.

**Tulos**

Interferoni-γ ja interleukiini-4 alentavat SARS-koronaviruksen ACE2-reseptorin ilmentymistä Vero E6 -soluissa.

**Esimerkki 1.1157**

DNA:n rooli soluissa on suhteellisen rajallinen, mikä johtuu ehkä komplementaaristen säikeiden välisen sidoksen asettamista rajoituksista. Solun ulkopuolella nanotekniikan insinöörit ovat kuitenkin paljastamassa DNA:n monia piilotettuja kykyjä. DNA-sekvenssi pystyy käsittelemään tietoa biokemiallisissa kokeissa, sen rakenne on ihanteellinen rakennusmateriaali, ja sen taittumisreitin ansiosta DNA voi liikkua ja reagoida ympäristöönsä. Tarkastelen tässä useita suunniteltujen DNA-molekyylien innovatiivisia sovelluksia, joitakin suunnittelun taustalla olevia suunnitteluperiaatteita ja tulevaisuuden kehitysnäkymiä. Uusien DNA-pohjaisten teknologioiden sovellukset vaihtelevat molekyylidiagnostiikasta proteiinien puhdistukseen ja terapeuttisista lääkkeistä pienten elektronisten piirien kokoamiseen. Näissä käyttötavoissa hyödynnetään DNA:n ominaisuuksia kolmella tasolla - pelkkä sekvenssi, rakenne (joka riippuu sekvenssistä) ja taittumisreitit (jotka riippuvat sekä sekvenssistä että rakenteesta) - kuten seuraavat esimerkit osoittavat. Luonnossa esiintyvän geneettisen koodin perusteella nanotekniikan asiantuntijat käyttävät nyt DNA-sekvenssejä in vitro ohjaamaan sellaisten molekyylien synteesiä ja evoluutiota, joilla on uusia toimintoja ja reaktiivisia ominaisuuksia. Kun DNA-sekvenssejä hyödynnetään muihin molekyyleihin kiinnitettynä, täydentävät molekyylit voidaan tunnistaa erittäin pieninä pitoisuuksina. DNA-sekvenssejä voidaan käyttää myös muussa kuin biologisessa ympäristössä ohjaamaan elektronisten komponenttien asettelua nanopiirissä. DNA-säikeet voivat taittua stabiileiksi rakenteiksi, joilla on arvokkaita toiminnallisia ja materiaalisia ominaisuuksia. Herkkiä DNA:n havaitsemismenetelmiä on laajennettu havaitsemaan proteiineja ja muita makromolekyylisiä kohteita, jotka ovat DNA-aptameerien eli sellaisten nukleiinihappomolekyylien kohteita, joilla on korkea sitoutumispesifisyys kohteisiinsa. Jäykistä DNA-rakenteista on koottu itsestään ristikkoja ja jopa kolmiulotteisia (3D) esineitä. DNA-ristikoilla voidaan järjestää proteiineja ja nanoelektronisia komponentteja pinnalle ennennäkemättömällä tarkkuudella, mikä mahdollistaa proteiinien ominaisuuksien ja vuorovaikutusten paremman ymmärtämisen. DNA-molekyylin taittumisreitti vakaaseen rakenteeseensa mahdollistaa sen liikkumisen ja mekaanisten toimintojen suorittamisen. DNA:n taittumisreitillä vapautuvaa energiaa on käytetty in vitro moottoreiden käyttämiseen, mikä antaa mahdollisuuden vapauttaa, tarttua tai pilkkoa kohdemolekyylejä ja jopa ohjata lääkkeiden vapautumista tiettyjen diagnostisten testien tuloksista riippuen. Tässä katsauksessa keskitytään viimeaikaiseen kehitykseen rationaalisesti suunniteltujen DNA-molekyylien tuottamisessa ja niiden sovelluksissa. Viime vuosikymmenen aikana on tapahtunut valtavaa edistystä suunnitteluperiaatteiden kehittämisessä, erityisesti DNA:n rakennetta ja taittumisreittejä hyödyntämällä, mutta myös suunniteltujen DNA-sekvenssien sovelluksissa. DNA-molekyylien in vitro -valintaa tai molekyylievoluutiota satunnaisjoukosta koskevat tekniikat ovat yhdessä tuottaneet vaikuttavia tuloksia, kuten DNA-aptameereja ja entsyymejä, jotka voivat estää haitallisten geenien ilmentymistä tai häiritä proteiinien toimintaa. Erinomaisia katsauksia valikoiduista DNA-molekyyleistä löytyy muualta 1-3 ; tässä artikkelissa esitetään vain esimerkkejä suunnitelluista DNA-molekyyleistä tai molekyyleistä, joissa yhdistyvät sekä valikoiduista että suunnitelluista molekyyleistä Tiivistelmä | DNA:ta on pitkään ihailtu sen informaatiotehtävän vuoksi solussa, mutta nyt se on nousemassa ihanteelliseksi molekyyliksi molekyyliseen nanoteknologiaan. Biologit ja biokemistit ovat löytäneet DNA-sekvenssejä ja -rakenteita, joilla on uusia toiminnallisia ominaisuuksia ja jotka kykenevät estämään haitallisten geenien ilmentymistä tai havaitsemaan makromolekyylejä pieninä pitoisuuksina. Fysiikan ja laskennan tutkijat voivat suunnitella jäykkiä DNA-rakenteita, jotka toimivat telineinä aineen organisoinnissa molekyylitasolla, ja rakentaa yksinkertaisia DNA-tietokoneita, diagnostiikkakoneita ja DNA-moottoreita. Biologisten ja teknisten edistysaskeleiden yhdistäminen tarjoaa suuria mahdollisuuksia terapeuttisiin ja diagnostisiin sovelluksiin sekä nanotason elektroniikkatekniikkaan.

**Tulos**

Suunnitellut DNA-molekyylit: molekulaarisen nanoteknologian periaatteet ja sovellukset

**Esimerkki 1.1158**

Useimmat virukset, joilla on segmentoimaton yksijuosteinen RNA-genomi, suorittavat elinkaarensa loppuun tartunnan saaneiden solujen sytoplasmassa. Huolimatta siitä, että joidenkin näiden RNA-virusten rakenneproteiinit lisääntyvät sytoplasmassa, ne kuitenkin lokalisoituvat ytimeen tiettyinä aikoina viruksen elinkaaren aikana, pääasiassa infektion alkuvaiheessa. Rajoitetut todisteet viittaavat siihen, että tämä lisää viruksen onnistunutta replikaatiota häiritsemällä tai estämällä isännän antiviraalista vastetta. RNA-virusten nukleokapsidiproteiineilla on vakiintunut, olennainen sytoplasman rooli virusten replikaatiossa ja kokoamisessa. Mielenkiintoista on, että joidenkin RNA-virusten nukleokapsidiproteiinit lokalisoituvat myös infektoituneiden solujen ytimeen/nukleoliin. Niiden ydintoimintaa ei tunneta yhtä hyvin, vaikka viime vuosina on saavutettu merkittävää edistystä. Tässä katsauksessa keskitytään sytoplasmakuorellisten RNA-virusten nukleokapsidiproteiineihin, mukaan luettuna niiden lokalisoituminen ytimeen/nukleoliin ja toiminta siinä. Nukleokapsidiproteiinien ydinlokalisoitumisen parempi ymmärtäminen voi parantaa terapeuttisia strategioita, sillä se voi olla kohde elävöittävien rokotteiden tai viruslääkkeiden kehittämiselle.

**Tulos**

Frontiers in Microbiology -lehden jakso Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses -lehden jakso Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses

**Esimerkki 1.1159**

Uloshengityksen hengityskondensaattia (EBC) käytetään yhä useammin ei-invasiivisena menetelmänä sairauksien diagnosointiin ja ympäristöaltistuksen arviointiin. Tässä raportoidaan hydrofobisen pinnan, jään ja pisaroiden puhdistuksen avulla yksinkertainen imppaukseen ja tiivistymiseen perustuva keräysmenetelmä. Ihmishenkilöt rekrytoitiin hengittämään kohti laitetta 1, 2, 3 ja 4 minuutin ajan. Uloshengitys muodostui nopeasti hydrofobiselle pinnalle pieniksi pisaroiksi, jotka myöhemmin haaskattiin 10 ml:n vierivään deionisoituun vesipisaraan. Kerätty EBC analysoitiin edelleen viljelyllä, DNA-värjäyksellä, pyyhkäisyelektronimikroskoopilla (SEM), polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja kolorimetrialla (VITEK 2) bakteerien ja virusten varalta. Kokeelliset tiedot osoittivat, että bakteerit ja virukset EBC:stä voidaan kerätä nopeasti tässä kehitetyllä menetelmällä, ja havaittu tehokkuus oli 100 ml EBC:tä 1 minuutissa. Viljely-, DNA-värjäys-, SEM- ja qPCR-menetelmillä havaittiin uloshengityksen korkeat bakteeripitoisuudet, jopa 7000 CFU/m 3 , mukaan lukien sekä elinkelpoiset että kuolleet solut eri tyyppejä. Sphingomonas paucimobilis ja Kocuria-variantit havaittiin hallitseviksi EBC-näytteissä VITEK 2 -järjestelmällä. SEM-kuvat osoittivat, että suurin osa uloshengityksen bakteereista havaittiin 0,5-1,0 mm:n kokoisina, minkä ansiosta ne voivat pysyä ilmassa pidempään, mikä aiheuttaa riskin mahdollisten tautien leviämiselle ilmassa. Yhdestä EBC-näytteestä havaittiin qPCR:n avulla myös influenssa A H3N2 -viruksia. Kehitetty menetelmä eroaa muista laitteista, jotka rajoittuvat pelkästään tiivistämiseen, ja se voidaan helposti toteuttaa sekä imppaamalla että tiivistämällä laboratoriossa, ja se voi vaikuttaa EBC-erän keräyksen nykyisiin käytäntöihin. Raportoitu työ on kuitenkin konseptin todiste, ja sen suorituskyky ei-invasiivisessa taudinmäärityksessä, kuten bakteremian ja virusinfektioiden diagnosoinnissa, on validoitava edelleen, mukaan luettuna siihen vaikuttavan matriisin vaikutukset.

**Tulos**

Bakteerien ja virusten molekulaarinen ja mikroskooppinen analyysi uloshengityksen bakteereista ja viruksista, jotka on kerätty käyttämällä yksinkertaista tiivistämis- ja tiivistämismenetelmää.

**Esimerkki 1.1160**

Taustaa: A(H1N1)-influenssapandemia ilmaantui Pohjois-Amerikassa huhtikuussa 2009 ja levisi maailmanlaajuisesti. Kuvaamme epidemiologiaa ja kansanterveydellisiä reaktioita vuoden 2009 H1N1-viruksen ensimmäiseen tunnettuun taudinpurkaukseen junassa, joka tapahtui kesäkuussa 2009 Kiinassa. Menetelmät: Sen jälkeen kun kaksi maakuntaa oli toimittanut ensimmäiset raportit vuoden 2009 H1N1-infektiosta kahdella henkilöllä, jotka olivat matkustaneet samassa junassa, teimme retrospektiivisen epidemiologisen tutkimuksen kerätäksemme tietoja matkustajilta, miehistön jäseniltä, yhteyshenkilöiltä ja terveydenhuollon tarjoajilta. Tutkimme tartuntalähdettä ja mahdollisia tartuntareittejä junassa. Kaikki tapaukset vahvistettiin reaaliaikaisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiotestillä. Tulokset: Juna nro 1223 matkusti 40 tuntia, pysähtyi 28 kertaa neljässä Kiinan maakunnassa ja kuljetti 2555 matkustajaa, jotka tekivät yhteensä 59 144 henkilötyötuntia. Vahvistettuja vuoden 2009 H1N1-tapauksia todettiin 19. Näistä 13 sai tartunnan ja sai oireita junassa, ja 6 tapausta esiintyi yhteyshenkilöissä, jotka sairastuivat lääketieteellisen seurannan aikana. Lisäksi 3 oireetonta tapausta tunnistettiin kontaktien hengitystietupoista otettujen RT-PCR-testien perusteella. Samassa vaunussa olleiden vahvistettujen tapausten yhteyshenkilöiden tartuntatauti oli suurempi kuin muissa vaunuissa olleiden yhteyshenkilöiden (3,15 % vs. 0 %, P < 0,001). Tartuntaluvut kasvoivat altistumisajan myötä. Päätelmät: Läheiset kontaktit ja pitkä altistuminen ovat saattaneet vaikuttaa vuoden 2009 H1N1-viruksen tarttumiseen junassa. Junilla on saattanut olla merkittävä rooli vuoden 2009 influenssapandemiassa.

**Tulos**

Influenssa A(H1N1)-pandemian viruksen leviäminen junassa Kiinassa.

**Esimerkki 1.1161**

joihin fuusion estävät peptidit voidaan kohdistaa spesifisesti. Antiviraalista tehoa voidaan parantaa sekvenssimuutoksilla ja lipidikonjugaatiolla sekä lisäämällä linkkereitä proteiini- ja lipidikomponenttien välille. Hyödynnämme parainfluenssa F:stä peräisin olevan, sekä parainfluenssa- että Nipah-viruksia estävän peptidisekvenssin ainutlaatuisen laajakirjoista antiviraalista aktiivisuutta tutkiaksemme peptidin orientaation ja linkkerin pituuden vaikutusta peptidien vuorovaikutukseen F:n siirtymätilojen kanssa, liukoisuuteen, kalvojen asettumiskinetiikkaan ja proteaasiherkkyyteen. Arvioimme näiden ominaisuuksien vaikutusta biodistribuutioon ja viruslääkkeiden tehoon in vitro ja in vivo. Biofysikaalisiin parametreihin perustuvan suunnittelun tuloksena saatiin peptidi, joka on erittäin tehokas inhibiittori molemmille paramyksoviruksille, ja joukko kriteerejä, joita voidaan käyttää kehitettäessä laajakirjoisia antiviraalisia lääkkeitä uusia paramyksoviruksia varten. Ihmisen parainfluenssavirukset (HPIV) ovat respirovirus- (HPIV1 ja 3) tai rubulavirussukuun (HPIV2 ja 4) kuuluvia paramyxoviruksia, jotka aiheuttavat ihmisen hengitystiesairauksia, kuten keuhkoputkentulehdusta, bronkiittia ja keuhkokuumetta imeväisillä, lapsilla tai immuunipuutteisilla henkilöillä. HPIV-lajin virukset aiheuttavat 30-40 prosenttia kaikista imeväisten ja lasten akuuteista hengitystieinfektioista 1 . Nipah-virus (NiV) on henipavirus-sukuun kuuluva zoonoottinen paramyxovirus, joka muodostaa maailmanlaajuisen terveysriskin ja jolla on laaja, ennalta arvaamaton pandemian mahdollisuus. Tämän viruksen tartunta on tuhoisa, sillä se aiheuttaa nopeasti yleistyneen vaskuliitin, joka johtaa tappavaan enkefaliittiin ja vakaviin hengitystieinfektioihin. Henipavirus-suvun jäsenten (mukaan luettuina NiV, Hendra-virus, Cedar-virus ja lukuisat äskettäin tunnistetut lajit) yleisiä luonnollisia isäntiä ovat hedelmälepakot 2,3 , mutta äskettäin tunnistetut jyrsijöistä peräisin olevat henipaviruksen kaltaiset henipavirukset, jotka aiheuttavat tappavia hengitystiesairauksia ihmisille, viittaavat siihen, että nisäkkäiden luonnollisten isäntien kirjo voi olla vieläkin laajempi 4 . Virus tarttuu ilman tai ruoan välityksellä, ja sen tartuntamekanismi on monimutkainen, eikä tartunnan estämiseksi tai hoitamiseksi ole olemassa lääkkeitä. NiV:n viimeaikainen leviäminen ihmisestä ihmiseen Aasiassa on nostanut esiin maailmanlaajuisen leviämisen todellisen mahdollisuuden. Vaikka NiV ja HPIV eroavat toisistaan liitännäissairauksiensa ja maantieteellisen sijaintinsa puolesta, ne tarttuvat samankaltaisilla mekanismeilla ja ovat alttiita samalle viruslääkitysstrategialle. Paramyxovirusinfektiot käynnistyvät viruksen ja isäntäsolun solukalvojen fuusioitumisesta. HPIV3:n, NiV:n ja muiden paramyxovirusten pintaglykoproteiineilla on kriittinen rooli virusinfektion alkutapahtumissa, sillä ne välittävät virionien kiinnittymistä soluihin ja virus- ja solukalvojen fuusioitumista. Viruksen fuusioproteiini (F), kun fuusiopeptidi - joka muodostuu F:n esiasteen pilkkomisen jälkeen sen lopulliseksi fragmentiksi - asettuu isäntäsolun solukalvoon, muodostaa ohimenevän välituotteen, joka vetää virus- ja solukalvot yhteen. F:n kummassakin ektodomeenissa olevat kaksi heptad-toistoaluetta taittuvat uudelleen muodostaen erittäin vakaan, antiparalleelisen kuuden kierteisen nipun rakenteen, joka on kytketty membraanifuusioon. Fuusion estävät peptidit voidaan kohdistaa spesifisesti tähän vaiheeseen. N-terminaalinen toisto (HRN) sijaitsee hydrofobisen fuusiopeptidin vieressä, joka tunkeutuu kohdesolukalvoon fuusioprosessin aikana. C-terminaalinen toisto (HRC) edeltää välittömästi transmembraanidomeenia. F-ekodomeenin taittuminen taaksepäin ohjaa viruksen kalvoa kohti soluun liittyvää fuusiopeptidiä, jolloin nämä kaksi kalvoa tulevat lähelle toisiaan, mikä aiheuttaa kalvon fuusioitumisen ja viruksen pääsyn sisään. Paramyxoviruksen F-proteiinien HRC:stä peräisin olevat peptidit häiritsevät kuuden kierteisen nipun muodostumista dominoivasti negatiivisella tavalla sitoutumalla ohimenevästi altistuvaan HRN-kierukkaan ohimenevässä fuusiovälikappaleessa ja estävät siten kalvofuusion 5 . Olemme osoittaneet muunnettujen fuusioinhibiittoripeptidien potentiaalin NiV:n ja HPIV:n viruslääkkeinä ja osoittaneet, että HPIV3:n HRC-domeenia vastaava sekvenssi estää tehokkaasti sekä HPIV3:n että NiV:n 6 . NiV:n ja HPIV3:n F-proteiinien fuusion jälkeisessä ytimessä olevat interheeliset pakkautumisvuorovaikutukset ovat tärkeitä tekijöitä viruksen pääsyn ja sen estämisen kannalta. Fuusioinhibiittoripeptidejä voidaan suunnitella näiden parametrien tasolla optimaalisen eston aikaansaamiseksi, mikä lisää tehoa molempiin viruksiin [6] [7] [8] [9] [10] . Kolesterolin konjugoiminen fuusionestäjäpeptidiin lisää NiV:n viruslääkkeen aktiivisuutta jopa 100-kertaisesti kohdistamalla peptidin plasmakalvoon, jossa fuusio tapahtuu 8 , ja antaa fuusionestäjälle kyvyn lokalisoitua keskushermostoon, mikä ehkäisee ja hoitaa NiV-infektiota menestyksekkäästi kultaisen hamsterin tautimallissa 6 . Yllättävää kyllä, tehokkaimmat NiV:n ja siihen sukulaisen Hendra-viruksen (HeV) viruslääkkeisiin käytettävät antiviraaliset peptidit ovat HPIV:n F-viruksesta peräisin olevia peptidejä3. Tässä käsiteltävässä antiviraalisessa strategiassa hyödynnetään näiden HPIV3:sta peräisin olevien inhiboivien peptidien ainutlaatuisen laajakirjoista antiviraalista aktiivisuutta paramyxovirusinfektion hoidossa. Pyrkiessämme ymmärtämään biofysikaalisia ominaisuuksia, jotka korreloivat peptidien tehon kanssa, ja siten parantamaan niiden antiviraalista hyödyllisyyttä, tutkimme lipidikonjugoitujen peptidien biofysikaalisia ominaisuuksia, jotka muuttavat aggregaatiota ja kalvoon asettumisen kinetiikkaa. Olemme tunnistaneet useita ominaisuuksia, jotka korreloivat peptidien tehon kanssa ja mahdollistavat viruksenvastaisen vaikutuksen tehostamisen sekä HPIV3:n että NiV:n osalta.

**Tulos**

Paramyxovirusten laajakirjoista antiviraalista aktiivisuutta säätelevät fuusion estävien peptidien biofysikaaliset ominaisuudet Ihmisten paramyxovirukset aiheuttavat maailmanlaajuisesti alempien hengitysteiden tauteja, kuten OPEN

**Esimerkki 1.1162**

Nekrotisoiva enterokoliitti (NEC) on vastasyntyneen yleisin vakava, hankittu ruoansulatuskanavan sairaus. Vaikka monet muuttujat ovat yhteydessä NEC:n kehittymiseen, vain ennenaikaisuus on tunnistettu johdonmukaisesti tapauskohtaisissa tutkimuksissa. Perinteisesti iskeemisen vamman ja nekroosin aiheuttajana on pidetty sukeltajahyljerefleksiä. Suoliston iskemia on todennäköisesti viimeinen yleinen reitti NEC:ssä; se johtuu kuitenkin pikemminkin verisuonia supistavien aineiden, kuten verihiutaleita aktivoivan tekijän, vapautumisesta kuin perinataalisesta asfyksiasta. Bakteereilla ja/tai bakteeritoksiineilla on todennäköisesti keskeinen rooli NEC:n patogeneesissä edistämällä tulehdusvälittäjäaineiden tuotantoa. Ruokintakäytäntöjen rooli NEC:n patogeneesissä on edelleen kiistanalainen. NEC:tä sairastavien imeväisten hoitoon kuuluu yleensä suolen lepohoito, mahalaukun dekompressio, systeemiset antibiootit ja parenteraalinen ravitsemus. Perforaation saaneet lapset yleensä leikataan, mutta viime aikoina on kuitenkin herännyt kiinnostus primaariseen vatsakalvotyhjennykseen vaihtoehtona. NEC:n ennaltaehkäisy on edelleen vaikeaa. Ennenaikaisen synnytyksen välttäminen, synnytystä edeltävien steroidien käyttö ja äidinmaidon syöttäminen ovat käytäntöjä, joista on eniten hyötyä. Minkä tahansa muun strategian käytön tulisi odottaa uusia tutkimuksia.

**Tulos**

Nekrotisoivan enterokoliitin hoito ja ehkäisy

**Esimerkki 1.1163**

Puolet ihmisväestöstä on vaarassa saada tartunnan niveljalkaisten välittämältä virukselta. Monet näistä arboviruksista, kuten Länsi-Niilin, dengue- ja zikavirukset, tarttuvat ihmisiin tartunnan saaneen hyttysen pureman välityksellä. Tarttuva inokulaatio on peräisin hyönteissoluista, mikä antaa viruspartikkeleille erityisiä ominaisuuksia, joita ei ole tartunnan saaneiden selkärankaisten isäntäsolujen tuottamissa sekundäärisissä tartuntatautipartikkeleissa. Hyönteissoluista peräisin olevat hiukkaset eroavat toisistaan viruksen rakenneproteiinien glykosylaation ja kuoren lipidipitoisuuden sekä sytokiinien induktion suhteen. Jotta niveljalkaisten tuottamaa inokulumia voitaisiin jäljitellä tarkasti, arbovirukset olisi näin ollen johdettava niveljalkaisten soluista. Aiemmissa tutkimuksissa replikonigenomia on pakattu nisäkässoluihin replikonipartikkelien tuottamiseksi, jotka käyvät läpi vain yhden infektiokierroksen, mutta replikonipartikkelien pakkaamista hyttyssoluihin ei ole tutkittu. Tässä tutkimuksessa optimoimme Länsi-Niilin viruksen replikonigenomin pakkaamisen hyttyssoluihin ja tuotimme replikonipartikkeleita suurina pitoisuuksina, minkä ansiosta pystyimme jäljittelemään hyttyssoluista peräisin olevaa virusinokulaatiota. Nämä hiukkaset olivat kypsiä, ja niiden genomiekvivalentti-infektiivinen yksikkö oli samanlainen kuin täyspitkän Länsi-Niilin viruksen. Tämän jälkeen vertasimme hyttyssoluista peräisin olevia hiukkasia nisäkässoluista peräisin oleviin hiukkasiin hiirissä. Molemmat replikonihiukkaset tartuttivat ihon inokulaatiokohdassa ja valuvan imusolmukkeen 3 tuntia inokulaation jälkeen. Nisäkässoluista peräisin olevat replikonipartikkelit levisivät inokulaatiokohdasta pernaan ja kontralateraalisiin imusolmukkeisiin huomattavasti enemmän kuin hyttyssoluista peräisin olevat partikkelit. Tämä in vivo -ero Länsi-Niilin replikonien leviämisessä inokulaatiossa osoittaa, miten tärkeää on käyttää niveljalkaisten soluista peräisin olevia partikkeleita arbovirustartunnan varhaisten tapahtumien mallintamiseen, ja korostaa näiden uusien niveljalkaisten soluista peräisin olevien replikonipartikkelien arvoa arbovirusten varhaisimpien virus-isäntä-vuorovaikutusten tutkimisessa. Monet kansanterveyden kannalta huolestuttavat uudet virukset ovat niveljalkaisten levittämiä, kuten puutiaisaivotulehdus, dengue-, zika-, chikungunya- ja Länsi-Niilin virukset. Arbovirukset säilyvät luonnossa virusspesifisten siirtokiertojen kautta, joihin niveljalkaiset osallistuvat (esim. PLOS Neglected Tropical Diseases | English).

**Tulos**

Hyttyssoluista peräisin olevat Länsi-Niilin viruksen replikonihiukkaset jäljittelevät arboviruksen inokulaatiota ja niiden leviäminen hiirissä on vähäisempää.

**Esimerkki 1.1164**

Länsi-Niilin virus (WNV) kuuluu Flavivirus-sukuun, ja se aiheuttaa kuumeista sairautta, sporadista enkefaliittia ja halvauksia. WNV:n kapsidilla (Cp) uskotaan olevan rooli näiden oireiden aiheuttamisessa kaspaasi-3- ja kaspaasi-9-riippuvaisen apoptoosin kautta. Käyttämällä WNVCp:tä syöttinä hiiva-kaksoishybridimäärityksessä havaitsimme, että Hsp70 on vuorovaikutuksessa WNVCp:n kanssa. Hsp70:n ja WNVCp:n välinen vuorovaikutus vahvistettiin edelleen puhdistettujen proteiinien avulla. Hsp70:n poistoanalyysi osoitti, että WNVCp voi sitoutua Hsp70:n substraattia sitovaan domeeniin. WNVCp:n läsnäolo Hsp70-riippuvaisessa taittumisjärjestelmässä esti b-galaktosidaasin (b-gal) uudelleen taittumisen, mikä osoitti, että WNVCp saattaa toimia Hsp70:n negatiivisena säätelijänä. Lopuksi WNVCp:n sytotoksinen vaikutus 293T-soluissa estettiin ektooppisella Hsp70:llä, mikä viittaa Hsp70:n negatiiviseen säätelyyn WNVCp:n suhteen. Tuloksemme viittaavat Hps70:n mahdolliseen negatiiviseen säätelevään rooliin WNV-infektioreitillä.

**Tulos**

Hsp70 toimii Länsi-Niilin viruksen kapsidiproteiinin negatiivisena säätelijänä suoran vuorovaikutuksen kautta.

**Esimerkki 1.1165**

Integraalikalvoproteiinien transmembraanidomeenit (TMD) ovat osoittautuneet tärkeimmiksi solunsisäisen lokalisoitumisen ja kuljetuksen määrittäjiksi erittävissä ja endosyyttisissä reiteissä. Toisin kuin sytosolisissa domeeneissa olevat lajittelusignaalit, TMD:n lajittelun määräävät tekijät eivät ole konservoituja aminohapposekvenssejä vaan fysikaalisia ominaisuuksia, kuten transmembraanialueen pituus ja hydrofiilisyys. Lajittelun taustalla oleva lajittelukoneisto on vielä heikosti tunnettu, mutta useita mekanismeja on ehdotettu, mukaan lukien TMD:n tunnistaminen transmembraanisten lajittelureseptorien toimesta ja jakautuminen kalvon lipidididomeeneihin. Seuraavassa tarkastellaan TMD:n lajittelutekijöiden luonnetta ja sitä, miten ne voivat sanella transmembraaniproteiinien lokalisaation ja kuljetuksen.

**Tulos**

Ankkureita: Transmembraanidomeenien välittämä proteiiniliikenne

**Esimerkki 1.1166**

Viime vuosina verkostoteoria on menestyksekkäästi luonnehtinut erilaisten monimutkaisten järjestelmien osatekijöiden välistä vuorovaikutusta biologisista, teknologisiin ja sosiaalisiin järjestelmiin. Viime aikoihin asti huomiota kiinnitettiin kuitenkin lähes yksinomaan verkkoihin, joissa kaikkia komponentteja käsiteltiin samanarvoisina, mutta samalla jätettiin huomiotta kaikki lisätieto tutkittavien vuorovaikutusten ajallisista tai kontekstiin liittyvistä ominaisuuksista. Vasta viime vuosina verkostotutkijat ovat hyödyntäneet reaaliaineistojen lisääntynyttä resoluutiota ja kohdistaneet kiinnostuksensa reaalimaailman järjestelmien monitahoiseen luonteeseen ja ottaneet nimenomaisesti huomioon verkostojen ajallisesti vaihtelevan ja monikerroksisen luonteen. Tarjoamme tässä kattavan katsauksen sekä rakenteelliseen että dynaamiseen organisaatioon, joka muodostuu graafien rakenneosien välisistä erilaisista suhteista (kerroksista), ja käsittelemme useita olennaisia kysymyksiä perusrakenteellisten toimenpiteiden täydellisestä uudelleenmäärittelystä sen ymmärtämiseen, miten verkon monikerroksisuus vaikuttaa prosesseihin ja dynamiikkaan.

**Tulos**

Monikerrosverkkojen rakenne ja dynamiikka

**Esimerkki 1.1167**

Taustaa: Terveys- ja lääketieteellisen tutkimuksen perusta on tieto. Tietojen jakaminen helpottaa tutkimuksen edistymistä ja vahvistaa tiedettä. Tietojen jakamisesta tutkimuksessa keskustellaan laajasti kirjallisuudessa, mutta näyttöön perustuvia kannustimia, jotka edistäisivät tietojen jakamista, ei näytä olevan. Menetelmät: Terveydenhuollon ja lääketieteen tutkimuskirjallisuuden systemaattisen katsauksen (rekisteröinti: doi.org/10.17605/OSF.IO/6PZ5E) avulla pyrittiin löytämään näyttöön perustuvia kannustimia, joissa tutkittiin tietojen jakamisastetta ennen ja jälkeen empiirisen tutkimuksen. Olimme myös kiinnostuneita määrittelemään ja luokittelemaan kannustimien tärkeyttä käsittelevien mielipidekirjoitusten määrän, sellaisten havainnointitutkimusten määrän, joissa analysoitiin tietojen jakamisastetta ja -käytäntöjä, sekä strategiat, joilla pyrittiin lisäämään tietojen jakamisastetta. Tulokset: Ainoastaan yhtä kannustinta (avoimen datan merkkien käyttö) on testattu terveys- ja lääketieteellisessä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tietojen jakamisastetta. Mielipidekirjoitusten määrä (n = 85) ylitti artikkeleita testaavien strategioiden määrän (n = 76), ja havainnointitutkimusten määrä ylitti molemmat (n = 106). Päätelmät: Kun otetaan huomioon, että tiedot ovat näyttöön perustuvan terveys- ja lääketieteellisen tutkimuksen perusta, on paradoksaalista, että on olemassa vain yksi näyttöön perustuva kannustin tietojen jakamisen edistämiseksi. Tarvitaan lisää hyvin suunniteltuja tutkimuksia, jotta tietojen jakamisen nykyistä vähäistä määrää voidaan lisätä. Huolimatta nykyisestä siirtymästä kohti avoimempaa dataa terveys- ja lääketieteellisessä tutkimuksessa ei näytä olevan näyttöön perustuvia kannustimia, jotka lisäisivät tietojen jakamista. Järjestelmällisen katsauksen avulla varmistettiin, että tällä alalla ei ole näyttöön perustuvia kannustimia. Tässä tutkimuksessa pyritään systemaattisesti tarkastelemaan kirjallisuutta ja arvioimaan ja syntetisoimaan tieteellisiä tutkimusasiakirjoja, jotka koskevat kannustimia, joita on testattu tietojen jakamisen lisäämiseksi terveys- ja lääketieteellisessä tutkimuksessa.

**Tulos**

Mitkä kannustimet lisäävät tietojen jakamista terveys- ja lääketieteellisessä tutkimuksessa? Systemaattinen katsaus

**Esimerkki 1.1168**

Virus eristettiin 2 päivän ikäisistä hiiristä, joihin oli inokuloitu joko keuhkojen tai veren homogenaatteja kahdesta eri puffinoosiin sairastuneesta shearwaterista. Tartunnan saaneiden imeväisten hiirten aivojen ja tartunnan saaneiden NCTC-1469 (hiiren maksa) -soluviljelmien tutkiminen elektronimikroskoopilla paljasti viruspartikkeleita ja koronavirukselle tyypillisiä inkluusiokappaleita. Neutralointi-, komplementtisidonta- ja fluoresenssivasta-ainetestit osoittivat, että virus oli sukua hiiren hepatiittivirukselle. Virusta ei eristetty 445:stä kontrolloidusta, ei-tartunnan saaneesta hiirestä. Neutraloivia vasta-aineita ei havaittu 39:ssä sairastuneista lokkilinnuista saadussa seerumissa eikä kahdessa ilmeisesti terveistä linnuista saadussa seerumissa. Kahdelle viruksella rokotetuille lokkilinnuille ei kehittynyt kliinisiä infektio-oireita. Keskustellaan siitä, eristettiinkö virus lokkilinnuista vai laboratoriohiiristä. 1 Arch. Virol. 73/1 0304-8608/82/0073/0001 / $ 02,60 2 P.A. NUTTALJ5 ja K. A. HAI~RAP: yksityiskohtainen tutkimus on mahdollista, koska puffinoosiepidemiat ovat säännöllisiä ja sairastuneet linnut ovat helposti saatavilla. Tässä asiakirjassa raportoidaan koronaviruksen eristämisestä puffinoosin aiheuttajan selvittämisyrityksissämme. Soluviljely NCTC elorJe 1469 (hiiren maksa) -solut saatiin Flow Laboratoriesilta (Irvine, Skotlanti), ja niitä kasvatettiin NCTC 135 -mediassa. Hiirten primaariset maerofagiviljelmät perustettiin inokuloimalla vastakuolleita hiiriä peritoneMly-sisäisesti 2-3 ml:lla MEM-Alpha-väliaineella (Gibco Bio-eult Ltd., Paisley, Skotlanti), lyömällä ruumisonteloa ja ottamalla sitten väliaine pois. Soluja, jotka suspendoitiin väliaineeseen, inkuboitiin 25 em ~ -kolvissa. Hiiren maerofagien (P 388D1) ja sian munuaisten PS-kloonin D jatkuvat solulinjat toimitti ystävällisesti tohtori J. S. Porterfield (Sir ~Vflliam Dunn School of Pathology, Oxford), ja niitä kasvatettiin kuvatulla tavalla (13, 16). Xenopus laevis ja Aedes albopictus -soluviljelmät saatiin M. Pudneylta (London School of Hygiene and Tropical Medicine), ja niitä on ylläpidetty tässä laboratoriossa useita vuosia. Xenopus-soluviljelmiä kasvatettiin Leibovitzin elatusaineessa L-15, jota täydennettiin 10 prosentin tryptoosifosfaattiliemellä, ja Aedes-soluja Mitsuhashin ja Maramoroschin elatusaineessa. BtIK-soluviljelmiä kasvatettiin Eaglen elatusaineessa (Glasgow'n modifikaatio), jota täydennettiin 10 prosentin tryptoosifosfaattiliemellä, ja Vero- ja primaarisia kananalkion fibroblasteja (CEF) Eaglen MEM:ssä. Kaikki soluviljelmät kasvatettiin 37 °C:ssa lukuun ottamatta Xenopus- ja Aedes-soluviljelmiä, jotka kasvatettiin 28 °C:ssa, ja kaikkia elatusaineita täydennettiin 10 prosentilla lämpöinaktivoitua sikiön vasikan seerumia (FCS). NCTC:n kasvualustaa täydennettiin joko 10 prosentilla FCS:ää tai 10 prosentilla hevosseerumia.

**Tulos**

Archives of Virology Eoronaviruksen eristäminen9 Puffinosis-tutkimusten aikana, joka on manx-lajin shearwaterin (Pu//inus pu/[inus) sairaus.

**Esimerkki 1.1169**

Sian epidemian ripulivirus (PEDV) on yksijuosteinen, positiivisen entsyymin omaava RNA-virus, joka kuuluu Coronaviridae-heimoon. PEDV aiheuttaa vakavaa ripulia ja kuivumista imettäville porsaille, mikä aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita sikataloudelle maailmanlaajuisesti. Stressirakeet (SG) ovat mRNA:n varastointipaikkoja, joita muodostuu erilaisissa stressitilanteissa, kuten virusinfektioissa. Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että SG:t toimivat isäntäsolujen synnynnäisessä immuniteetissa, joka rajoittaa virusten lisääntymistä. Ras-GTPaasia aktivoiva proteiinia (SH3-domeeni) sitova proteiini 1 (G3BP1) on keskeinen stressirakeiden asukasproteiini, joka käynnistää stressirakeiden kokoamisen. G3BP1:n vähentäminen estää SG:iden muodostumista ja G3BP1:n yliekspressio lisää SG:iden muodostumista. Havaitsimme, että G3BP1:n tyrehdyttäminen vaimentavalla RNA:lla lisäsi merkittävästi PEDV:n replikaatiota. Eksogeenisen G3BP1:n yliekspressio sen sijaan vähensi viruksen replikaatiota 100-kertaisesti vektorikontrolliin verrattuna. PEDV-infektoituneissa G3BP1:n köyhdyttämissä soluissa havaittiin myös pro-inflammatoristen sytokiinien, kuten interleukiini-1β:n (IL-1β) ja tuumorinekroositekijä-α:n (TNF-α), mRNA-tasojen nousua verrattuna PEDV-infektoituihin kontrollisoluihin. Kaiken kaikkiaan tuloksemme viittaavat siihen, että G3BP1:llä on antiviraalinen rooli ja se heikentää PEDV:n replikaatiota.

**Tulos**

GTPaasia aktivoivalla proteiinia sitovalla proteiinilla 1 (G3BP1) on viruksen vastainen rooli sikojen epidemiallisen ripulin virusta vastaan.

**Esimerkki 1.1170**

COVID-19-epidemian laukaisseet ensimmäiset vakavat keuhkokuumetapaukset havaittiin Wuhanissa, Kiinassa joulukuussa 2019. Vaikka ensimmäiset tautitapaukset liittyivät märkätiloihin, ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta on johtanut viruksen nopeaan leviämiseen koko Kiinassa. Kiinan hallitus on ottanut käyttöön hillintästrategioita, joihin kuuluvat kaupunkien laajuiset lukitukset, seulonnat lentokentillä ja juna-asemilla sekä epäiltyjen potilaiden eristäminen, mutta kumulatiivinen tapausmäärä kasvaa kuitenkin joka päivä. Meneillään oleva taudinpurkaus on haaste mallintajille, sillä varhaisesta kasvuradasta on saatavilla vain vähän tietoa, ja uuden koronaviruksen epidemiologisia ominaisuuksia ei ole vielä täysin selvitetty. Käytämme fenomenologisia malleja, jotka on validoitu aiempien taudinpurkausten aikana, luodaksemme ja arvioidaksemme lyhyen aikavälin ennusteita vahvistettujen raportoitujen tapausten kumulatiivisesta määrästä Hubein maakunnassa, joka on epidemian epikeskus, ja koko Kiinan kehityskulusta Hubein maakuntaa lukuun ottamatta. Keräämme Kiinan kansalliselta terveyslautakunnalta päivittäin raportoidut kumulatiiviset vahvistetut tapaukset vuoden 2019 nCoV-epidemian osalta kustakin Kiinan maakunnasta. Esitämme tässä 5, 10 ja 15 päivän ennusteet viidelle peräkkäiselle päivälle, 5. helmikuuta - 9. helmikuuta, sekä kvantifioidut epävarmuustekijät, jotka perustuvat yleistettyyn logistiseen kasvumalliin, Richardsin kasvumalliin ja osaepidemian aaltomalliin. Tässä raportoidut viimeisimmät ennusteemme, jotka perustuvat 9. helmikuuta 2020 asti toimitettuihin tietoihin, ovat suurelta osin yhdenmukaisia kaikkien kolmen esitetyn mallin kanssa ja viittaavat siihen, että seuraavien viiden päivän aikana on keskimäärin 7409e7496 uutta vahvistettua tapausta Hubeissa ja 1128e1929 uutta tapausta muissa maakunnissa. Mallit ennustavat myös keskimääräistä kumulatiivista kokonaistapausmäärää 37 415-38 028 tapausta Hubeissa ja 11 588-13 499 tapausta muissa maakunnissa 24. helmikuuta 2020 mennessä. Keskimääräiset arviot ja epävarmuusrajat sekä Hubeissa että muissa maakunnissa ovat pysyneet suhteellisen vakaina kolmen viimeisen raportointipäivän aikana (7.-9. helmikuuta). Havaitsemme myös, että jokainen malli ennustaa epidemian saavuttaneen kyllästymisen sekä Hubeissa että muissa maakunnissa. Tuloksemme viittaavat siihen, että Kiinassa toteutetut hillitsemisstrategiat vähentävät tartuntoja onnistuneesti ja että epidemian kasvu on hidastunut viime päivinä.

**Tulos**

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

**Esimerkki 1.1171**

Motivaatio: Sen avulla voidaan poimia useita relevantteja rakenteita RNA-sekvenssin taittumisavaruudesta, mikä on parempi vaihtoehto kuin keskittyä yhteen rakenteeseen, jonka vapaa energia on minimaalinen. Raportoimme tämän lähestymistavan viimeaikaisista laajennuksista. Tulokset: Olemme rakentaneet alkuperäisen RNASHAPES-ohjelman uudelleen komponenttivarastoksi, jonka avulla voimme integroida useita vakiintuneita työkaluja RNA:n rakenteen analysointiin: RNASHAPES, RNAALISHAPES ja PKNOTSRG, mukaan lukien sen tuore laajennus PKISS. Sen sivutuotteena saamme aiemmin saavuttamattomissa olleita toimintoja: esimerkiksi PKISS:n avulla voimme nyt tehdä abstraktia muotoanalyysiä rakenteille, joissa on pseudoknootteja aina kissing hairpin -motiivien monimutkaisuuteen asti. Uusi työkalu PALIKISS voi ennustaa kissing hairpin -motiiveja kohdistetuista sekvensseistä. Integroinnin ohella myös työkalujen toiminnallisuutta laajennettiin monin tavoin. Saatavuus ja toteutus: Työkalu on aiempaan tapaan saatavilla Bielefeldin bioinformatiikkapalvelimella osoitteessa

**Tulos**

Sekvenssianalyysi RNA-muotoinen studio

**Esimerkki 1.1172**

Virukset mutatoituvat helposti ja saavat kyvyn tartuttaa uusia isäntiä, mutta saatavilla on vain vähän tietoa siitä, kuinka monta mahdollista isäntäaluetta laajentavaa mutaatiota mahdollistaa jonkin uuden isännän tartuttamisen, sekä näiden mutaatioiden vaikutuksista alkuperäisten ja uusien isäntien kuntoon. Saadaksemme käsityksen isäntäalueen laajenemisprosessista eristimme ja sekvensoimme 69 itsenäistä dsRNA-bakteriofagi 6:n mutanttia, jotka pystyvät infektoimaan uuden isännän, Pseudomonas pseudoalcaligenesin. Löysimme yhteensä ainakin 17 ainutlaatuista mutaatiosarjaa näistä 69 mutantista. Testasimme 17:stä mutanttigenotyypistä 13:n kelpoisuuden P. pseudoalcaligenes -bakteerilla ja laboratorion vakioisännällä, P. phaseolicolalla. Mutaatioilla oli huomattavasti alhaisempi kunto P. pseudoalcaligenes -lajilla kuin P. phaseolicolalla. Lisäksi 12 mutanttia 13:sta tutkitusta mutantista osoitti heikentynyttä kuntoa P. phaseolicolalla verrattuna villiintyneeseen 6:een, mikä vahvistaa antagonistisen pleiotropian yleisyyttä isäntäalueen laajentuessa. Lisäkokeet paljastivat, että näiden kuntoerojen mekaaninen perusta oli todennäköisesti isännän kiinnittymiskyvyn vaihtelu. Lisäksi osoitimme proteiinien laskennallisen mallintamisen avulla, että isäntäalueen laajentamiseen liittyvät mutaatiot tapahtuivat faagin isäntään kiinnittyvän proteiinin pinnalla olevissa hotspotissa, jotka ovat vastapäätä oletettua hydrofobista ankkurointidomeenia.

**Tulos**

Bakteriofagi 6:n isäntäalueen mutaatioiden esiintymistiheys ja niiden seuraukset elinvoimaisuudelle

**Esimerkki 1.1173**

Monet virukset koodaavat antagonisteja, jotka estävät interferonin (IFN) induktion. Fibroblastien infektio hiiren hepatiittikoronaviruksella (MHV) ja SARS-koronaviruksella (SARS-CoV) ei johtanut IFN:n induktioon osallistuvan keskeisen transkriptiotekijän, interferonia säätelevän tekijän 3 (IRF3), ydintranslokaatioon eikä IFN:n mRNA:n transkription induktioon. MHV- ja SARS-CoV-infektio ei myöskään pystynyt estämään poly(I:C)- tai Sendai-viruksen aiheuttamaa IFN-induktiota, mikä viittaa siihen, että nämä CoV:t eivät inaktivoi IRF3:n välittämää transkription säätelyä, vaan ilmeisesti estävät replikatiivisen RNA:n havaitsemisen solujen aistimismolekyyleillä. Tietomme osoittavat, että viruksen RNA:n suojaaminen isäntäsolun antureilta saattaa olla koronavirusten tärkein yleinen mekanismi IFN-induktion estämiseksi.

**Tulos**

Ryhmän 2 koronavirukset estävät välittömän varhaisen interferoni-induktion suojaamalla viruksen RNA:ta isäntäsolujen tunnistamiselta.

**Esimerkki 1.1174**

Dengue-viruksen (DENV) biologian alalla on saavutettu merkittävää edistystä käyttämällä käänteisen genetiikan avulla saatuja infektiivisiä klooneja. Näiden kloonien rakentaminen perustuu yleensä korkean tai matalan kopioluvun plasmideihin, hiivan keinotekoisiin kromosomeihin, hiiva-Escherichia coli -sukkulavektoreihin ja bakteerien keinotekoisiin kromosomeihin (BAC). Näiden kloonien transkriptioon on jatkuvasti käytetty prokaryoottisia promoottoreita. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää uusi DENV-infektioklooni BAC:ssa sytomegaloviruksen välittömän varhaisen promoottorin ohjaamana ja tuottaa virus, jossa on fuusioitunut kuorivihreä fluoresoiva proteiini, jotta virusinfektiota voitaisiin seurata. Vero-solujen transfektio DENV:n infektiivistä kloonia koodaavalla plasmidilla helpotti sellaisten infektiivisten hiukkasten talteenottoa, joiden titraus kasvoi C6/36-soluissa tapahtuneiden sarjakierrosten jälkeen. Rekombinanttiviruksen plakkikoko ja synsytiafenotyypit olivat samanlaisia kuin emoviruksen. Huolimatta havaitusta autonomisesta replikaatiosta ja viruksen genomin vähäisen määrän havaitsemisesta kahden passage-kerran jälkeen, vihreän fluoresoivan proteiinin ja Renilla-luciferaasin reportterigeenien lisääminen vaikutti negatiivisesti viruksen pelastamiseen. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa käytetään sytomegaloviruksen promoottorin valvonnassa olevaa DENV-infektiokloonia helpottamaan rekombinanttien virusten talteenottoa ilman in vitro -transkriptiota. Tästä uudesta molekyylikloonista on hyötyä replikaation, kokoamisen ja patogeneesin molekyyliperustan selvittämisessä, mahdollisten viruslääkkeiden arvioinnissa ja rokotekandidaattien kehittämisessä heikennetyille rekombinantti-viruksille.

**Tulos**

Bakteerin keinotekoiseen kromosomiin kootun uuden DNA:n avulla levitettävän dengueviruksen tyypin 2 tartuntakloonin kehittäminen.

**Esimerkki 1.1175**

Taustaa: Se on yleistyvä kansanterveysongelma koko Kaakkois-Aasiassa, ja se on yleisin aikuisten akuutin bakteerimeningiitin aiheuttaja Vietnamissa. Taudin taustalla olevista riskitekijöistä tiedetään vain vähän. Tapaus-verrokkitutkimus, jossa jokaiselle potilaalle tehtiin asianmukainen sairaala- ja yhteisökontrolli, tehtiin toukokuun 2006 ja kesäkuun 2009 välisenä aikana. Mahdollisia riskitekijöitä arvioitiin standardoidulla kyselylomakkeella ja tutkimalla tapausten, kontrollien ja heidän sikojensa kurkun ja peräsuolen S. suis -kantajuus reaaliaikaisella PCR:llä ja ottamalla pyyhkäisynäytteistä viljelyä. Rekrytoimme 101 S. suis -meningiittitapausta, 303 sairaalakontrollia ja 300 yhteisön kontrollia. Monimuuttuja-analyysissä S. suis -infektion riskitekijöiksi tunnistettiin jompaankumpaan kontrolliryhmään verrattuna muun muassa ''korkean riskin'' ruokien syöminen, mukaan lukien sellaiset ruoat kuin vajaakypsennetty sian veri ja sian suolisto (OR 1 = 2,22; 95 %CI = [1,15-4,28] ja OR 2 = 4.44; 95%CI = [2,15-9,15]), sioihin liittyvät ammatit (OR 1 = 3,84; 95%CI = [1,32-11,11] ja OR 2 = 5,52; 95%CI = [1,49-20,39]) ja altistuminen sioille tai sianlihalle ihovammojen yhteydessä (OR 1 = 7,48; 95%CI = [1,97-28,44] ja OR 2 = 15,96; 95%CI = [2,97-85,72]). S. suis -spesifistä DNA:ta havaittiin kuuden potilaan peräsuolen ja kurkun pyyhkäisynäytteissä ja se viljeltiin kahdesta peräsuolinäytteestä, mutta sitä ei havaittu 1522 terveen henkilön tai potilaan, joilla ei ollut S. suis -infektiota, vastaavissa näytteissä. Päätelmät: Tässä tapauskontrollitutkimuksessa, joka on suurin prospektiivinen epidemiologinen arviointi tästä taudista, on todettu, että tärkeimmät S. suis -bakteerien aiheuttamaan aivokalvontulehdukseen liittyvät riskitekijät ovat Aasian osissa suosittujen "riskialttiiden" ruokien syöminen, ammatillinen altistuminen sioille ja sianlihatuotteille sekä sianlihan valmistaminen, jos siinä on ihovaurioita. Näihin riskitekijöihin voidaan puuttua kansanterveyskampanjoissa, joilla pyritään ehkäisemään S. suis -tartuntoja. Viittaus: S: Ho DTN, Le TPT, Wolbers M, Cao QT, Nguyen VMH, et al. (2011) Risk Factors of Streptococcus suis Infection in Vietnam. A Case-Control Study. PLoS ONE 6(3): e17604.

**Tulos**

Streptococcus suis -infektion riskitekijät Vietnamissa. Tapaus-verrokkitutkimus

**Esimerkki 1.1176**

Ympäristön muutoksilla on kiistaton vaikutus tartuntatautien esiintymiseen, levinneisyyteen ja kehitykseen, erityisesti vektorien levittämien tautien osalta. Globaalimuutoksella tarkoitetaan ihmisen toiminnan aiheuttamia ympäristömuutoksia, jotka vaikuttavat biosfäärissä toimiviin perusmekanismeihin. Tässä asiakirjassa käsitellään viime aikoina havaittuja muutoksia eräissä tärkeissä arbovirustaudeissa (niveljalkaisten levittämät virustautitartunnat) ja pohditaan, mikä rooli globaalimuutoksella on voinut olla näissä muutoksissa. Malleiksi on valittu kaksi tärkeintä eläinten arbovirustautia, bluetongue-tauti (BT) ja Länsi-Niilin kuume/enkefaliitti (WNF). Molemmissa tapauksissa on viimeisten 15 vuoden aikana havaittu merkittävä harppaus eteenpäin, minkä vuoksi niitä on pidetty nousevina tauteina eri puolilla maailmaa. BT, joka vaikuttaa kotieläiminä pidettäviin märehtijöihin, on hiljattain aiheuttanut Euroopassa ennennäkemättömän epitsootian, joka on aiheuttanut valtavia taloudellisia tappioita. WNF vaikuttaa luonnonvaraisiin eläimiin (lintuihin), kotieläimiin (hevoseläimiin) ja ihmisiin, joten zoonoottisena tautina se aiheuttaa esiintymisensä taloudellisten seurausten lisäksi merkittävän kansanterveydellisen uhan. Länsi-Niilin virus (WNV) on levinnyt viimeisten 12 vuoden aikana maailmanlaajuisesti ja erityisesti Amerikassa, jossa sitä esiintyi ensimmäisen kerran vuonna 1999, ja se on sen jälkeen levinnyt koko Amerikkaan ja aiheuttanut vakavan epidemian, jolla on tuhoisat seuraukset kansanterveydelle, luonnonvaraisille eläimille ja karjalle. Euroopassa WNV on tunnettu jo kauan sitten, mutta sen esiintyvyys on lisääntynyt huomattavasti vasta 1900-luvun viimeisten vuosien jälkeen. Olosuhteet, kuten ilmaston lämpeneminen, muutokset maankäytössä ja vesihuollossa, matkustamisen lisääntyminen, eläinkauppa ja muut, voivat vaikuttaa merkittävästi molemmissa taudeissa havaittuihin muutoksiin. Esitetään seuraava kysymys: Mikä on maailmanlaajuisten muutosten osuus näiden tautien nykyiseen lisääntymiseen maailmassa?

**Tulos**

Eläinten virustaudit ja globaalimuutos: bluetongue-tauti ja Länsi-Niilin kuume esimerkkeinä.

**Esimerkki 1.1177**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) ensimmäinen tuontitapaus Kiinassa sattui hiljattain, mikä mahdollisti vasta-ainetitterien karakterisoinnin potilaan seerumisarjoissa käyttämällä seuraavia menetelmiä, jotka perustuvat rekombinantti-viruksen rakenneantigeeneihin: inaktivoitu MERS-koronavirus (MERS-CoV) entsyymi-immunosorbenttimääritys (ELISA), rekombinantti MERS-CoV-piikki (S tai S:n fragmentit) ELISA, nukleoproteiini (NP) ELISA ja MERS S:n pseudoviruksen partikkelipohjainen neutralointitesti (ppNT). Infektion pitkittäisprofiili osoitti, että serokonversio, joka havaittiin rekombinanttiseen solunulkoiseen domeeniin, S-, S1- ja reseptoria sitovaan domeeniin (reseptor-binding domain, RBD) perustuvilla ELISA-testeillä, tapahtui yhtä aikaisin kuin neutraloivat vasta-aineet havaittiin ppNT-testillä ja aikaisemmin kuin vasta-aineet havaittiin inaktivoidun MERS-CoV:n ja N-terminaalisen domeenin (NTD) ELISA-testillä. NP-ELISA-testillä havaitut vasta-aineet esiintyivät viimeisenä. S1-, RBD- ja NP-ELISA-testien ja inaktivoidun MERS-CoV-ELISA-testin välillä havaittiin vahva korrelaatio. S- ja RBD-ELISA-testit korreloivat vahvasti kaupallisen S1-ELISA-testin kanssa. S-ELISA korreloi voimakkaasti ppNT:n kanssa, vaikka MERS-CoV-, S1-, NTD- ja RBD-ELISA-testit korreloivat myös merkittävästi ppNT:n kanssa (Po0,001).

**Tulos**

MERS-CoV-vasta-aineiden karakterisointi MERS-CoV:n eri rekombinanttirakenneantigeenejä vastaan Kiinassa esiintyneessä tuontitapauksessa.

**Esimerkki 1.1178**

Yhden lauseen tiivistelmä: CmpA on Legionella pneumophila -bakteerin OmpA:n kaltainen proteiini, jota tarvitaan tehokkaaseen solunsisäiseen replikaatioon sekä primaarisissa makrofageissa että ympäristön isännässä Acanthamoeba castellanii -bakteerissa. Toimittaja: OmpA:n kaltainen proteiinidomeeni on yhdistetty peptidoglykaania sitoviin proteiineihin, ja sitä esiintyy usein bakteeripatogeenien virulenssitekijöissä. Solunsisäinen patogeeni Legionella pneumophila koodaa kuutta proteiinia, jotka sisältävät OmpA:n kaltaisen domeenin, ja niiden joukossa on erittäin konservoitunut karakterisoimaton proteiini, jonka nimesimme CmpA:ksi. Tässä tutkimuksessa pyrimme karakterisoimaan CmpA-proteiinia ja määrittämään sen osuuden L. pneumophilan solunsisäiseen selviytymiseen. Sekundaarirakenneanalyysi viittaa siihen, että CmpA on sisäkalvoproteiini, jonka C-teminuksessa on peptidoglykaaniin sitoutuva domeeni. CmpA-mutantti pystyi lisääntymään normaalisti liemessä, mutta se ei pystynyt kilpailemaan isogeenisen villityyppikannan kanssa solunsisäisessä kasvukilpailumittauksessa. cmpA-mutantti osoitti myös merkittäviä solunsisäisiä kasvuvikoja sekä alkueläin-isännässä Acanthamoeba castellanii että primaarisissa luuydinperäisissä makrofageissa, joissa myös soluihin imeytyminen oli heikentynyt. CmpA-fenotyypit palautuivat täysin, kun CmpA:ta ekspressoitiin in trans. Tässä esitetyt tiedot osoittavat CmpA:n olevan L. pneumophilan uusi virulenssitekijä, jota tarvitaan tehokkaaseen solunsisäiseen lisääntymiseen sekä nisäkkäiden että alkueläinten isännissä.

**Tulos**

Legionella pneumophila -bakteerin konservoitunut OmpA:n kaltainen proteiini, jota tarvitaan tehokkaaseen solunsisäiseen replikaatioon.

**Esimerkki 1.1179**

Sian sirkovirustyypin 2 (PCV2) on äskettäin raportoitu aiheuttavan UPR-vasteen (unfolded protein response) PERK/eIF2α-reitin (RNA-aktivoituneen proteiinikinaasin kaltainen endoplasmisen retikulumin (ER) kinaasi/eukaryoottinen initiaatiotekijä 2α) aktivoitumisen kautta. Tässä tutkimuksessa pyrittiin tutkimaan, mikä virusproteiini voisi olla mukana UPR:n indusoimisessa ja johtaisiko tämä solutapahtuma virusproteiinia ilmentävien solujen apoptoosiin. Ohimenevällä ilmentämisellä havaitsimme, että sekä PCV2:n replikaasi- (Rep) että kapsidiproteiinit (Cap) voivat indusoida ER-stressiä, mikä näkyi PERK:n lisääntyneenä fosforylaationa ja sitä seuraavana eIF2α-ATF4 (aktivoiva transkriptiotekijä 4)-CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein) -akselin aktivoitumisena. Cap-ekspressio, mutta ei Rep, vähensi merkittävästi antiapoptoottista B-solulymfooma-2:ta (Bcl-2) ja lisäsi kaspaasi-3:n pilkkoutumista, mikä johtui mahdollisesti CHOP:n lisääntyneestä ilmentymisestä. Koska PERK:n knockdown RNA-interferenssillä vähensi selvästi Capin aiheuttamaa CHOP-ekspressiota, kaspaasi-3:n pilkkoutumista ja apoptoottista solukuolemaa mahdollisesti pelastamalla osittain Bcl-2:n ekspressiota, ehdotamme, että Capin aiheuttaman UPR:n ja apoptoosin välillä on yhteys PERK/eIF2α/ATF4/CHOP/Bcl-2-reitin kautta. Tämä tutkimus yhdessä aiempien tutkimustemme kanssa antaa tietoa PCV2-patogeneesin taustalla olevista mekanismeista.

**Tulos**

Sian sirkoviruksen tyypin 2 kapsidiproteiini indusoi taittumattoman proteiinivasteen ja sitä seuraavan apoptoosin aktivoitumisen \*

**Esimerkki 1.1180**

Taustaa: Kuitenkin erot seurantamenetelmissä ja terveydenhuoltokäyttäytymisessä rajoittavat maiden välisiä vertailuja. Menetelmät: Tuloksia verrattiin yhteisötutkimuksista, joissa mitattiin terveydenhoitoon hakeutumista keuhkokuumeen vuoksi, joka oli määritelty seuraavasti: (1) yskä ja hengitysvaikeudet P2 päivän ajan tai (2) lääkärin diagnosoima keuhkokuume. Kyselyt tehtiin kuudessa paikassa Guatemalassa, Keniassa ja Thaimaassa; näissä paikoissa tehdään myös aktiivista sairaala- ja väestöpohjaista keuhkokuumeen seurantaa. Tulokset: Itse ilmoitetun keuhkokuumeen esiintyvyys edellisen vuoden aikana vaihteli 1,1 prosentista (Thaimaa) 6,3 prosenttiin (Guatemala), ja se oli yleisintä alle 5-vuotiailla lapsilla ja kaupunkialueilla. Niiden keuhkokuumeeseen sairastuneiden henkilöiden osuus, jotka hakeutuivat sairaalapalveluihin, vaihteli 12 prosentista (Guatemala, Kenia) 80 prosenttiin (Thaimaa), ja se oli suurin alle 5-vuotiailla lapsilla. Sairaalat ja yksityisten palveluntarjoajien vastaanotot olivat yleisimpiä paikkoja, joihin keuhkokuumeeseen sairastuneet hakeutuivat terveydenhuollon piiriin. Yleisimmin mainitut syyt siihen, miksi he eivät hakeutuneet terveydenhuoltoon, olivat seuraavat: (a) lievä sairaus, b) jo toipuminen ja 3) hoitokustannukset. Päätelmät: Terveydenhuoltoon hakeutuminen vaihteli suuresti eri maissa. Standardoitujen terveydenhuollon käyttöä koskevien kyselytutkimusten tulosten käyttäminen keuhkokuumeen laitospohjaisten seuranta-arvioiden mukauttamiseen mahdollistaa tarkempien ja vertailukelpoisempien arvioiden tekemisen.

**Tulos**

Valvontatietojen asettaminen asiayhteyteen: Terveydenhuollon käyttöä koskevien tutkimusten merkitys keuhkokuumeen aiheuttaman väestörasituksen ymmärtämisessä kehitysmaissa.

**Esimerkki 1.1181**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) on merkittävä tautiongelma siipikarjateollisuudelle maailmanlaajuisesti. Nykyisin käytetyillä elävillä heikennetyillä rokotteilla on taipumus muuntua ja/tai yhdistyä uudelleen kiertävien kenttäkantojen kanssa, mikä johtaa rokotteesta peräisin olevien virusmuunnosten syntymiseen. Näiden ongelmien välttämiseksi ja Egyptin ja sen naapurimaiden kannalta tarkoituksenmukaisemman rokotteen kehittämiseksi rakennettiin rekombinantti avirulentti Newcastlen tautiviruskanta LaSota, joka ilmentää Egyptissä ja Lähi-idässä esiintyvän, GI-23-linjaan kuuluvan egyptiläisen IBV:n varianttikannan IBV/Ck/EG/ CU/4/2014 koodonioptimoitua S-glykoproteiinia. IBV:n S-proteiinin villiä tyyppiä ja kahta muunneltua versiota ilmentää erikseen rNDV. S-proteiinin korkea ilmentymistaso havaittiin in vitro Western blot- ja immunofluoresenssianalyyseillä. Kaikki rNDV:llä vektoroidut IBV-rokotekandidaatit olivat geneettisesti stabiileja, lievästi heikentyneitä ja niiden kasvumalli oli verrattavissa rLaSota-alkuperäviruksen kasvumalliin. Yhden päivän ikäisten SPF White Leghorn -poikasten rokottaminen kerta-annoksella IBV S -proteiinia ilmentävillä rNDV:llä antoi merkittävän suojan kliinistä tautia vastaan IBV-haasteen jälkeen, mutta se ei vähentänyt henkitorven viruksen irtoamista. Kerta-annosrokotus antoi myös täydellisen suojan virulenttia NDV:tä vastaan. Prime-boost-rokotus, jossa käytettiin villityyppistä IBV S -proteiinia ilmentävää rNDV:tä, antoi kuitenkin paremman suojan IBV-haasteen jälkeen kliinisiä oireita vastaan ja vähensi merkittävästi henkitorven viruksen irtoamista. Nämä tulokset osoittavat, että NDV:n vektoroimat IBV-rokotteet ovat lupaavia bivalentteja rokotekandidaatteja sekä tarttuvan keuhkoputkentulehduksen että Newcastlen taudin torjumiseksi Egyptissä.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen rekombinanttirokotteen kehittäminen Egyptissä esiintyviä tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusvariantteja vastaan.

**Esimerkki 1.1182**

Muuntavan kasvutekijän (TGF-β)/TGF-β-reseptorin signaalin tiedetään edistävän solujen siirtymistä. Endometrioosipotilailla on usein havaittu TGF-β:n ylössäätelyä seerumissa/peritoneaalinesteessä ja pluripotenttisen transkriptiotekijän OCT4:n lisääntyneitä pitoisuuksia endometrioottisissa kudoksissa. Mekanismit, joiden taustalla on se, miten TGF-β/TGF-β-reseptori ja OCT4 vaikuttavat endometrioottisten solujen migraatioon, ovat kuitenkin edelleen suurelta osin tuntemattomia. Tämän vuoksi kerättiin endometrioottista kudosta, jolla oli korkea solujen migraatiokapasiteetti, potilailta, joilla oli adenomyoottinen kohdun limakalvo (n = 23) ja suklaakysta (n = 24); ja kontrollina kerättiin endometriokudosta, jolla oli matala solujen migraatiokapasiteetti normaalissa kohdun limakalvossa tai hyperplastisessa kohdun limakalvossa (n = 8). Havaitsimme, että TGF-β-reseptori I:n (TGF-β RI) ja OCT4:n mRNA-tasot olivat merkittävästi korkeammat paljon migraatiota aiheuttavissa ektooppisissa endometrioottisissa kudoksissa kuin vähän migraatiota aiheuttavissa normaalissa tai hyperplastisessa endometriumissa. Ihmisen endometrioottisissa kudoksissa havaittiin positiivisia korrelaatioita TGF-β RI:n ja OCT4:n välillä sekä joko TGF-β RI:n tai OCT4:n ja migraatioon liittyvien geenien (SNAIL, SLUG ja TWIST) välillä mRNA-tasojen osalta. TGF-βI lisäsi annosriippuvaisesti OCT4:n, SNAIL:n ja N-kadheriinin (N-CAD) geeni- ja proteiinitasoja, ja endogeenisen OCT4:n vaimentaminen tukahdutti merkittävästi TGF-βI:n indusoimat N-CAD:n ja SNAIL:n ilmentymät ihmisen primaarisissa endometrioottisissa stroomasoluissa ja ihmisen endometrioomasolulinjoissa RL95-2 ja HEC1A. Lisäksi TGF-βI lisäsi merkittävästi endometrioottisten solujen migraatiokykyä, ja OCT4:n vaimentaminen tukahdutti dramaattisesti TGF-βI:n aiheuttamaa solujen migraatioaktiivisuutta, mikä osoitettiin haavan sulkemismäärityksellä, transwell-määrityksellä ja konfokaalisella kuvalla F-aktiini-solujen jakautumisesta. Yhteenvetona voidaan todeta, että nykyiset havainnot osoittavat, että kapealla TGF-β:llä on kriittinen rooli PLOS ONE | PLOS ONE

**Tulos**

TGF-βI säätelee solujen migraatiota pluripotenttisen transkriptiotekijä OCT4:n kautta endometrioosissa

**Esimerkki 1.1183**

Yhä useammat todisteet viittaavat neutrofiilien tärkeään rooliin ihmisen demyelinoivan sairauden MS-taudin ja eläinmallin EAE:n patogeneesissä. Siksi neutrofiilien muuttoliikettä ohjaavien signaalien parempi ymmärtäminen sekä näiden solujen roolin arviointi demyelinaatiossa on tärkeää, jotta voidaan määritellä solukomponentit, jotka vaikuttavat MS-potilaiden tautiin. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin kemokiini CXCL1:n toiminnallista roolia neuroinflammaation ja demyelinaation edistämisessä EAE:ssä. Käyttämällä siirtogeenisiä hiiriä, joissa CXCL1:n ilmentyminen on tetrasykliini-indusoituvan promoottorin valvonnassa, joka on aktiivinen gliafibrillaarisen happaman proteiinin positiivisissa soluissa, osoitimme, että jatkuva CXCL1:n ilmentyminen keskushermostossa lisäsi kliinisen ja histologisen taudin vakavuutta, joka oli riippumaton enkefalitaalisten Th1- ja Th17-solujen esiintymistiheyden lisääntymisestä. Pikemminkin tauti liittyi CD11b + Ly6G + -neutrofiilien lisääntyneeseen rekrytoitumiseen selkäytimeen. Neutrofiilien kohdentaminen johti demyelinaation vähenemiseen, mikä viittaa näiden solujen rooliin myeliinivauriossa. Nämä havainnot korostavat, että CXCL1-välitteinen neutrofiilien houkuttelu CNS:ään lisää demyelinaatiota, mikä viittaa siihen, että tämä signaalireitti voi tarjota uusia kohteita terapeuttiseen interventioon.

**Tulos**

Basic CXCL1:n indusoitu CNS-ekspressio lisää neurologista tautia multippeliskleroosin hiirimallissa neutrofiilien rekrytoitumisen kautta.

**Esimerkki 1.1184**

Lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) infektio käynnistyy, kun piikkiglykoproteiini S sitoutuu kanan isäntäsolun sialiinihappoihin. Tässä tutkimuksessa tunnistimme IBV:n prototyyppikannan M41 piikin reseptoriin sitoutuvan domeenin (RBD). Analysoimalla rekombinantti-ilmentyneiden kimeeristen ja typistettyjen piikkiproteiinien kykyä sitoutua kanan kudoksiin osoitamme, että piikin N-terminaaliset 253 aminohappoa ovat sekä välttämättömiä että riittäviä sitoutumiseen kanan hengitysteihin α-2,3-sialiinihaposta riippuvaisella tavalla. M41-piikin kiinnittymisen kannalta kriittiset aminohapot sijaitsevat N-terminaalisissa jäännöksissä 19-69, jotka ovat päällekkäisiä S1-geenin hypervariaabelin alueen kanssa. Tuloksemme voivat auttaa ymmärtämään IBV:n S1-genotyyppien välisiä eroja ja IBV:n lopullista patogeneesiä kanoissa.

**Tulos**

Lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin ja kiinnittymisen kannalta kriittisten aminohappojen kartoitus.

**Esimerkki 1.1185**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia hevoseläinten arteriittiviruksen (EAV) vaikutusta tyypin I interferonin (IFN) tuotantoon. Hevosen endoteelisolut (EEC) infektoitiin EAV:n virulentilla Bucyrus-kannalla (VBS) ja IFN-ekspressiota mitattiin mRNA- ja proteiinitasoilla kvantitatiivisella reaaliaikaisella RT-PCR:llä ja IFN-biomäärityksellä, jossa käytettiin vesicular stomatitis -virusta, joka ilmentää vihreää fluoresenssiproteiinia (VSV-GFP). Kvantitatiiviset RT-PCR-tulokset osoittivat, että IFN-mRNA-tasot EAV VBS:llä infektoiduissa EEC-soluissa eivät olleet lisääntyneet verrattuna mock-infektoitujen solujen tasoihin. Kvantitatiivisen RT-PCR:n mukaisesti Sendai-viruksen (SeV) indusoima tyypin I IFN-tuotanto estyi EAV-infektiolla. Käyttämällä IFN-promoottori-luciferaasi-reportterimääritystä osoitimme myöhemmin, että EAV:n nsp:t 1, 2 ja 11 kykenivät estämään tyypin I IFN:n aktivoitumista. Näistä kolmesta nsp:stä nsp1:llä oli voimakkain estävä vaikutus. Yhdessä nämä tiedot osoittavat, että EAV:llä on kyky estää tyypin I IFN-tuotanto EEC:ssä ja nsp1:llä voi olla kriittinen rooli hevosen synnynnäisen immuunivasteen kumoamisessa.

**Tulos**

Hevosen valtimotulehdusvirus ei aiheuta interferonin tuotantoa hevosen endoteelisoluissa: Ei-rakenteellisen proteiini 1:n tunnistaminen tärkeimmäksi interferoniantagonistiksi.

**Esimerkki 1.1186**

Taustaa: CPV-2 on yksi yleisimmistä taudinaiheuttajista, jotka aiheuttavat pennuille vakavaa gastroenteriittiä. Varhainen tarkka diagnoosi on tärkeää tartunnan saaneille koirille. Viime vuosina magneettierotuksesta on tullut tehokas ja hyödyllinen väline biotesteissä. Tässä tutkimuksessa kehitettiin polymeraasiketjureaktio (PCR) yhdistettynä fluoresoivaan lateraalivirtausimmunomääritykseen (LFIA), joka perustuu magneettipuhdistusmääritykseen, CPV-2:n kvantitatiivista osoittamista varten. Tulokset: LFIA:n optimaalinen reaktiotilavuus oli 100 μl ja reaktioaika 2 minuuttia. PCR-LFIA-määrityksellä havaittiin ainoastaan CPV-2, eikä siinä havaittu muiden kuin CPV-kantojen ristiinhavaitsemista. Kokeet osoittivat analyyttiseksi herkkyydeksi 3 × 10 1 kopiota/μl ja osoittivat, että PCR-LFIA:n diagnostinen yksimielisyys perinteisen PCR:n kanssa on 100 % kliinisten näytteiden havaitsemisessa (22,6 % positiivisia, 14/62). Raja-arvo on 146. Tulokset varmennettiin edelleen sekvensoinnilla ja BLAST-ohjelmistolla. Koko prosessi PCR-vaiheesta alkaen kestää vain ~80 minuuttia. Päätelmät: Tämä lähestymistapa tarjoaa houkuttelevan alustan CPV-2:n nopeaan ja kvantitatiiviseen havaitsemiseen, ja se on erittäin lupaava kätevä molekulaarinen havaitsemisväline, joka helpottaa tautipesäkkeiden tutkimista ja oikea-aikaista reagointia.

**Tulos**

Polymeraasiketjureaktio yhdistettynä fluoresoivaan lateraalivirtausimmunomääritykseen, joka perustuu magneettipuhdistukseen koiran parvovirus 2:n nopeassa havaitsemisessa.

**Esimerkki 1.1187**

Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) Isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ) Proteomics Pathway analysis Sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) uudelleen esiintyvä variantti, joka liittyy ripuliin, on todettu Kiinassa vuoden 2010 lopusta lähtien, ja nyt se on levinnyt maailmanlaajuisesti. Tällä hetkellä kliinisistä näytteistä on onnistuttu eristämään virulentti PEDV CH/YNKM-8/2013 ja rokotekannan CV777 kaltainen AH-M. Virulentin PEDV:n taustalla olevan patogeneettisen mekanismin selvittämiseksi ja virulentin ja CV777-rokotekannan kaltaisen PEDV-infektion erojen selvittämiseksi suoritimme iTRAQ-pohjaisen vertailevan kvantitatiivisen proteomitutkimuksen Vero-soluista, jotka oli infektoitu molemmilla PEDV-kannoilla. Yhteensä 661 ja 474 eri tavoin ilmentyvää proteiinia tunnistettiin virulenttien ja CV777-rokotekannan kaltaisten isolaattien infektion yhteydessä. Ingenuity Pathway Analysis -analyysia käytettiin molempien PEDV-infektioiden kanonisten reittien ja toiminnallisten verkostojen tutkimiseen. Kokonaisvaltaiset tutkimukset paljastivat, että PEDV-virulentti kanta tukahdutti Vero-solujen proteiinisynteesiä alentamalla mTOR:n sekä sen alempana sijaitsevien kohteiden 4EBP1:n ja p70S6K:n toimintaa, mikä validoitiin immunoblottauksella. Lisäksi virulentti kanta pystyi aktivoimaan NF-κB-reittiä voimakkaammin kuin CV777-rokotekannan kaltainen isolaatti ja aiheuttamaan myös voimakkaampia tulehduskaskadeja. Nämä tiedot saattavat tarjota uusia tietoja PEDV-infektion spesifisen patogeneesin selvittämiseksi ja tasoittaa tietä tehokkaiden terapeuttisten strategioiden kehittämiselle. Biologinen merkitys: Sian epidemiallinen ripuli on nyt levinnyt maailmanlaajuisesti ja aiheuttaa valtavia taloudellisia tappioita sikataloudelle. PEDV:n ja isännän välistä immunomodulaatiota ja patogeneesiä sekä PEDV-infektioiden virulenttien ja heikennettyjen kantojen välistä eroa ei vielä tunneta. Tässä tutkimuksessa esiteltiin ensimmäistä kertaa proteomianalyysin soveltaminen virulenttien ja CV777-rokotekannan kaltaisten PEDV-infektioiden aiheuttamien koko solun proteiinimuutosten vertailemiseksi, mikä saattaa auttaa ymmärtämään PEDV:n patogeneesiä ja kehittämään viruksenvastaisia strategioita.

**Tulos**

iTRAQ-pohjainen vertaileva proteomianalyysi Vero-soluista, jotka on infektoitu virulentilla ja CV777-rokotekannan kaltaisella sian epidemian ripuliviruksen virulentilla kannalla

**Esimerkki 1.1188**

Molekyylimajakat ovat kaksoisleimattuja koettimia, joita käytetään yleensä reaaliaikaisissa PCR-määrityksissä, mutta niitä on myös konjugoitu kiinteisiin matriiseihin käytettäväksi mikrosarjoissa tai biosensoreissa. Olemme kehittäneet nestemäisen array-järjestelmän, jossa käytetään mikropallokonjugoituja molekyylimajakoita ja virtaussytometriä leimaamattomien nukleiinihappojen spesifiseen, multipleksoituun havaitsemiseen liuoksessa. Tätä array-järjestelmää varten molekyylimajakoita konjugoitiin mikropalloihin biotiini-streptavidiinisidoksen avulla. Streptavidiiniä käyttävä siltakonjugaatiomenetelmä lisäsi signaali-kohinasuhdetta, mikä mahdollisti kohteen kvantifioinnin tarkemman erottelun. Käyttämällä erikokoisia helmiä ja molekyylimajakoita kahdella fluorofoorin värillä synteettisiä nukleiinihappojen kontrollisekvenssejä havaittiin spesifisesti kolmea hengitystiepatogeeniä, mukaan lukien SARS-koronavirus, proof-of-concept-kokeissa. Kun otetaan huomioon, että rutiinivirtaussytometrit pystyvät havaitsemaan jopa neljä fluoresoivaa kanavaa, tämä uusi määritys voi mahdollistaa nukleiinihappopaneelin spesifisen multipleksin havaitsemisen yhdessä putkessa.

**Tulos**

Molekyylimajakkaan perustuva helmi-pohjainen määritys nukleiinihappojen havaitsemiseksi virtaussytometrialla

**Esimerkki 1.1189**

Suu- ja sorkkatauti GIS OpenFOAM Kotieläinten tartuntataudit, kuten suu- ja sorkkatauti (FMD), aiheuttavat huomattavaa taloudellista vahinkoa kotieläintiloille ja niihin liittyville toimialoille. Taudin leviämisen eri syistä ilmateitse tapahtuvaa leviämistä on aiemmin pidetty tärkeänä tekijänä, jota ei ole voitu hallita taudin leviämisen estämiseen tähtäävillä ennaltaehkäisevillä toimenpiteillä, joissa keskitytään suoriin ja epäsuoriin kosketuksiin. Ilman kautta tapahtuvan viruksen leviämisen ennustaminen ja ennakoiminen on tärkeää, jotta voidaan varata aikaa strategioiden kehittämiseen ja minimoida taudin aiheuttamat vahingot. Taudin leviämisen ennustamiseksi ilmateitse on tärkeää käyttää mallintamista, koska kenttäkokeet antureiden avulla ovat tehottomia, koska viruksen pitoisuudet ilmassa ovat harvinaisia. Aiempien taudinpurkausten aikana ilmateitse tapahtuneen leviämisen simulointia on parannettava sekä viljelijöiden että poliittisten päätöksentekijöiden kannalta. Tässä tutkimuksessa käytettiin ilmaista CFD-koodia (Computational Fluid Dynamics) viruksen leviämisen simuloimiseksi ilmassa. Korea Meteorological Administrationin (KMA) ennustetiedot liitettiin suoraan kehitettyyn malliin reaaliaikaista ennustamista varten 48 tunnin ajan kolmen tunnin välein. Laskenta-aikojen lyhentämiseksi ilmassa leviävän viruksen skalaarikuljetus simuloitiin CFD:llä lasketun ilmavirtauksen tietokannan perusteella tutkittavalla alueella käyttäen edustavia tuuliolosuhteita. Simulointituloksia ja säätietoja käytettiin sitten tietokannan luomiseen verkkopohjaista ennustejärjestelmää varten, joka olisi käyttäjien käytettävissä. ScienceDirect-julkaisun kotisivu: www .e lsev ie r.com/ locate/issn/153 75110 b i o s y s t e m s e n g i n e e e r i n g 1 2 9 ( 2 0 1 5 ) 1 6 9 e1 8 4 http://dx.

**Tulos**

Verkkopohjainen ennustejärjestelmä kotieläinten tartuntatautien leviämistä ilmateitse käyttäen laskennallista nestedynamiikkaa.

**Esimerkki 1.1190**

Tartuntataudit ovat suuri vaara kansanterveydelle kansainvälisesti. SARS-taudin puhkeaminen on paljastanut Kiinan hauraan kansanterveysjärjestelmän ja sen rajallisen kyvyn havaita hätätilanteet ja reagoida niihin ajoissa ja tehokkaasti. Vahvistaakseen valmiuksiaan reagoida tuleviin kansanterveydellisiin hätätilanteisiin Kiina kehittää parhaillaan kansanterveydellistä hätätilannetietojärjestelmää (PHERIS) helpottaakseen tautien seurantaa, havaitsemista, raportointia ja reagointia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia Kiinan PHERIS-järjestelmän meneillään olevaa kehitystä. Tässä asiakirjassa analysoidaan Kiinan nykyisen kansanterveysjärjestelmän ongelmia ja kuvataan PHERIS-järjestelmän suunnittelua ja toimintoja sekä teknisestä että hallinnollisesta näkökulmasta.

**Tulos**

Kansanterveyden hätätilanteiden tietojärjestelmiä koskevien aloitteiden tutkiminen Kiinassa

**Esimerkki 1.1191**

Pieneläinmalleja on kehitetty useille Filoviridae-lajeille, mutta tappavan infektion aikaansaamiseksi tarvittiin kuitenkin sarjamuotoista sopeutumista. Näillä mukautuneilla viruksilla on sekvenssimuutoksia useissa geeneissä, mukaan lukien isännän immuunivastetta säätelevät geenit. Kädellisten mallit eivät edellytä filovirusten sopeutumista. Tässä kuvataan Bundibugyo-, Sudan- ja Zaire-lajin Ebolaviruksen tappavat tautimallit kotieläimenä pidettävällä fretillä käyttäen villityyppisiä, sopeutumattomia viruksia. Patologiset piirteet vastasivat kädellisten tautia. Erityisen tärkeää on, että tämä on ainoa tunnettu pieneläinmalli, joka on kehitetty Bundibugyo-virukselle, ja ainoa tasaisesti tappava eläinmalli Bundibugyo-virukselle.

**Tulos**

The Journal of Infectious Diseases Kotieläinfretti (Mustela putorius furo) tappavana infektiomallina 3 Ebolaviruslajille.

**Esimerkki 1.1192**

Isäntien välisiä kontaktimalleja pidetään yhtenä kriittisimmistä tekijöistä, jotka vaikuttavat patogeenien epätasaiseen leviämiseen. Tämän vuoksi verkkoja on sovellettu laajalti tartuntatautien mallintamisessa. Useimmissa tutkimuksissa oletetaan kuitenkin staattinen verkostorakenne, koska tarkkoja havaintoja ja asianmukaisia analyysivälineitä ei ole. Tässä tutkimuksessa käytimme eläinten sijaintitietoja, joiden ajallinen ja alueellinen resoluutio on suuri, rakentaaksemme tartuntatautien leviämisen kannalta merkityksellisen korkean resoluution kontaktiverkoston. Eläinten kontaktiverkko, joka oli aggregoitu tuntitasolle, oli erittäin vaihteleva ja dynaaminen päivien sisällä ja niiden välillä sekä verkon rakenteen (verkon astejakauma) että verkon yksittäisen astejakauman sijan (astejärjestys) osalta. Integroimme verkon astejakauman ja astejärjestyksen heterogeenisuudet yleisesti käytettyyn kontaktipohjaiseen, suoraan tarttuvan taudin malliin, jotta voimme kvantifioida näiden kahden heterogeenisuuden lähteen vaikutuksen tartuntataudin dynamiikkaan. Simuloitiin neljä tilannetta, jotka perustuivat näiden kahden heterogeenisuuden yhdistelmään. Simulointitulokset osoittivat, että taudin dynamiikka ja yksilön osuus uusista tartunnoista vaihteli huomattavasti näiden neljän olosuhteen välillä molemmilla parametriasetuksilla. Kontaktiverkoston muutoksilla oli suurempi vaikutus taudin dynamiikkaan taudinaiheuttajilla, joiden perusmonistumisluku oli pienempi (eli R 0 , 2).

**Tulos**

Erittäin dynaaminen eläinten kontaktiverkosto ja sen vaikutukset tautien leviämiseen

**Esimerkki 1.1193**

Verrattiin ehjien NDV-virionien, /3-propiolaktonilla inaktivoitujen hiukkasten ja useiden rakenneosien interferonia (IFN) indusoivaa kykyä käyttämällä ihmisen PBML:ää IFN:ää tuottavina soluina. Intaktit ja inaktivoidut virionit sekä nukleokapsidifraktio eivät eronneet merkittävästi toisistaan IFN:ää indusoivan kapasiteettinsa suhteen. Sitä vastoin genominen RNA sekä M-proteiinifraktio ja kuoret indusoivat IFN-tiitterit noin 10 prosenttiin virionien avulla saavutetusta tasosta. NDV:n indusoima IFN-tuotanto voitiin estää spesifisesti inkuboimalla polyklonaalisilla anti-NDV-monoklonaalisilla vasta-aineilla (mAb) ja kahdella kolmesta anti-HN-mAbista, mutta ei F-, M- tai NP-proteiinia vastaan suunnatuilla anti-NDV-mAbilla. Lisäksi yksi kahdesta anti-F-mAb:sta esti IFN:n induktiota kiinnitetyillä MDBK-soluilla, jotka ilmentävät NDV:n pintaproteiineja NDV Ulster -infektion jälkeen. Tulokset viittaavat siihen, että IFN-synteesin induktio ihmisen PBML:ssä on monimutkainen prosessi, johon liittyy HN-proteiinin lisäksi myös pilkkomaton F-proteiinin esiaste, M-proteiinifraktioon kuuluva osa ja - soluun päästyään - genominen RNA.

**Tulos**

Useampi kuin yksi Newcastlen taudin viruspartikkelin komponentti kykenee indusoimaan interferonia.

**Esimerkki 1.1194**

TAUSTAA: Ihmisen koronavirusta ja muita viruksiin liittyviä hengitystiesairauksia on tutkittava, jotta voidaan kuvata niiden kliinisiä vaikutuksia kroonisesti sairaisiin, iäkkäisiin aikuisiin. MENETELMÄT: Vuosina 2009-2013 tehdyssä prospektiivisessa tutkimuksessa arvioitiin kliinisesti akuutteja hengitystiesairauksia pian niiden puhkeamisen jälkeen ja 3-4 viikkoa myöhemmin !60-vuotiailla potilailla, joilla oli kroonisia keuhko- ja sydänsairauksia (ryhmä 1, 100 koehenkilöä), ja terveillä aikuisilla, jotka olivat iältään 18-40-vuotiaita (ryhmä 2, 101 koehenkilöä). Hengitysteiden eritteistä tutkittiin hengitystievirusten nukleiinihappoja. Vasta-ainetitterin nousua arvioitiin 4 koronaviruskannan osalta. : Viruksiin liittyviä sairauksia (29 [39,1 %] 74 sairaudesta ryhmässä 1 ja 59 [48,7 %] 121 sairaudesta ryhmässä 2) esiintyi kaikilla kalenterivuosineljänneksillä, yleisimmin ensimmäisellä ja neljännellä neljänneksellä. Koronavirukset (ryhmä 1: 14 [18,9 %] sairastumista; ryhmä 2: 26 [21,5 %] sairastumista) ja enterovirukset/rinovirukset (ryhmä 1: 14 [18,9 %] sairastumista; ryhmä 2: 37 [30,6 %] sairastumista) olivat yleisimpiä. Virusten yhteisinfektioita esiintyi 10 sairaudessa. Sairaudet, joissa oli 9-11 oiretta, olivat yleisempiä ryhmässä 1 (17 [23,0 %]) kuin ryhmässä 2 (15 [12,4 %]) (P < .05). Ryhmään 2 verrattuna useammat ryhmän 1 tutkittavat ilmoittivat hengenahdistuksesta, vaikeammasta ja pidempään kestäneestä sairaudesta sekä akuutin sairauden hoidosta prednisonilla ja antibiooteilla. Koronavirukseen liittyville sairauksille (prosenttia sairastuneista, ryhmä 1 vs. ryhmä 2) olivat tyypillisiä myalgiat (21 % vs. 68 %, P < .01), vilunväristykset (50 % vs. 52 %), hengenahdistus (71 % vs. 24 %, P < .01), päänsärky (64 % vs. 72 %), huonovointisuus (64 % vs. 84 %), yskä (86 % vs. 68 %), yskösten tuotanto (86 % vs. 60 %), kurkkukipu (64 % vs. 80 %) ja nenän tukkoisuus (93 % vs. 96 %). PÄÄTELMÄT: Hengitystiesairaudet liittyivät yleisesti koronaviruksiin ja enteroviruksiin/rinoviruksiin, jotka koskivat kroonisesti sairaita, iäkkäitä potilaita enemmän kuin terveitä, nuoria aikuisia. Julkaisija: Elsevier Inc.

**Tulos**

Coronavirus ja muut hengitystiesairaudet iäkkäiden ja nuorten aikuisten välisissä vertailuissa

**Esimerkki 1.1195**

Taustaa. Keuhkokuume, joka on maailmanlaajuisesti johtava lapsikuolleisuuden tartuntatautiperäinen syy, vaivaa pääasiassa kehitysmaita. Tämän prospektiivisen havainnointitutkimuksen tarkoituksena oli arvioida keuhkokuumeeseen liittyviä mikro-organismeja alle 5-vuotiailla lapsilla kehitysmaissa ja kehittyvissä maissa. Menetelmät. GABRIEL-verkoston (Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries) toteuttama monikeskuksinen tapaus-verrokkitutkimus tehtiin vuosina 2010-2014 Kambodžassa, Kiinassa, Haitissa, Intiassa (2 kohdetta), Madagaskarissa, Malissa, Mongoliassa ja Paraguayssa. Tapaukset olivat sairaalahoitoon otettuja lapsia, joilla oli radiologisesti vahvistettu keuhkokuume; kontrollit olivat samassa ympäristössä asuvia lapsia, joilla ei ollut keuhkokuumeeseen viittaavia piirteitä. Kaikilta tutkittavilta kerättiin nenänielun pyyhkäisynäytteet; 19 virusta ja 5 bakteeria tunnistettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion avulla. Mikro-organismien ja keuhkokuumeen väliset yhteydet kvantifioitiin laskemalla mukautettu populaatiolle kohdennettava osuus (aPAF) monimuuttujaisen logistisen regressioanalyysin jälkeen, joka oli mukautettu sukupuolen, iän, ajankohdan, muiden taudinaiheuttajien ja paikan mukaan. Tulokset. Kaiken kaikkiaan analysoitiin 888 tapausta ja 870 kontrollia; ≥1 mikro-organismi havaittiin hengitystietutkimusnäytteistä 93,0 prosentissa tapauksista ja 74,4 prosentissa kontrolleista (P < .001). Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, ihmisen metapneumovirus, rinovirus, respiratorinen synktiovirus (RSV), parainfluenssavirus 1, 3 ja 4 sekä influenssavirus A ja B olivat riippumattomasti yhteydessä keuhkokuumeeseen; aPAF oli 42.2 % (95 %:n luottamusväli [CI], 35,5 %-48,2 %) S. pneumoniae:n osalta, 18,2 % (95 %:n CI, 17,4 %-19,0 %) RSV:n osalta ja 11,2 % (95 %:n CI, 7,5 %-14,7 %) rinoviruksen osalta. Päätelmät. Streptococcus pneumoniae, RSV ja rinovirus saattavat olla tärkeimmät mikro-organismit, jotka liittyvät kehitysmaiden ja kehittyvien maiden alle 5-vuotiaiden lasten keuhkokuumeinfektioihin. S. pneumoniae -rokotuskattavuuden lisääminen voi vähentää merkittävästi keuhkokuumeen aiheuttamaa taakkaa kehitysmaiden lapsilla.

**Tulos**

Clinical Infectious Diseases Clinical Infectious Diseases ® 2017;65(4):604-12 Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study (GABRIEL-keuhkokuumeen monikeskustutkimus, prospektiivinen tapaus-kontrollitutkimus).

**Esimerkki 1.1196**

Coronavirus 2019 (COVID-19) -taudin tarttuvuuden dynamiikka oireiden puhkeamisen jälkeen on edelleen tuntematon. Teimme prospektiivisen tapauskohtaisen tutkimuksen laboratoriossa vahvistetuista COVID-19-tapauksista ja heidän kontakteistaan. Toissijaisten kliinisten tartuntojen määrää (ottaen huomioon vain oireilevat tapaukset) analysoitiin eri altistumisajankohdissa indeksitapausten oireiden alkamisen jälkeen ja eri altistumisympäristöissä. Tutkimukseen osallistui 32 vahvistettua potilasta, ja 1043 kontaktista tunnistettiin 12 paritettua tietoa (indeksi- ja sekundaaritapaukset). Toissijaisten kliinisten kohtausten osuus oli 0,9 % (95 % CI 0,5-1,7 %). Kohtausten määrä oli korkeampi niillä, joiden altistuminen indeksitapauksille alkoi viiden päivän kuluessa oireiden alkamisesta (2,4 %, 95 % CI 1,1-4,5 %) kuin niillä, jotka altistuivat myöhemmin (nolla tapausta 605 läheisestä kontaktista, 95 % CI 0-0,61 %). Tartuntojen määrä oli myös suurempi kotikontaktien (13,6 %, 95 % CI 4,7-29,5 %) ja muiden kuin kotikontaktien keskuudessa (8,5 %, 95 % CI 2,4-20,3 %) kuin terveydenhuollossa tai muissa yhteyksissä. Oireiden puhkeamisen lähellä olevien kontaktien korkeampi sekundaaristen kliinisten sairauskohtausten osuus säilyi, kun analyysi rajoitettiin koskemaan koti- ja perhekontakteja. Tartuntojen määrä kasvoi kontaktien iän myötä (p trendi < 0,001). COVID-19:n suuri tarttuvuus lähellä oireiden puhkeamista viittaa siihen, että pelkästään oireilevien potilaiden löytäminen ja eristäminen ei ehkä riitä epidemian hillitsemiseen, vaan tarvitaan yleisempiä sosiaalisia etäisyystoimenpiteitä. Tarttuvuuden nopea väheneminen ajan mittaan merkitsee sitä, että lievien tapausten pitkäaikainen sairaalahoito ei ehkä ole tarpeen suurissa epidemioissa.

**Tulos**

COVID-19:n suuri tarttuvuus lähellä oireiden puhkeamista.

**Esimerkki 1.1197**

Laktaattidehydrogenaasia nostavan viruksen P-kannan (LDV-P) ORF la koodaa 2206 aminohapon proteiinia. Proteiinin Eisenbergin hydrofobisen momentin analyysi ennusti yhdentoista transmembraanisen segmentin läsnäolon molekyylin C-terminaalipuoliskolla (aminohapot 980-1852), jotka reunustavat seriiniproteaasidomeenia. cDNA:t, jotka koodaavat ORF la -proteiinin segmenttejä, jotka käsittävät transmembraaniset segmentit 5-11 ja sen amfipaattisen C-terminaalisen pään sekä alavirran puoleisen ORF lb -proteiinin N-terminaaliset 80 aminohappoa, transkriboitiin ja transkriptit käännettiin in vitro mikrosomaalisten membraanien puuttuessa ja niiden läsnä ollessa. Mikrosomaalisten kalvojen läsnäolo tehosti sellaisten proteiinituotteiden synteesiä, joissa oli oletettuja transmembraanisia segmenttejä, ja proteiineista tuli kalvoon assosioituneita. Kun proteiinit syntetisoitiin ilman membraaneja, ne saatiin talteen supernatanttiin translaatioreaktioseosten ultrasentrifugoinnin yhteydessä, kun taas kun proteiinit syntetisoitiin membraanien läsnä ollessa, ne saatiin talteen membraanipellettiin. Jälkimmäiset proteiinit eivät myöskään irronneet kalvoista hajottamalla kalvovesikkeleitä karbonaattipuskurissa, jonka pH on 11,5, ja suuri osa proteiineista oli vastustuskykyisiä trypsiinin, kymotrypsiinin ja proteinaasi K:n aiheuttamalle pilkkomiselle. Mitään N-glykosylaatiota ei havaittu, ja proteiinin käsittelyä oletetulla seriiniproteaasilla ei havaittu kuin vähän, jos lainkaan. Tulokset osoittavat, että ORF la -proteiinin C-terminaalinen puolikas edustaa glykosyloitumatonta integraalikalvoproteiinia. Proteiinin mahdollisia synteesi- ja toimintatapoja käsitellään. Lisäksi tulokset osoittivat, että ORF la -proteiinin synteesi päättyi yleensä sen terminaatiokodoniin, mutta että läpilyöntiä ORF lb -geeniin tapahtui harvoin.

**Tulos**

Laktaattidehydrogenaasia nostavan viruksen avoimen lukukehyksen la-proteiinin C-terminaalisen puoliskon kalvoassosiaatio Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.1198**

Monet kasvit sisältävät polyhydroksialkaloideja, jotka ovat voimakkaita glukosidaasien, oligosakkaridien leikkaamiseen osallistuvien entsyymien, estäjiä. Nämä ovat tärkeitä tiettyjen glykoproteiinien lopullisen kokoonpanon määrittämisessä. Ihmisen sytomegalovirus (CMV) koodaa useita glykoproteiineja, joista osa sijaitsee lopulta kypsän virionin ulkokuoren sisällä ja on tärkeä viruksen infektiivisyyden kannalta. Käsittely kolmella polyhydroksialkaloidilla, kastanospermiinillä (CAST), deoksinojirimysiinillä (DNJ) ja 2R,5R-dihydroksimetyyli-3R,4R-dihydroksipyrrolidiinillä (DMDP), esti infektiivisen viruksen kasvun, mikä määritettiin saannon vähenemis- ja plakkien vähenemismäärityksillä. CMV-infektoituneet solut kuitenkin jatkoivat CMV:n läsnä ollessa virionien irtoamista solunulkoiseen väliaineeseen, kuten elektronimikroskopialla määritettiin. CAST-käsittelyn (2,5 mM) jälkeen tuotettujen virionien kuoriglykoproteiinit immunoprecipitoitiin monoklonaalisella vasta-aineella (F5), joka oli spesifinen gcI-perheen glykoproteiineille. PAGE-SDS-analyysi osoitti, että gcI-kompleksi 2 (gp52-disulfidisidoksissa gp130:een) puuttui ja gcI-kompleksi 1 (gp52-disulfidisidoksissa gp95:een) lisääntyi suhteellisesti. Tulokset osoittivat, että gpl30 yksinään tai yhdistettynä gp52:een oli tärkeä CMV:n infektiivisyydelle. Sen lisäksi, että glykoproteiinien trimmausreaktioiden estäjät ovat mahdollisia kohteita CMV:tä vastaan käytettäville viruslääkkeille, ne voivat määritellä virionin pinnan komponentteja, jotka ovat tärkeitä infektiivisyyden kannalta.

**Tulos**

Sytomegaloviruksen infektiivisyyden häviäminen kastanospermiini- tai siihen liittyvien kasvialkaloidien hoidon jälkeen korreloi poikkeavan glykoproteiinisynteesin kanssa.

**Esimerkki 1.1199**

Eräs koronavirusten perheeseen kuuluva virus on aiemmin tunnistettu vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttajaksi. Tässä tutkimuksessa on tuotettu useita monoklonaalisia vasta-aineita nukleokapsidiproteiinia vastaan, jotta voidaan tutkia nukleokapsidin jakautumista viruksen infektoimissa soluissa ja tutkia proteiinin antigeenisiä alueita. Konfokaalimikroskooppisessa analyysissä tunnistettiin nukleokapsiideja pakattuna vesikkeleihin perinukleaarisella alueella, mikä viittaa virussynteesiin endoplasmisessa retikulumissa ja Golgin laitteistossa. Monoklonaaliset vasta-aineet sitoutuivat nukleokapsidiproteiinin keski- ja karboksiterminaalipuoliskoon, mikä osoittaa proteiinin tämän osan huomattavaa altistumista ja immunogeenisuutta. Vasta-aineet tunnistivat sekä lineaarisia että konformatiivisia epitooppeja. SARS-nukleoproteiinin hydrofobisuusanalyysiin perustuvan matemaattisen mallinnuksen avulla tehtyjä antigeenisyysennusteita ei voitu täysin vahvistaa. Vasta-aineiden sitoutuminen epäjatkuviin peptideihin osoittaa, että aminohapot 274-283 ja 373-382 muodostavat rakenneyksikön, jossa on erityisen paljon emäksisiä aminohappoja. Lisäksi monoklonaalisen vasta-aineen 6D11C1 tunnistamaa epitooppia edustavat aminohapot 286-295, 316-325 ja 361-367 lähenevät toisiaan, mikä osoittaa SARS-viruksen nukleokapsiidiproteiinin C-terminaalisen alueen olevan hyvin jäsennelty ja siihen liittyvien peptidialueiden olevan toiminnallisesti yhteydessä toisiinsa. Vaihtoehtoisesti nukleokapsidiproteiinin dimerisaatio voi johtaa siihen, että toisen nukleoproteiinimolekyylin aminohapposekvenssit 316-325 ja 361-367 asettuvat vierekkäin toisen peptidin aminohapon 286-295 kanssa. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat käytettävissä eri SARS CoV -kantojen antigeenisyyden ja immunologisten vaihteluiden arvioimiseksi.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin antigeeni- ja solulokalisoitumisanalyysi monoklonaalisten vasta-aineiden avulla.

**Esimerkki 1.1200**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttajaksi löydetty uusi koronavirus (CoV) on korostanut tarvetta ymmärtää paremmin CoV:n replikaatiota. SARS-CoV:n replikaatio on erittäin riippuvainen isäntäsolujen tekijöistä. SARS-CoV:n replikaation aikana tapahtuvista soluproteomimuutoksista tiedetään kuitenkin suhteellisen vähän. Kehitimme äskettäin SARS-CoV:n subgenomista replikonia ilmentävän solulinjan ja käytimme sitä SARS-CoV:n replikaation estäjien seulontaan. SARS-CoV:n RNA:n replikaatiolle tärkeiden isäntäproteiinien tunnistamiseksi SARS-CoV-replikonisolujen ja vanhempien BHK21-solujen proteiiniprofiileja verrattiin käyttämällä kvantitatiivista proteomistrategiaa, jota kutsutaan nimellä "stabiili-isotooppimerkintä aminohapoilla soluviljelyssä-massaspektrometriassa" (SILAC-MS). Tuloksistamme kävi ilmi, että 1 081 isäntäproteiinista, jotka määriteltiin määrällisesti sekä eteenpäin että taaksepäin tehdyissä SILAC-mittauksissa, 74:n ilmentymistaso oli muuttunut merkittävästi. Näistä merkitsevästi ylösreguloitunut BCL2-assosioitunut atanogeeni 3 (BAG3) valittiin jatkotutkimuksia varten. BAG3 osallistuu monenlaisiin soluprosesseihin, kuten solujen eloonjäämiseen, solujen stressivasteeseen, proliferaatioon, migraatioon ja apoptoosiin. Tuloksemme osoittavat, että BAG3:n ilmentymisen estäminen RNA-interferenssillä johti SARS-CoV:n replikaation merkittävään tukahduttamiseen, mikä viittaa mahdollisuuteen, että BAG3:n ylössäätely voi olla osa koneistoa, johon SARS-CoV tukeutuu replikaatiossaan. Proteomitietoja ja näitä toiminnallisia tutkimuksia korreloimalla tämän tutkimuksen tulokset tarjoavat tärkeää tietoa SARS-CoV:n replikaation ymmärtämiseksi.

**Tulos**

Kvantitatiivinen proteomiikka-analyysi paljastaa BAG3:n potentiaaliseksi kohteeksi vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen replikaation tukahduttamiseksi ᰔ

**Esimerkki 1.1201**

Maailmanlaajuisten dynaamisten taloudellisten ja poliittisten muutosten seurauksena Institute of Medicine julkaisi hiljattain raporttinsa, jossa se kannustaa Yhdysvaltoja investoimaan globaaliin terveyteen. Asiantuntijapaneeli vahvistaa globaalin terveyden tutkimuksen ja käytännön "valtioiden rajat ylittävää ja monitieteistä" luonnetta pyrkimyksenä "parantaa terveyttä ja saavuttaa suurempi oikeudenmukaisuus kaikkien ihmisten kannalta maailmanlaajuisesti". Tämä raportti on ajoitettu harkitusti ottaen huomioon globaalin terveyden kasvava tunnustaminen, ja se on myös tunnustettu siitä, että siihen on sisällytetty 2000-luvulla erityisen olennaisia aiheita. Siinä esitellään uusia paradigmoja, joissa tuomitaan kahtiajako rikkaiden ja köyhien maiden välillä, kun nopeasti siirtymässä olevat maat nousevat maailmanvalloiksi, ja vahvistetaan tarve kunnioittavan kumppanuuden malleihin ja tieteen laajempaan siirtämiseen käytäntöön. Kestävien kumppanuuksien vaaliminen ja investoiminen tautien ymmärtämiseen ja torjuntaan kaikkialla maailmassa on yhä tärkeämpää, jotta Yhdysvallat voi säilyttää maailmanlaajuisen kilpailukykynsä, ja se voi tarjota oppeja innovoinnista, tehokkuudesta sekä instituutioiden ja henkilöresurssien organisoinnista.

**Tulos**

Yhdysvallat ja maailmanlaajuinen terveys: erottamattomia ja synergisiä? Lääketieteen instituutin raportti maailmanlaajuisesta terveydestä.

**Esimerkki 1.1202**

Mill Hilt -kannasta peräisin olevan hiiren hepatiittiviruksen tyypin 3 (MHV 3) nukleoproteiinia koodaava geeni (N) kloonattiin ja sekvensoitiin. Sitä verrattiin muiden rutiininomaisten koronavirusten N-geeniin, ja todettiin, että sillä on enemmän yhtäläisyyksiä MHV 1:n ja MHV JHM -kantojen N-sekvenssien kanssa kuin julkaistun MHV3:n N-sekvenssin kanssa, joka on lähes identtinen MHVA59:n kanssa. Ehdotamme, että joidenkin MHV:n N-sekvenssien evoluutio on seurausta kahden esi-isän välisestä kaksoisrekombinaatioilmiöstä. Lisäksi lintujen ja nisäkkäiden koronavirusten N-proteiinien vertailu johtaa hypoteesiin, että viruksen horisontaalista siirtymistä isäntälajista toiseen on tapahtunut.

**Tulos**

Nukleokapsidiproteiinia koodaava geeni: sekvenssianalyysi hiiren hepatiittiviruksen tyypin 3 osalta ja evoluutio Coronaviridae-heimon sisällä.

**Esimerkki 1.1203**

Immuunijärjestelmä on kunnioitusta herättävä hallintarakenne, joka ylläpitää herkkää ja jatkuvasti muuttuvaa tasapainoa infektioita ja syöpää vastaan taistelevien pro-immuunitoimintojen, immuunijärjestelmän sietokykyä säätelevien tai tukahduttavien toimintojen ja homeostaattisten lepotilojen välillä. Nämä toiminnot määräytyvät signaalien integroitumisen perusteella tilassa ja ajassa. Näin ollen immuunisignaalien tiheyden, yhdistelmien ja keston hallinnan parantaminen on keskeinen tavoite tartuntatautien, syövän ja autoimmuniteetin torjunnan tehostamiseksi. Itsekokoonpano tarjoaa ainutlaatuisen mahdollisuuden syntetisoida materiaaleja, joiden koostumus on tarkoin määritelty ja molekyylien rakennuspalikat ovat fyysisesti hallittuja. Tässä katsauksessa esitellään strategioita, joissa hyödynnetään näitä ominaisuuksia ja parannetaan ymmärrystä siitä, miten täsmällisesti esitetyt merkit ovat vuorovaikutuksessa immuunisolujen ja -kudosten kanssa. Esitellään työtä, jossa keskitytään immuunivasteen luonnetta ja laajuutta sääteleviin perusominaisuuksiin, tuodaan esiin itsekootun teknologian prekliinisiä ja kliinisiä sovelluksia rokotteisiin, syöpään ja autoimmuniteettiin ja kuvataan joitakin keskeisiä valmistukseen ja sääntelyyn liittyviä esteitä näillä aloilla.

**Tulos**

Itsekootut materiaalit immuunijärjestelmän toiminnan tutkimiseksi ja ohjaamiseksi ☆-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

**Esimerkki 1.1204**

Tarttuva gastroenteriitti (TGE) on tarttuva ja tarttuva tauti, jolle on ominaista sikojen, erityisesti porsaiden, vaikea oksentelu ja ripuli ja jonka aiheuttaa tarttuva gastroenteriitin coronavirus (TGEV) . TGEV-infektio aiheuttaa sian suolen epiteelisolujen (IPEC) mitokondriovaurioita, jotka aiheuttavat tulehduksen ja solukuoleman. Aiemmassa tutkimuksessamme osoitimme, että sirkulaarinen RNA circEZH2 oli alasreguloitunut TGEV-infektion aikana ja edisti aktivoitujen B-solujen ydintekijän kappa-valoketju-alkuisen vahvistimen (NF-κB) aktivoitumista kohdistamalla miR-22:ta sian suoliston epiteelisolulinjassa (IPEC-J2). NF-κB:n aktivoituminen on tärkeä tekijä mitokondrioiden vaurioitumiselle. Mitokondrioiden läpäisevyyssiirtymäaukon (mPTP) avautuminen on keskeinen syy mitokondriovaurioon. Oletamme siis, että circEZH2 voi säädellä TGEV:n aiheuttamaa mPTP:n avautumista NF-kB-reitin kautta. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että IPEC-J2:n mPTP-avautuminen tapahtui TGEV-infektion aikana ja että circEZH2 tukahdutti sitä kiinnittymällä miR-22:een. Heksokinaasi 2 (HK2) ja interleukiini 6 (IL-6) tunnistettiin miR-22:n kohteiksi. HK2:n vaimentaminen lisäsi TGEV:n aiheuttamaa mPTP:n avautumista, mutta ei vaikuttanut NF-κB-reittiin. IL-6:n vaimentaminen edisti TGEV:n indusoimaa mPTP:n avautumista ja esti NF-κB-reittiä. NF-κB:n estäjä lisäsi TGEV:n indusoimaa mPTP:n avautumista. Tiedot osoittivat, että TGEV:n aiheuttamaa mPTP:n avautumista säädellään kahden reitin kautta: circEZH2/miR-22/HK2-akseli ja circEZH2/miR-22/IL-6/NF-κB-akseli.

**Tulos**

Circular RNA CircEZH2 tukahduttaa tarttuvan gastroenteriitin koronaviruksen aiheuttamaa mitokondrioiden läpäisevyyden siirtymähuokosten avautumista kohdentamalla MiR-22:ta IPEC-J2:ssa.

**Esimerkki 1.1205**

Globalisaatio kuvaa sitä, miten kansakunnat, kansat ja taloudet ovat yhä enemmän yhteydessä toisiinsa ja riippuvaisia toisistaan. Globalisaatio on edistänyt terveyden parantumista uuden terveystiedon, edullisen terveysteknologian ja ihmisoikeuksien leviämisen kautta. Taloudellinen globalisaatio, joka perustuu uusliberalistiseen malliin, jossa kauppa ja investoinnit on vapautettu ja valtion sääntely on minimoitu, on kuitenkin tuonut mukanaan monia terveysriskejä. Tässä artikkelissa hahmotellaan uusliberalistisen globalisaation terveysriskejä 1980-luvun rakennesopeutuksesta 1990- ja 2000-lukujen talouden finanssistumisen kautta vuoden 2008 finanssikriisiin ja maailmanlaajuiseen taantumaan ja sitä seuranneeseen valtiontalouden supistamiseen tähtäävään "säästöohjelmaan". Lopuksi keskustellaan korkean tason julkisista politiikoista, joilla voitaisiin varmistaa, että globalisaatio toimii "kaikkien terveyden" hyväksi.

**Tulos**

Globalisaatio ja terveys

**Esimerkki 1.1206**

SNP rs12252-C -alleeli muuttaa interferonin indusoiman transmembraaniproteiini-3:n toimintaa ja lisää influenssaviruksen aiheuttaman infektion vakavuutta valkoihoisilla, mutta alleeli on harvinainen. Sen sijaan rs12252-C on paljon yleisempi han-kiinalaisilla. Tässä raportissa kerromme, että CC-genotyyppiä esiintyy 69 prosentilla kiinalaisista potilaista, joilla on vakava pandemian influenssa A H1N1/09 -virusinfektio, verrattuna 25 prosenttiin lievää infektiota sairastavista potilaista. Erityisesti CC-genotyypin arvioitiin aiheuttavan kuusinkertaisen riskin saada vakava infektio verrattuna CT- ja TT-genotyyppeihin. Vielä tärkeämpää on se, että koska riskigenotyyppiä esiintyy niin usein, sen vaikutus johtaa suureen väestöön kohdistuvaan riskiin saada vakava infektio, joka oli 54,3 prosenttia tutkitussa kiinalaisessa väestössä verrattuna 5,4 prosenttiin pohjoiseurooppalaisissa. Interferoni-indusoidun transmembraaniproteiini-3:n geneettisillä variantteilla voi siis olla voimakas vaikutus influenssan epidemiologiaan Kiinassa ja kiinalaista syntyperää olevilla ihmisillä.

**Tulos**

ARTIKKELI Interferonin indusoima transmembraaniproteiini-3:n geneettinen variantti rs12252-C on yhteydessä vakavaan influenssaan kiinalaisilla henkilöillä.

**Esimerkki 1.1207**

Akuutin vaiheen reaktio (APR) on vaste mahdollisesti patogeenisille ärsykkeille. Se alkaa interleukiini (IL)-1:n, IL-6:n ja tuumorinekroositekijä (TNF)-a:n vapautumisella tulehdussoluista. Nämä sytokiinit aiheuttavat kuumetta, leukosytoosia ja seerumin akuutin faasin proteiinien (APP) vapautumista. Tässä katsauksessa kuvataan kissan APR:n ominaisuuksia. Kissoilla, joilla on tulehdustiloja, esiintyy usein kuumetta ja leukosytoosia, joka johtuu solujen vapautumisesta marginaalisesta poolista, minkä jälkeen myelopoeesi aktivoituu. Koska kiihtymys aiheuttaa usein leukosytoosia kissoilla, tulehdusdiagnoosin tueksi olisi sen vuoksi esitettävä muita löydöksiä, kuten toksisten neutrofiilien esiintyminen. Tärkeimmät APP:t ovat seerumin amyloidi A ja 1 -happoinen glykoproteiini (AGP), jotka molemmat lisääntyvät muutama tunti tulehdusärsykkeen jälkeen ja pysyvät koholla niin kauan kuin tulehdus jatkuu. AGP:llä on tärkeä rooli kissojen tarttuvan vatsakalvotulehduksen (FIP) diagnosoinnissa, ja se voi olla hyödyllinen myös FIP:n patogeneesiä koskevissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Kissan akuutin vaiheen reaktio

**Esimerkki 1.1208**

Joka vuosi virusinfektiot aiheuttavat sairauksia, työkyvyttömyyttä, kuolemia ja taloudellisia menetyksiä. Kuten aiemmista tapauksista on opittu, haitalliset vaikutukset kasvavat eksponentiaalisesti ilman tehokasta karanteenia. Siksi nopea havaitseminen ja analysointi paikan päällä on erittäin toivottavaa. Lisäksi viruskontaminaation riskialttiilla alueilla olisi huolehdittava tiiviistä seurannasta taudin mahdollisen itämisaikana. Epidemian edetessä on otettava nopeasti käyttöön reagointisuunnitelma ja seurattava viruksen kehittymistä. Näissä tilanteissa hoitopistemikrolaitteet voivat tarjota herkkiä, tarkkoja, nopeita ja edullisia analyysejä suurelle väestölle, erityisesti käsiteltäessä monimutkaisia potilasnäytteitä, kuten verta, virtsaa ja sylkeä. Veriplasmaa voidaan pitää tietolähteenä, joka sisältää biomarkkerien lähteitä ja vihjeitä, kuten nukleiinihappoja, immunoglobuliineja ja muita proteiineja sekä taudinaiheuttajia kliinistä diagnoosia varten. Veriplasma on kuitenkin myös monimutkaisin kehon neste. Kohdistetun plasman biomarkkereiden havaitsemisen tai kohdentamattoman plasman biomarkkereiden löytämisen haasteet voivat olla yhtä vaikeita kuin neulan tunnistaminen heinäsuovasta. Käyttökelpoisen alustan ei pidä pyrkiä vain yksittäisiin suorituskykyominaisuuksiin, vaan sen on oltava erinomainen useissa suorituskykyparametreissa, kuten nopeudessa, tarkkuudessa, herkkyydessä, selektiivisyydessä, kustannuksissa, siirrettävyydessä, luotettavuudessa ja käyttäjäystävällisyydessä. Vuosikymmenten aikana on saavutettu valtavaa edistystä virusten aiheuttamien tartuntatautien hoitoon tarkoitetuissa mikrolaitteissa. Tässä artikkelissa tarkastelemme täysin integroituja lab-on-chip-järjestelmiä virusperäisten tartuntatautien verianalyysejä varten.

**Tulos**

Hoitopaikan mikrolaitteet veriplasman analysointiin virusperäisissä tartuntataudeissa

**Esimerkki 1.1209**

Taustaa. Patogeenien molekyylitutkimusmenetelmät ovat viime aikoina johtaneet useiden uusien hengitystievirusten kuvaukseen. Ihmisen bocavirus (HBoV), joka on ehdotettu Parvoviridae-heimon jäseneksi, on yksi viimeisimmistä kuvatuista hengitystieviruksista. Ensimmäiset raportit osoittavat, että HBoV on yleinen lasten hengitystieinfektioiden aiheuttaja. Kaikkiaan 1474 nenän kaavintanäytettä, jotka kerättiin 20 kuukauden aikana, tutkittiin polymeraasiketjureaktiolla HBoV-nukleiinihapon esiintymisen varalta. Positiiviset tulokset vahvistettiin toisella polymeraasiketjureaktiomäärityksellä eri genomialueelta. Positiivisen tuloksen saaneiden potilaiden sairauskertomuksista käytiin läpi demografiset ja kliiniset tiedot. Tulokset. HBoV-DNA:ta todettiin 82 näytteessä (5,6 %). HBoV-infektioiden määrä oli suurimmillaan maaliskuusta toukokuuhun vuosina 2004 ja 2005. Tartunnan saaneista potilaista 63 prosenttia oli !12 kuukauden ikäisiä. Yleisimmät oireet olivat yskä, nuha ja kuume. Muita kiinnostavia oireita olivat ripuli ja "paroksismaattinen" yskä, jonka kliinisesti epäiltiin johtuvan Bordetella pertussis -bakteerista. Päätelmät. HBoV-DNA:ta esiintyy yleisesti lapsilla, joilla on ylempien ja alempien hengitysteiden infektioita. Hinkuyskän kaltaisen yskän ja ripulin esiintyminen HBoV-infektion yhteydessä ansaitsee lisätutkimuksia.

**Tulos**

Ihmisen bocavirus: Bocavirusbakteeri: Esiintyvyys ja kliininen kirjo lastensairaalassa.

**Esimerkki 1.1210**

Taustaa: Kotitaloustutkimukset tarjoavat mahdollisuuksia ymmärtää influenssan kaltaisen sairauden (ILI) leviämistä, mutta (sub)trooppisista kehitysmaista on vain vähän tietoja. Tavoite: Määrittää ILI:n virusetiologia ja epidemiologia kotitalouksissa. Tutkimusasetelma: ILI havaittiin aktiivisella tapausten etsinnällä 263 pohjoisen Vietnamin kotitalouden kohortissa vuosina 2008-2013. Terveydenhuoltohenkilöstö keräsi nenä- ja kurkkunäytteitä virusten osoittamista varten multiplex-reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Tulokset: ILI todettiin vähintään kerran 219:llä (23,7 %) 945 kotitalouden jäsenestä. 271 (62,3 %) 435:stä nenä- ja kurkkunäytteestä oli positiivinen vähintään yhdelle 15 testatusta viruksesta. Positiivisten näytteiden joukossa oli kuusi virusta: Rhinovirus (28 %), influenssavirus (17 %), coronavirus (8 %), enterovirus (5 %), hengitystieinfektiovirus (3 %), metapneumovirus (2,5 %) ja parainfluenssavirus 3 (1,8 %). Selkeää kausivaihtelua ei ollut, mutta 78 prosenttia influenssaepisodeista sattui talvella/keväällä, kun taas rinovirusten osuus oli 32 prosenttia. Osallistujat kärsivät keskimäärin 0,49 ILI-episodista ja 0,29 viruspositiivisesta ILI-episodista, eikä sukupuolella, iällä tai kotitalouden koolla ollut merkittäviä vaikutuksia. Toisin kuin yhdysvaltalaisissa ja australialaisissa yhteisötutkimuksissa, ILI:n esiintymistiheys väheni, kun alle 5-vuotiaiden kotitalouden jäsenten määrä kasvoi (p = 0,006). Päätelmät: Tulokset osoittavat, että tarvitaan räätälöityjä ILI:n torjuntastrategioita ja parempaa ymmärrystä siitä, miten paikalliset lastenhoitokäytännöt ja kausivaihtelut voivat vaikuttaa tartuntaan ja lasten rooliin.

**Tulos**

Influenssan kaltaisen sairauden epidemiologia ja etiologia kotitalouksissa Vietnamissa; kyse ei ole vain lapsista!

**Esimerkki 1.1211**

- SIS-epidemioiden dynamiikkaa tutkitaan metapopulaatioverkoissa. - Ehdotetaan NIR- ja PIR-heterogeenisia tartuntajärjestelmiä. - Molemmat järjestelmät nostavat kynnysarvoa, kun vain tartunnan saaneet yksilöt liikkuvat. - NIR lisää ja PIR pienentää kynnysarvoa, jos kahdenlaiset yksilöt liikkuvat molemmat. - Tutkimme myös näiden kahden järjestelmän vaikutusta epidemian ajalliseen käyttäytymiseen. Tässä asiakirjassa tutkimme epidemian leviämistä metapopulaatioverkoissa, joissa kukin solmu edustaa kaupunkia tai kaupunkialuetta symboloivaa osapopulaatiota ja solmuja yhdistävät linkit vastaavat ihmisten kulkureittejä kaupunkien välillä. Aiemmista tutkimuksista poiketen otamme käyttöön heterogeenisen tartuntanopeuden kuvaamaan solmujen paikallisten ominaisuuksien, kuten väestötiheyden, yksilöiden terveystottumusten ja sosiaalisten olosuhteiden, vaikutusta epidemian tarttuvuuteen. Tutkimme keskikenttämenetelmän ja Monte Carlo -simulaatioiden avulla, miten tartuntanopeuden heterogeenisuus vaikuttaa epidemian dynamiikkaan, ja havaitsemme, että tartuntanopeuden suurilla vaihteluilla on syvällinen vaikutus epidemian kynnysarvoon sekä epidemian kynnysarvon yläpuolella olevan esiintyvyyden ajalliseen käyttäytymiseen. Tämä työ voi tarkentaa käsitystämme epidemian leviämisestä metapopulaatioverkoissa solmujen paikallisten ominaisuuksien vaikutuksesta.

**Tulos**

Physica A Epidemian leviäminen metapopulaatioverkostoissa, joissa tartuntamäärät ovat heterogeenisia.

**Esimerkki 1.1212**

Ihmisen seerumia tutkittiin immunoblottaamalla vasta-aineiden varalta ihmisen hepatiitti B -viruksen (HBV) käänteistä transkriptaasia vastaan, jonka uskotaan olevan koodattu P-avoimessa lukukehyksessä (P-ORF). Analysoitiin sellaisten potilaiden seerumit, joilla oli itsestään rajoittuva (n = 58), akuutti (n = 23) ja krooninen (n = 8) hepatiitti. Yksi seerumeista, jossa oli merkkejä aiemmasta infektiosta, ja kaksi kroonisesti infektoituneiden potilaiden seerumia reagoivat E. coli -bakteerissa syntetisoidun proteiinin kanssa, joka sisältää ennustetun polymeraasin keskiosan. Muita E. coli -fuusioproteiineja, jotka sisälsivät päällekkäisiä tai erilaisia P-ORF:n alueita, käytettiin antigeenisten alueiden paikallistamiseen. Kroonisesti infektoituneiden potilaiden seerumeista saatiin vasta-aineita, jotka sitoutuvat kahteen eri domeeniin, jotka edustavat P-ORF:n keskimmäistä ja C-terminaalista aluetta. Tuloksemme ovat epäsuora todiste HBV:n täydellisen polymeraasin lukukehyksen in vivo -ekspressiosta.

**Tulos**

Tiivistelmät Deutsche Gesellschaft fiir Hygiene und Mikrobiologie -järjestön virologian jaoston kokouksessa esitetyistä asiakirjoista.

**Esimerkki 1.1213**

Zairen ebolavirusinfektiot (ZEBOV) ovat kädellisillä erittäin tappavia. ZEBOV kohdistuu ensisijaisesti mononukleaarisiin fagosyytteihin, jotka aktivoituvat infektion yhteydessä ja erittävät välittäjäaineita, joiden uskotaan käynnistävän patogeneesin alkuvaiheet. Kohdesolujen vasteiden kuvaaminen ZEBOV-infektiolle voi näin ollen paitsi lisätä patogeneesin ymmärtämistä myös ehdottaa mahdollisia terapeuttisia toimenpiteitä. ZEBOV:lle altistuneiden ihmisen primaaristen makrofagien geeniekspressioprofiilit määritettiin DNA-mikrosirujen ja kvantitatiivisen PCR:n avulla, jotta saataisiin käsitys solujen vasteesta heti soluun pääsyn jälkeen. Merkittäviä muutoksia havaittiin 88 soluproteiinia koodaavien mRNA:n pitoisuuksissa. Useimpia näistä proteiineista ei ole vielä yhdistetty ZEBOV-infektioon. Jotkin niistä ovat kuitenkin tulehduksen välittäjäaineita, joiden tiedetään olevan koholla taudin akuutin vaiheen aikana ZEBOV-tartunnan saaneiden ihmisten veressä. Mielenkiintoista on, että soluvaste ilmeni ensimmäisen tunnin kuluessa Ebola-virionille altistumisesta eli ennen viruksen geeniekspressiota. Tämä havainto tukee hypoteesia, jonka mukaan virionin sitoutuminen tai virionin sisäänpääsy, jota välittää piikkiglykoproteiini (GP 1,2 ), on alkuvasteen ensisijainen ärsyke. ZEBOV-virionit, LPS ja viruksen kaltaiset hiukkaset, jotka koostuivat vain ZEBOVin matriisiproteiinista VP40 ja GP 1,2:sta (VLP VP40-GP ), laukaisivat makrofageissa vertailukelpoisia vasteita, mukaan lukien pro-inflammatoriset ja proapoptoottiset signaalit. Sitä vastoin VLP VP40 (hiukkaset, joista puuttuu GP 1,2 ) aiheuttivat poikkeavan vasteen. Tämä viittaa siihen, että GP 1,2:n sitoutumisella makrofageihin on tärkeä rooli välittömässä soluvasteessa.

**Tulos**

Ebola-viruksen kiinnittyminen ja pääsy ihmisen makrofageihin vaikuttaa merkittävästi solujen varhaiseen geeniekspressioon.

**Esimerkki 1.1214**

Ebolaviruksen (EBOV) ja muiden filovirusten isäntäalueeseen ja leviämiseen vaikuttavat biologiset tekijät ovat edelleen arvoituksellisia. Vaikka filovirukset infektoivat erilaisia nisäkässolulinjoja, raportoimme, että afrikkalaisten oljenväristen hedelmälepakoiden (Eidolon helvum) solut ovat vastustuskykyisiä EBOV-infektiolle. Tämä voitaisiin selittää yhdellä aminohappomuutoksella filoviruksen reseptorissa, NPC1:ssä, joka vähentää huomattavasti EBOV-NPC1-vuorovaikutuksen affiniteettia. Löysimme lepakon NPC1:stä positiivisen valinnan merkkejä, jotka keskittyivät viruksen ja reseptorin rajapintaan, ja voimakkain signaali oli samassa jäännöksessä, joka kontrolloi EBOV-infektiota Eidolon helvum -soluissa. Työmme osoittaa, että NPC1 on lepakoiden filovirus-alttiuden geneettinen määrittäjä, ja viittaa siihen, että jotkin NPC1:n muunnokset heijastavat isännän sopeutumista filoviruksen replikaation ja virulenssin vähentämiseksi. Yksittäinen virusmutaatio mahdollisti pakenemisen reseptorikontrollin alta, mikä paljastaa kompensoivan virusevoluution väylän ja mahdollisen väylän filoviruksen isäntäalueiden laajentumiselle luonnossa.

**Tulos**

Filovirusreseptori NPC1 vaikuttaa lepakoiden ebolavirusalttiuden lajikohtaisiin malleihin.

**Esimerkki 1.1215**

Virusinfektio on ei-toivottu tunkeutuminen, joka isäntäsolujen on hävitettävä. Toisaalta yksi ensimmäisistä suojaavista esteistä, jotka on perustettu estämään viruksen lisääntyminen, leviäminen tai pysyvyys, on apoptoottisen solukuoleman indusointi, jonka tarkoituksena on rajoittaa solukomponenttien saatavuutta viruksen lisääntymistä varten. Toisaalta, vaikka virukset ovat täysin riippuvaisia isännän molekyylikoneistosta, niiden on myös väistettävä soluvasteet, joiden tarkoituksena on tuhota ne. Lukuisien antiapoptoottisten tuotteiden olemassaolo viruskunnassa osoittaa, että apoptoosi on merkittävä uhka, joka olisi parempi ohittaa. Erilaisista apoptoosin torjumiseksi kehitetyistä strategioista yksi perustuu siihen, mitä virukset osaavat parhaiten: solun takaisin ampumiseen itseään vastaan. Useiden toisiinsa liittymättömien virusten on kuvattu hyödyntävän apoptoosin induktiota ilmentämällä kaspaasien, apoptoottisen solukuoleman keskeisten vaikuttajien, kohteena olevia proteiineja. Näiden proteiinien kaspaasien pilkkominen johtaa erilaisiin seurauksiin, jotka vaihtelevat loogisesta apoptoosin estämisestä yllättävämpään viruksen replikaation tehostumiseen tai heikkenemiseen. Tässä katsauksessa pyritään käsittelemään tämän translaation jälkeisen muutoksen luonnehdintaa ja merkitystä, sillä se lisää uutta monimutkaisuutta jo ennestään monimutkaiseen isäntä-apoptoosi -virus -kolmioon.

**Tulos**

Virusproteiinien kaspaasihalkaisu, toinen tapa, jolla virukset hyödyntävät apoptoosia parhaalla mahdollisella tavalla.

**Esimerkki 1.1216**

Tässä asiakirjassa ehdotamme ja käsittelemme stokastista SIRS-epidemiamallia, jossa esiintyvyysaste ei ole yksikäsitteinen ja jossa vallitsee vaihtuva järjestelmä. Ensinnäkin osoitamme, että on olemassa ainutlaatuinen positiivinen ratkaisu, joka on edellytys stokastisen mallin pitkän aikavälin käyttäytymisen analysoinnille. Sen jälkeen määritetään kynnysdynamiikka, joka määräytyy lisääntymisen perusluvun R s 0 mukaan: tauti voidaan hävittää lähes varmasti, jos R s 0 < 1 ja lievillä lisäehdoilla, kun taas jos R s 0 > 1, ratkaisun jakaumien tiheydet voivat konvergoitua L 1:ssä invarianttiin tiheyteen Markovin semigrouppien teoriaa käyttäen. Lopuksi on suoritettu numeerisia simulaatioita aiemmasta kirjallisuudesta saatujen realististen parametrien perusteella analyyttisten tulosten todentamiseksi.

**Tulos**

Stokastinen SIRS-epidemiamalli, jossa ilmaantuvuus ei ole monotoninen ja jossa on vaihtuva järjestelmä (regime-switching)

**Esimerkki 1.1217**

Ripuli ja keuhkokuume ovat lapsuusiän sairastavuuden ja kuolleisuuden johtavia tartuntatautien aiheuttamia syitä. Tarkastelimme kattavasti lapsuusiän ripulin ja keuhkokuumeen epidemiologiaa vuosina 2010-11, jotta molempien sairauksien yhdennettyjen torjuntaohjelmien suunnittelu olisi mahdollista. Arvioimme, että vuonna 2010 alle 5-vuotiailla lapsilla oli 1-731 miljardia ripuli-episodia (joista 36 miljoonaa eteni vakaviksi) ja 120 miljoonaa keuhkokuume-episodia (joista 14 miljoonaa eteni vakaviksi). Arvioimme, että vuonna 2011 700 000 ripuli- ja 1-3 miljoonaa keuhkokuumetapausta johti kuolemaan. Suuri osa kuolemantapauksista tapahtuu molemmissa taudeissa kahden ensimmäisen elinvuoden aikana - ripulin osalta 72 prosenttia ja keuhkokuumeen osalta 81 prosenttia. Lapsuusiän ripulin ja keuhkokuumeen epidemiologia on päällekkäinen, mikä saattaa osittain johtua yhteisistä riskitekijöistä, kuten aliravitsemuksesta, puutteellisesta imetyksestä ja sinkin puutteesta. Rotavirus on yleisin syy rokotteella ehkäistävissä olevaan vakavaan ripuliin (28 % tapauksista) ja Streptococcus pneumoniae (18-3 %) rokotteella ehkäistävissä olevaan vakavaan keuhkokuumeeseen. Lapsuusiän keuhkokuumeeseen ja ripuliin liittyvä sairastuvuus ja kuolleisuus ovat laskussa, mutta tarvitaan maailmanlaajuisia ja maakohtaisia toimia, jotta vähenemistä voidaan nopeuttaa.

**Tulos**

Lapsuusiän keuhkokuume ja ripuli 1 Lapsuusiän keuhkokuumeen ja ripulin aiheuttama maailmanlaajuinen taakka.

**Esimerkki 1.1218**

Useat serologiset yhteydet koronavirusten ryhmän eri jäsenten välillä on havaittu neutralointi-, komplementtisidonta- ja geldiffuusiotesteissä, joissa on käytetty ihmisten ja hyperimmuuni-eläinten seerumeita. Useiden tämän ihmis- ja eläinpatogeeniryhmän jäsenten on osoitettu reagoivan ristiin yhdessä tai useammassa testityypissä, mutta yhden jäsenen, lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen, ei ole osoitettu liittyvän toisiinsa. Hiiren hepatiittiviruksen (MHV) todettiin olevan antigeenisesti sukua useille ihmisen koronavirustyypeille. Paritettujen ihmisseerumien tutkimuksessa ilmeni vaikeuksia vasta-aineiden spesifisyyden osoittamisessa, mikä asettaa joidenkin serologisten tutkimusten arvot kyseenalaisiksi. Näiden yhteyksien merkitystä käsitellään muiden tutkimusten valossa. BRADBURNE : Koronavirusten antigeenisuhteet 353 ihmisen alkion nenän ja henkitorven epiteelin elinviljelmät. Nämä isolaatit käsittävät ainakin kolme ja luultavasti useampia erillisiä serologisia tyyppejä, jotka on arvioitu neutralisaatiotesteillä, joissa on käytetty toipuneen ihmisen seerumeita (B~A]) BUR~ ja T~R~IiL, 1969; McI~Tos~ et al., 1969). Tässä työssä kuvataan useiden serologisten sukulaisuussuhteiden havaitsemista ihmisestä eristettyjen virusten sekä hiiren hepatiitin ja lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusten välillä. Suurin osa näistä tuloksista saatiin ennen kuin MCINTos~ et al. (1969) raportoivat vastaavista tutkimuksista; lisäksi käytettiin erilaisia reagensseja ja havaittiin useita ylimääräisiä ristireaktioita. 2.1. Kudosviljelmät Nämä kaikki lisättiin tässä laboratoriossa. Rullaputken neutralisaatiotestit suoritettiin ihmisen alkion diploidisten keuhkosolujen (HDCS) yksikerrosviljelmissä. Nämä olivat joko yksikössä johdettua kantaa tai WI-38-solukantaa. Plakkineutralisaatiotestit tehtiin käyttäen L 132 -solujen monokerroksia 50 mm:n muovisissa Pctri-maljoissa (Sterilin). L 132 -solulinja on jatkuva epiteelisolulinja, joka on peräisin ihmisen alkion keuhkoista (DAvis, 1960), ja sen on osoitettu olevan herkkä useille hengitystieviruksille, mukaan lukien neljä koronaviruskantaa (BRAD-]~Vl~N]~, 1969). Kaikki viljelmät pidettiin 33~:ssa inokulaation jälkeen.

**Tulos**

Koronavirusten antigeenisuhteet

**Esimerkki 1.1219**

Tavoitteet: Tavoitteet: Mitata vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) alueellista leviämistä Pekingissä ja testata SARSin leviämisen eri epidemiatekijöitä eri ajanjaksoina. Menetelmät: Suoritettiin liitos- ja tilatilastotutkimus ja testattiin SARSin leviämisen hypoteettisia prosesseja Pekingissä käyttäen erilaisia liitosmääritelmiä. Tulokset: Spatiaalinen tilasto osoitti, että kuudesta leviämisprosessista suurin negatiivinen autokorrelaatio esiintyi lääkärimäärä-mallissa (M-5) ja pienin negatiivinen autokorrelaatio havaittiin väestömäärä-mallissa (M-3). Tulokset osoittivat myös, että koko 29 päivän tutkimusjakson aikana noin tunti tai useampi päivä koki merkittävän tartunta-asteen. Päätelmät: Spatiaalinen analyysi on hyödyllinen epidemian spatiaalisen leviämisprosessin ymmärtämisessä. Maantieteelliset suhteet olivat tärkeitä SARS-epidemian alkuvaiheessa Pekingissä. Lääkäreiden lukumäärään perustuva tilasto oli merkittävä ja informatiivisempi kuin sairaaloiden lukumäärään perustuva tilasto. Se paljastaa, että lääkärit olivat tärkeitä SARSin leviämisessä Pekingissä, eivätkä sairaalat olleet yhtä tärkeitä kuin lääkärit tartunta-aikana. Ihmiset ovat avainasemassa SARSin leviämisessä, mutta väestötiheys oli merkittävämpi kuin väestömäärä, vaikka molemmat olivatkin tärkeitä koko ajanjakson ajan.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän alueellisen leviämisprosessin ymmärtäminen Pekingissä.

**Esimerkki 1.1220**

Filoviridae-heimoon kuuluvat virukset muodostavat merkittävän terveysriskin, sillä ne ovat uusia tartuntatauteja ja mahdollisia bioteknisiä uhkia. Vaikka on julkaistu monia tutkimuksia, joissa on tarjottu mahdollisuuksia filovirustartunnan lieventämiseen, ei ole vielä hyväksyttyjä hoito- tai rokotusstrategioita. Tässä esitetään filoviruslääkkeiden ja -rokotteiden kehityksen nykytilanne, jossa on otettu huomioon niiden nykyinen testaus- ja arviointitaso sekä läheisyys kohti ihmisiin kohdistuvaa toteutusta, erityisesti kliinisten tutkimusten, kädellisiä koskevien tutkimusten, pieneläinkokeiden ja in vitro -kehityksen osalta. Lisäksi käsitellään nykyisiä tukihoitomenetelmiä ja aiempia ihmispotilaiden hoitomenetelmiä.

**Tulos**

Filovirusinfektioiden mahdolliset rokotteet ja altistumisen jälkeiset hoidot

**Esimerkki 1.1221**

Tavoitteet: Tavoitteet: Syntetisoida uusia siirtymämetallikomplekseja, jotka on johdettu 3-aryyli-atso-4-hydroksi-kumariinianalogeista, ja arvioida niiden antimikrobisia vaikutuksia. Menetelmät: Kumariinianalogien kompleksit syntetisoitiin sekoittamalla 3-aryyli-atso-4-hydroksi-kumariinianalogien hydro-alkoholista liuosta siirtymämetallien kloridien kanssa. Syntetisoitujen molekyylien rakenteellinen ympäristö karakterisoitiin eri instrumenttimenetelmillä. Yhdisteiden antimikrobinen aktiivisuus määritettiin agar-kuoppadiffuusiomenetelmällä. Tulokset: (E)-3-((4-kloorifenyyli)diatseenyyli)-4-hydroksi-2H-kromen-2-onin (HL 1 ) kobolttikompleksit: (4a) ja (E)-3-((4-metoksifenyyli) diatseenyyli)-4-hydroksi-2H-kromi-2 -onin (HL 2 ): (4e) osoittivat erinomaista antimikrobista aktiivisuutta verrattuna ligandeihinsa. Mikrobilääketutkimusraportit osoittivat, että 3-aryyli-atso-4-hydroksi-kumariinianalogien kobolttikomplekseilla oli potentiaalinen mikrobilääkkeellinen aktiivisuus, joka oli voimakkaampi kuin niiden ligandeilla.

**Tulos**

Uusien syntetisoitujen kumariinipohjaisten siirtymämetallikompleksien antimikrobinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.1222**

Useita toistaiseksi tuntemattomia (E)-but-2-enyyli-nukleosidifosfonoamidaattianalogeja (ANP) valmistettiin typpireagensseilla suunnattuna ristimetatoosilla vedessä ultraäänisäteilytyksen alaisena. Kaksi diastereoisomeeria tunnistettiin muodollisesti röntgendiffraktiolla. Näitä yhdisteitä arvioitiin laajalla spektrillä DNA- ja RNA-viruksia vastaan. Niistä fosfonoamidaatti tymiinianalogi 19 osoittautui parhaaksi aihiolääkkeeksi varicella-zoster-virusta (VZV) vastaan, sillä EC 50 -arvot olivat 0,33 ja 0,39 mM villityyppisille ja tymidiinikinaasin puutteellisille kannoille ja selektiivisyysindeksi !200 mM. Tämä läpimurto avaa tietä uusille puriini- ja pyrimidiini-(E)-but-2-enyylifosfonoamidaattianalogeille. Lyhenteet: VZV, varicella zoster -virus; VV, rokotevirus; HSV, herpes simplex -virus; VSV, vesikulaarinen stomatiittivirus; DNA, deoksiribonukleiinihappo; RNA, ribonukleiinihappo; CC50, yhdisteen konsentraatio, joka aiheuttaa 50 %:n solukasvun eston; EC50, yhdisteen pitoisuus, joka estää 50-prosenttisesti viruksen sytopatian; MCC, pienin sytotoksinen pitoisuus, joka tarvitaan, jotta solujen morfologia muuttuu mikroskooppisesti havaittavasti; ACN, asetonitriili; DCM, dikloorimetaani.

**Tulos**

(E)-but-2-enyylinukleosidifosfonoamidien erittäin konvergentti synteesi ja antiviraalinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.1223**

Taustaa Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2 (SARS-CoV-2) taudinpurkaus on johtanut 95 333 vahvistettuun tapaukseen 5. maaliskuuta 2020 mennessä. Tartunnan varhaisen leviämisdynamiikan ymmärtäminen ja torjuntatoimenpiteiden tehokkuuden arviointi on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan arvioida, voiko tartunta levitä pysyvästi uusille alueille. Yhdistämällä vakavan SARS-CoV-2:n leviämisen matemaattisen mallin neljään tietokokonaisuuteen Wuhanissa ja sen ulkopuolella arvioimme, miten leviäminen Wuhanissa vaihteli joulukuun 2019 ja helmikuun 2020 välillä. Käytimme näitä arvioita arvioidaksemme, onko mahdollista, että Wuhanin ulkopuolisissa paikoissa tapahtuisi pysyvää ihmisestä ihmiseen tapahtuvaa tartuntaa, jos tapauksia esiintyisi. Wuhanista peräisin olevia ja kansainvälisiä tapauksia arvioidaksemme, miten tartunta oli vaihdellut tammikuun 2020 ja helmikuun 2020 aikana. Näiden arvioiden perusteella laskimme sitten todennäköisyyden, että uudet tapaukset voisivat aiheuttaa taudinpurkauksia muilla alueilla. Arvioidaksemme tartunnan varhaisvaiheen dynamiikkaa Wuhanissa sovelsimme stokastista tartuntadynamiikkamallia useisiin julkisesti saatavilla oleviin tietokokonaisuuksiin, jotka koskivat Wuhanissa esiintyviä tapauksia ja Wuhanista kansainvälisesti vietyjä tapauksia. Sovelsimme seuraavia neljää tietokokonaisuutta: uusien kansainvälisesti vietyjen tapausten (tai niiden puuttumisen) päivittäinen määrä taudin puhkeamispäivämäärän mukaan 26. tammikuuta 2020 alkaen; sellaisten uusien tapausten päivittäinen määrä Wuhanissa, jotka eivät ole altistuneet markkinoille, puhkeamispäivämäärän mukaan 1. joulukuuta 2019 ja 1. tammikuuta 2020 välisenä aikana; uusien tautitapausten päivittäinen määrä Kiinassa 29. joulukuuta 2019 ja 23. tammikuuta 2020 välisenä aikana puhkeamispäivämäärän mukaan; ja tartunnan saaneiden matkustajien osuus evakuointilennoilla 29. tammikuuta 2020 ja 4. helmikuuta 2020 välisenä aikana. Käytimme lisäksi kahta muuta tietokokonaisuutta mallin tuotosten vertailuun: Wuhanista vietyjen uusien tapausten päivittäinen määrä (tai niiden puuttuminen) maissa, joilla on hyvät yhteydet Wuhaniin (eli 20 suurimman riskin maassa), vahvistuspäivän mukaan 10. helmikuuta 2020 alkaen; ja tiedot uusista vahvistetuista tapauksista, jotka ilmoitettiin Wuhanissa 16. tammikuuta 2020 ja 11. helmikuuta 2020 välisenä aikana. Tulokset Arvioimme, että päivittäisen lisääntymismäärän mediaani (R t ) Wuhanissa laski 2-35:stä (95 % CI 1-15-4-77) 1 viikko ennen matkustusrajoitusten käyttöönottoa 23.1.2020 ja 1-05:een (0-41-2-39) 1 viikko sen jälkeen. R t -arvioiden perusteella laskimme SARS:n kaltaisen vaihtelun olettaen, että paikoissa, joissa on samanlainen tartuntapotentiaali kuin Wuhanissa tammikuun alussa, on yli 50 prosentin todennäköisyys, että infektio vakiintuu kyseisessä populaatiossa, kun vähintään neljä itsenäisesti levinnyttä tapausta on olemassa. Tulkinta Tuloksemme osoittavat, että COVID-19:n leviäminen todennäköisesti väheni Wuhanissa tammikuun lopulla vuonna 2020 samaan aikaan, kun matkavalvontatoimenpiteet otettiin käyttöön. Kun lisää tapauksia saapuu kansainvälisiin paikkoihin, joilla on samanlainen tartuntapotentiaali kuin Wuhanissa ennen näitä valvontatoimenpiteitä, on todennäköistä, että monet tartuntaketjut eivät aluksi vakiintuisi, mutta saattavat lopulta johtaa uusiin taudinpurkauksiin.

**Tulos**

Artikkelit COVID-19:n leviämisen ja valvonnan varhainen dynamiikka: matemaattinen mallintamistutkimus.

**Esimerkki 1.1224**

Nukleiinihappojen, proteiinien tai muiden molekyylien moninkertainen ja herkkä osoittaminen yhdestä ainoasta liuoksesta ja pienestä näytemäärästä on erittäin tarpeellista biomarkkereiden profiloinnissa ja sairauksien diagnostiikassa. Tässä kuvataan uusi konsepti, jossa käytetään DNA-nanotiilien yhdistelmäkokoonpanoa mikrometrin kokoisiksi kaksiulotteisiksi matriiseiksi, jotka sisältävät nukleiinihappokoettimia ja viivakoodattuja fluoresoivia väriaineita moninkertaisen havaitsemisen saavuttamiseksi. Osoitimme matriisien spesifisyyden ja herkkyyden havaitsemalla useita DNA-sekvenssejä ja aptameereja sitovia molekyylejä. Tämä DNA-tiilirakenteisiin perustuva anturialusta voidaan rakentaa DNA:n itsensä kokoamisen avulla. Erilaisten molekyylianturien kiinnittäminen voidaan toteuttaa yksinkertaisella DNA-hybridisaatiolla, joten biokonjugaatio ei ole tarpeen merkitsemistä varten. Koettimien välisten etäisyyksien tarkka hallinta ja liuokseen perustuvat sitoutumisreaktiot takaavat nopean kohteen sitoutumiskinetiikan.

**Tulos**

Itsekokoontuvat yhdistelmäkoodaavat nanosarjat moninkertaista biosensointia varten

**Esimerkki 1.1225**

Hiiren hepatiittiviruksen (MHV) neurotrooppisen JHM-kannan (JHMV) piikki (S)-glykoproteiinia ilmentävät solut ovat alttiita naivista hiiristä peräisin olevien B-solujen, mukaan lukien perforiinipuutteisista hiiristä peräisin olevat B-solut, lyysaukselle. Sytolyysi edellyttää viruksen reseptorin ja viruksen S-glykoproteiinin vuorovaikutusta, se on riippumaton muista viruksen aiheuttamista komponenteista, eikä se ole B-solujen ainutlaatuinen ominaisuus. Neutraloivat S-proteiinia vastustavat monoklonaaliset vasta-aineet (mAb) ja viruksen reseptorille spesifinen mAb estävät lyysiä. Solut, jotka on infektoitu MHV-kannalla, joka ei kykene indusoimaan solu-solufuusiota, ovat kuitenkin lyysiä vastaan resistenttejä, ja JHMV-infektoitujen solujen lyysi estyy anti-S-proteiinilla, joka ei ole neutraloiva mAb, joka estää S-proteiinin välittämän solufuusion. Nämä tiedot viittaavat siihen, että B-solut voivat toimia vasta-aineista riippumattomana synnynnäisenä immuunivasteena JHMV-infektion aikana in vivo.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen neurotrooppisella JHM-kannalla infektoituneiden solujen B-solujen välityksellä tapahtuva lyysi

**Esimerkki 1.1226**

Trypsiinin kaltaiset (S1) seriiniproteaasit ovat keskeisessä asemassa monissa keskeisissä biologisissa prosesseissa, kuten ruoansulatuksessa, veren hyytymisessä ja immuniteetissa. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on tunnistettu tämän perheen jäseniä, jotka sisältävät amino- tai karboksiterminaalisia domeeneja, jotka sitovat seriiniproteaasin katalyyttisen domeenin suoraan plasmakalvoon. Nämä kalvoankkuroituneet seriiniproteaasit ovat osoittautumassa solukoneiston avainkomponenteiksi, jotka aktivoivat esiasteiden molekyylejä perisellulaarisessa mikroympäristössä ja joilla on elintärkeitä tehtäviä homeostaasin ylläpitämisessä. Kalvoankkuroituneiden seriiniproteaasien aktivoimia substraatteja ovat muun muassa peptidihormonit, kasvu- ja erilaistumistekijät, reseptorit, entsyymit, adheesiomolekyylit ja viruksen päällysteproteiinit. Eläinmalleista ja potilastutkimuksista on saatu uusia tietoja näiden proteaasien fysiologisista tehtävistä ja niiden osallisuudesta ihmisen patologiaan. Tässä katsauksessa käsitellään uusia todisteita tämän kiehtovan membraanisten seriiniproteaasien ryhmän monimuotoisuudesta, sillä ne ovat voimakkaita perisellulaarisen mikroympäristön muokkaajia erilaisten substraattien proteolyyttisen prosessoinnin kautta. Käsittelemme myös näiden proteaasien toiminnan toiminnallisia seurauksia nisäkkäiden fysiologiassa ja sairauksissa.

**Tulos**

Leikkaava reuna: kalvoankkuroituneet seriiniproteaasitoiminnot perisellulaarisessa mikroympäristössä

**Esimerkki 1.1227**

Tartuntatautien leviämisen matemaattiset mallit ovat tärkeitä välineitä uuden taudinaiheuttajan aiheuttaman uhan arvioimiseksi, ja ne tarjoavat parasta tietoa taudinpurkauksen lieventämiseksi. Tässä esitellään metapopulaatiomalli taudin leviämisestä Isossa-Britanniassa, joka on määritelty vaalipiirien tasolla. Käyttämällä Yhdistyneen kuningaskunnan vuoden 2001 väestönlaskennan tietoja ja National Travel Survey -tutkimuksen tietoja, joiden avulla määritetään yksilöiden tekemien matkojen määrä vaalipiirien välillä, tarkastelemme oletusten vaikutusta matkojen säännöllisyyteen. Työssäkäyvälle väestölle ominaisten rutiininomaisten, päivittäisten työmatkaliikkeiden on osoitettu johtavan hitaampaan epidemian leviämiseen verrattuna satunnaisten määränpäiden liikkumiseen. Osoitamme, että rutiininomaiset liikkeet hidastavat epidemian leviämistä jopa 25 prosenttia verrattuna tavanomaiseen metapopulaatioasetelmaan. Osoitamme myös, että väestölaskentatiedoissa esiintyvillä vääränlaisilla kaukoliikkeillä ei ole merkittävää vaikutusta mahdollisen epidemian kehittymiseen Isossa-Britanniassa.

**Tulos**

Rutiininomaisten ja satunnaisten siirtojen merkitys tautien leviämisessä Isossa-Britanniassa.

**Esimerkki 1.1228**

Taustaa: Guangzhou ilmoitti ensimmäisestä laboratoriossa vahvistetusta A(H7N9)-influenssatapauksesta 10. tammikuuta 2014. Epidemian ensimmäisestä aallosta ilmoitettiin yhteensä 25 tapausta 8. huhtikuuta 2014 asti. Kuolemantapausten määrä oli paljon suurempi kuin aiemmissa raporteissa. Tämän työn tavoitteena oli kuvata A(H7N9)-epidemian potilaiden kliinisiä ja epidemiologisia ominaisuuksia Guangzhoussa ja tutkia mahdollisia syitä korkeaan kuolleisuuslukuun. Menetelmät: A(H7N9)-tapauksia koskevat kliiniset ja epidemiologiset tiedot Guangzhoussa kerättiin sairauskertomuksia tarkastelemalla ja kenttätutkimuksilla. Kliinisiä ja laboratorio-ominaisuuksia, hoitoa ja tuloksia koskevat tiedot kerättiin. Tulokset: 25 potilaasta 84 prosentilla (21/25) oli yksi tai useampi perussairaus. Viidelletoista potilaalle (60,0 %) kehittyi keskivaikea tai vaikea akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS), ja 14 (56 %) kuoli ARDS:ään tai monielinvajaukseen. Potilaille, joilla oli pidempi viive sairauden puhkeamisen ja oseltamiviirihoidon aloittamisen välillä, kehittyi todennäköisemmin ARDS. Kohonnut C-kreatiivinen proteiini, aspartaattiaminotransferaasi, kreatiinikinaasi ja lymfosytopenia ennustivat suurempaa riskiä sairastua ARDS:ään. Päätelmät: Perussairaudet ja kliiniset komplikaatiot ennustivat huonoa kliinistä lopputulosta. Varhainen oseltamiviirihoito liittyi pienempään ARDS:n kehittymisen riskiin.

**Tulos**

Kliiniseen lopputulokseen liittyvät tekijät 25:llä lintuinfluenssa A (H7N9) -tartunnan saaneella potilaalla Guangzhoussa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.1229**

Etnofarmakologinen merkitys: Bai-Hu-Tangia (BHT) käytettiin perinteisesti vähentämään kuumetta ja edistämään kehon nesteiden muodostumista. Tutkimuksen tavoite: Tutkia BHT:n vaikutusta ja mekanismia lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttaman kuumeen ehkäisemisessä immuunimodulaation keinoin. Materiaalit ja menetelmät: Kiinalaisen lääketieteen mallin mukaista kuumeoireyhtymää jäljiteltiin LPS-injektiolla i.v. kaneille ja BHT:tä annosteltiin. Seerumin tuumorinekroositekijä-α:n (TNF-α), interleukiinin (IL-6, 10) ja immunoglobuliinien (IgG, IgA ja IgM) pitoisuudet määritettiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA); alaniiniaminotransferaasi (ALT) ja aspartaattiaminotransferaasi (AST) testattiin biokemiallisilla menetelmillä. Maksakudosvaurio havaittiin hematoksyliini-eosiini-värjäyksellä (H&E). T-solujen osapopulaatio havaittiin fluoresenssiaktivoidulla solunlajittelulla (FACS). Tollin kaltaisen reseptorin 4 (TLR4) ja lipopolysakkaridia sitovan proteiinin (LBP) geenien ilmentyminen maksakudoksessa määritettiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR). Tulokset: Tulokset osoittivat, että BHT esti IL-10:n, TNF-α:n, ALT:n ja AST:n äkillisen nousun ja LPS:n aiheuttaman maksavaurion. BHT esti myös CD 8+ T-solujen prosenttiosuuden merkittävän vähenemisen LPS-injektion jälkeen. Samaan aikaan BHT ei vaikuttanut TLR4:n geeniekspressioon ja kolmen immunoglobuliinin seerumipitoisuuteen, jotka LPS:n vaikutuksesta kasvoivat, mutta se sai LBP:n geeniekspression nousemaan. Päätelmät: Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että BHT:llä oli tärkeä rooli immuniteettisuojassa ja vammojen torjunnassa estämällä LPS:n aiheuttamia immunoinflammatorisia vaurioita. Saavutus tarjosi siten tieteellisesti BHT:n mekanismin kuumeisen sairauden ehkäisyssä ja tuki sen perinteistä käyttöä.

**Tulos**

Bai-Hu-Tangin, klassisen kiinalaisen yrttikaavan, vesipitoinen ote ehkäisee LPS:n aiheuttamaa liiallista immuunivastetta ja maksavaurioita kaneilla.

**Esimerkki 1.1230**

Kalvojen väliset α-heliksit ovat tärkeitä proteiini-proteiini-interaktiokohtia kalvoproteiinien oligomerisaatiossa ja taittumisessa. Tällaisina nämä vuorovaikutukset voivat olla erittäin spesifisiä. Spesifisyys perustuu usein kierteiden ja kierteiden rajapinnat muodostavien erityyppisten jäännösten monimutkaiseen vuorovaikutukseen tiheän pakkautumisen ja erilaisten ei-kovalenttien voimien, kuten van der Waalin voimien, vetysidosten, varaus-varausvuorovaikutusten ja aromaattisten vuorovaikutusten, avulla. Nämä rajapinnat sisältävät usein monimutkaisia jäännösmotiiveja, joissa yksittäisten aminohappojen osuus riippuu ympäröivän sekvenssin kontekstista. Lisäksi transmembraanisten helix-helix-vuorovaikutusten katsotaan yhä useammin olevan dynaamisia ja riippuvaisia tietyn proteiinin toiminnallisesta tilasta. Lyhenteet: GpA, glykoforiini A; H-sidos, vetysidos; TMD, transmembraanialue.

**Tulos**

Helix-helix-vuorovaikutusmallit kalvoproteiineissa

**Esimerkki 1.1231**

Reaaliaikainen RT-PCR-määritys, joka perustuu LUX-fluorogeeniseen alukkeeseen (light upon extension) ja LightCycle-teknologiaan, kehitettiin tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) nopeaa havaitsemista varten. Virus-RNA:ta havaittiin eri TGEV-isolaateista ja kliinisistä näytteistä. Määrityksen herkkyyden arvioimiseksi kehitettiin myös geelipohjainen RT-PCR-menetelmä, joka kohdistui samaan 101 bp:n sekvenssiin. TGEV:n RNA:n 10-kertaiset sarjalaimennokset havaittiin molemmilla menetelmillä. Vaikka reaaliaikamenetelmässä käytettiin vain 2 litraa RNA:ta kutakin reaktiota varten, herkkyys oli 10-kertainen verrattuna geelipohjaiseen menetelmään, jossa käytettiin 10 litraa RNA:ta. Tutkimus osoittaa, että jäljempänä raportoitu LUX-määritys on nopea, luotettava ja herkkä, ja sitä voidaan käyttää vaihtoehtoisena molekyylimenetelmänä TGEV-diagnostiikassa.

**Tulos**

Uuden reaaliaikaisen RT-PCR-määrityksen kehittäminen LUX-alkuaineen avulla sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.1232**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) epidemia vuonna 2015 Korean tasavallassa on ollut suurin epidemia Lähi-idän ulkopuolella. Epidemia aiheutti Korean tasavallassa 2. syyskuuta 2015 asti 185 laboratoriossa vahvistettua tapausta ja 36 kuolemantapausta, mikä herätti yleisön huomion. Maailman terveysjärjestön (WHO) julkaisemien yksityiskohtaisten potilastietojen ja epidemian todellisen leviämisen perusteella rakennamme kaksi dynaamista mallia simuloidaksemme leviämisprosesseja 20. toukokuuta ja 8. kesäkuuta 2015 välisenä aikana ja 9. kesäkuuta ja 10. heinäkuuta 2015 välisenä aikana ja havaitsemme, että peruslisääntymisluku R 0 on jopa 4,422. Numeerinen analyysi osoittaa, että syitä taudinpurkauksen nopeaan leviämiseen ovat itsesuojelutuntemuksen ja kohdennettujen valvontatoimenpiteiden puute. Osittaisen korjausanalyysin avulla parametreilla β 1 ja γ on vahva korrelaatio R 0 :n kanssa, eli tartuttavuus ja oireettomien tartuntatapausten osuus vaikuttavat paljon taudin leviämiseen. Herkkyysanalyysin perusteella taudille alttiiden henkilöiden itsesuojelukyvyn vahvistaminen ja lähikontaktien nopea eristäminen tai seuranta ovat tehokkaita toimenpiteitä taudin torjumiseksi.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen leviämisen mallintaminen Korean tasavallassa.

**Esimerkki 1.1233**

Sytokiinimyrskyt ovat potentiaalisesti kuolemaan johtava liioiteltu immuunivaste, joka muodostuu kontrolloimattomasta positiivisesta palautekierrosta immuunisolujen ja sytokiinien välillä. Sytokiinien dynamiikka on erittäin monimutkaista, ja erityisistä vuorovaikutussuhteista tiedetään vain vähän. Ontarion eläinlääketieteellisen korkeakoulun tutkijat ovat kohdanneet sytokiinimyrskyjä viroterapian aikana. Tehtiin useita hiirikokeita, joissa virus ruiskutettiin hiiriin, joiden leukosyyteistä puuttui tyypin I interferonireseptorin ilmentymä. Jokaisessa tapauksessa syntyi nopea, kuolemaan johtava sytokiinimyrsky. Tallennetuista sytokiinimääristä laadittiin epälineaarinen differentiaaliyhtälömalli, jotta saataisiin tietoa niiden keskinäisistä vuorovaikutuksista. Tulokset antavat tietoa myrskyn taustalla olevasta monimutkaisesta mekanismista ja mahdollisista keinoista estää tällaiset immuunivasteet.

**Tulos**

Matemaattinen malli sytokiinien dynamiikasta sytokiinimyrskyssä

**Esimerkki 1.1234**

Taustaa. Krooninen keuhkosiirteen toimintahäiriö (CLAD) on keuhkosiirteen vastaanottajien pitkäaikaista eloonjäämistä rajoittava tekijä. Hengitysteiden virusinfektio (VRTI) on aiemmin yhdistetty CLAD:n kehittymiseen. Tämän tutkimuksen päätarkoituksena oli arvioida VRTI:n pitkäaikaisvaikutuksia ensimmäisen vuoden aikana keuhkonsiirron jälkeen suhteessa CLAD:n kehittymiseen. Menetelmä. Tutkimukseen otettiin prospektiivisesti 98 keuhkonsiirtopotilasta vuosien 2009 ja 2012 välisenä aikana. Heitä seurattiin infektioiden varalta ennalta määritellyin väliajoin ja ylimääräisillä käynneillä ensimmäisen vuoden aikana, ja kokonaisseuranta-aika vaihteli 5 ja 8 vuoden välillä. Nenänielun pyyhkäisynäytteet ja bronkoalveolaarihuuhtelunäytteet analysoitiin käyttämällä multiplex-polymeraasiketjureaktiopaneelia hengitystiepatogeenien varalta. Kliinisiä ominaisuuksia ja infektiotapahtumia koskevat tiedot kirjattiin. Tulokset. Ensimmäisen vuoden aikana todettu virusperäinen hengitystieinfektio oli pitkäaikaisen CLAD:n kehittymisen riskitekijä (P = 0,041, riskisuhde 1,94 [1,03-3,66]) ajasta riippuvassa monimuuttujaisessa Cox-regressioanalyysissä. Havaittiin myös, että erityisesti koronavirus oli yhteydessä suurentuneeseen CLAD:n kehittymisen riskiin. Muita tunnistettuja riskitekijöitä olivat akuutti hyljintä ja siklosporiinihoito. Päätelmät. Tämä tutkimus viittaa siihen, että VRTI ensimmäisen vuoden aikana keuhkonsiirron jälkeen liittyy pitkäaikaiseen CLAD-kehitykseen ja että erityisesti koronavirusinfektiot saattavat olla riskitekijä.

**Tulos**

Viruksen aiheuttama hengitystieinfektio ensimmäisen postoperatiivisen vuoden aikana on keuhkonsiirron jälkeisen kroonisen hylkimisen riskitekijä.

**Esimerkki 1.1235**

Vuoden 2019 joulukuun puolivälistä lähtien vuoden 2019 koronavirustauti (COVID-19) on levinnyt Wuhanista, Kiinasta. Etelä-Koreassa vahvistetut COVID-19-potilaat ovat Kiinasta tulleita tai siellä vierailleita. Koska sekundaarisia tartuntoja on tapahtunut ja tartuntanopeus kiihtyy, huoli yhteisöllisistä tartunnoista on lisääntynyt. 54-vuotias mies on kolmas potilas, jolla on diagnosoitu COVID-19 Koreassa. Hän on vaatetusalan työntekijä, ja hänellä oli sairaalahoidon alussa lieviä hengitystieoireita ja ajoittaista kuumetta, ja keuhkokuumeen oireita rintakehän tietokonetomografiakuvauksessa 6. päivänä sairaalahoitoon pääsystä. Tämä potilas aiheutti yhden sekundaarisen tartuntatapauksen ja kolme tertiääristä tartuntatapausta. Täten raportoimme kliiniset löydökset indeksipotilaasta, joka oli ensimmäinen kolmannen asteen tartunnan aiheuttanut potilas Kiinan ulkopuolella. Mielenkiintoista oli, että lopinaviirin/ritonaviirin (Kaletra, AbbVie) antamisen jälkeen β-koronaviruksen viruskuormat laskivat merkittävästi, eikä koronavirustittereitä havaittu lainkaan tai vain vähän.

**Tulos**

Lyhyt viestintä

**Esimerkki 1.1236**

Taustaa: H5N1-influenssa on tappanut miljoonia lintuja, ja se herättää vakavaa huolta kansanterveydestä, koska se voi levitä ihmisiin ja aiheuttaa maailmanlaajuisen pandemian. Aluksi tartunta keskittyi Aasiaan, mutta viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että Egypti on taudin uusi keskus. Tähän kuuluu muun muassa muunnoskladin 2.2.1.1 karakterisointi, jota on löydetty lähes yksinomaan Egyptistä. Analysoimme 226 HA- ja 92 NA-sekvenssiä painottaen Egyptin H5N1 2.2.1.1 -kantoja käyttäen Bayesin diskreettia fylogeografiaa. Näin voitiin mallintaa viruksen leviäminen Egyptin kuvernementtien välillä, mukaan lukien todennäköisin alkuperä. Tulokset: Hemagglutiniinin (HA) ja neuraminidaasin (NA) fylogeografiset mallit viittaavat siihen, että Ash Sharqiyah on viruksen leviämisen alkuperä, mutta tuki on kuitenkin heikko, sillä Kullback-Leiblerin arvot ovat 0,09 HA:n osalta ja 0,01 NA:n osalta. Assosiaatioindeksin (AI) arvot ja Parsimony Scores (PS) olivat merkitseviä (p-arvo < 0,05), mikä osoittaa, että H5N1-viruksen leviäminen Egyptissä oli maantieteellisesti jäsenneltyä. Lisäksi Ash Sharqiyahista Al Gharbiyahiin ja Al Fayyumista Al Qalyubiyahiin kulkevilla reiteillä oli vahvin tilastollinen tuki. Päätelmät: Huomasimme, että suurin osa reiteistä, joilla oli vahva tilastollinen tuki, sijaitsi tiheästi asutulla suistoalueella. Erityisesti Al Qalyubiyahin kuvernementti näyttää olevan suosittu paikka virusten siirtymiselle, sillä se edusti suurta osaa haaroista molemmissa puissa. Viruksen leviämisestä kyseiseen paikkaan ja sieltä pois on kuitenkin edelleen epävarmuutta, ja sen selvittämiseksi on tehtävä lisätutkimuksia. Fylogeografia voi tuoda esiin H5N1-viruksen ilmaantumisen ja leviämisen taustatekijöitä. Tätä tietoa voidaan käyttää kansanterveystoimien kohdentamiseen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämiseksi. Egyptin osalta tulevassa työssä olisi keskityttävä rokotuksia ja elävien lintujen markkinoita koskevien tietojen käyttämiseen fylogeografisissa malleissa, jotta voidaan tutkia niiden vaikutusta H5N1:n leviämiseen maassa.

**Tulos**

Influenssa A H5N1 -klaadin 2.2.1.1.1 fylogeografia Egyptissä.

**Esimerkki 1.1237**

Tausta - Potilailla, joilla on vuoden 2019 koronavirustauti, on eriasteisia psykologisia kipuja, kuten ahdistusta ja masennusta, jotka voivat liittyä heidän ennusteeseensa. Psykologinen interventio voidaan toteuttaa eri tavoin psykologisen kivun parantamiseksi ja hoitovaikutuksen parantamiseksi. Tavoite - Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ja analysoida COVID-19-potilaiden psykologista tilaa sairauden aikana ja arvioida psykologisen kriisintervention vaikutusta ja vaikuttavia tekijöitä, jotta voidaan tutkia kliinisen psykologisen intervention tehokasta tapaa akuuteissa potilaissa eristysympäristössä. Menetelmät Tutkimukseen osallistui yhteensä 143 henkilöä, joista 26 potilasta, joilla oli diagnosoitu COVID-19 eristysosastolla (COVID-19-ryhmä), 87 potilasta, joilla oli yleinen keuhkokuume tarkkailuosastolla (yleinen keuhkokuumeryhmä), ja 30 tervettä vapaaehtoista (normaali ryhmä). Kaikki osastolla olevat potilaat saivat kattavaa psykologista interventiota, mukaan lukien psykologista puhelinneuvontaa (aktiivista ja passiivista), kirjallisen materiaalin itsesäätelyä ja henkilökohtaista psykologista kriisiinterventiota. Hamiltonin masennusasteikkoa (HAMD) ja Hamiltonin ahdistusasteikkoa (HAMA) käytettiin kaikkien potilaiden mielenterveyden tilan arvioimiseksi sisäänottopäivänä ja viikon kuluttua hoidosta. Tulokset - Kaikkien potilaiden (myös eristysosastolla ja tarkkailuosastolla) HAMA- ja HAMD-pisteet olivat sisäänpääsyn yhteydessä huomattavasti korkeammat kuin terveillä vapaaehtoisilla. HAMA:n ja HAMD:n kokonaispisteet CVOID-19-ryhmässä olivat molemmat korkeammat kuin Yleinen keuhkokuume -ryhmässä. Yhden viikon sairaalahoidon ja kattavan psykologisen intervention jälkeen HAMA- ja HAMD-pisteet CVOID-19-ryhmässä laskivat merkittävästi. Johtopäätökset - potilailla, joilla on diagnosoitu COVID-19 eristysosastolla ja/tai yleinen keuhkokuume tarkkailuosastolla, on eriasteisia ahdistuneisuutta, masennusta ja uniongelmia. Antiviraalista hoitoa saadessaan potilaat tarvitsevat myös psykologista interventiota. Kokonaisvaltainen psykologinen interventiomalli on osoittautunut tehokkaaksi.

**Tulos**

COVID-19-potilaiden psykologisen tilan ja kliinisen psykologisen interventiomallin analyysi Running Title: Psykologinen tila ja interventiomalli COVID-19-potilailla: Psykologinen tila ja interventiomalli COVID-19-potilailla.

**Esimerkki 1.1238**

Taustaa: Dengue-virus, jonka aiheuttaa yksi neljästä serologisesti erilaisesta dengueviruksesta (DENV-1-4), on hyttysten levittämä tauti, jolla on vakava maailmanlaajuinen terveysriski. Luotettavia ja kustannustehokkaita diagnostisia testejä sekä tehokkaita rokotteita ja vektorihyönteisten torjuntastrategioita tarvitaan kipeästi denguetaudin sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämiseksi. Arviointitutkimukset osoittivat, että monilla kaupallisesti saatavilla olevilla NS1-antigeenitesteillä (Ag) on rajallinen herkkyys DENV-4-serotyypille verrattuna muihin kolmeen serotyyppiin. Nämä tutkimukset osoittivat, että on tarpeen kehittää uusi NS1 Ag -määritystesti, jonka herkkyys DENV-4:lle on parempi. DENV-4:lle spesifinen entsyymisidonnainen immunomääritys (ELISA) voi parantaa DENV-4-tapausten havaitsemista maailmanlaajuisesti. Lisäksi serotyyppispesifinen NS1 Ag -testi tunnistaa sekä DENV:n että tartuttavan serotyypin. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa käytimme SUMO\*-kloonausvektoria (small-ubiquitin-like modifier) SUMO\*-DENV-4 rNS1-fuusioproteiinin ilmentämiseen NS1 DENV-4-spesifisten monoklonaalisten vasta-aineiden (MAbs) kehittämiseksi. Nämä äskettäin kehitetyt MAb:t optimoitiin käytettäväksi NS1 DENV-4:n vastaisessa ELISA-testissä. Tämän ELISA-testin serotyyppispesifisyyttä ja herkkyyttä arvioitiin käyttämällä i) DENV (1-4)-infektoitujen Vero-soluviljelmien supernatantteja, ii) kaikkien neljän DENV (1-4)-viruksen rNS1:tä ja iii) sukulaisvirusten (keltakuumevirus, YFV ja Länsi-Niilin virus, WNV) rNS1:tä. Tulokset: Vastikään kehitettyjen MAbien arviointitutkimuksissa tunnistimme kolme DENV-4:lle spesifistä anti-NS1 MAbia: 3H7A9, 8A6F2 ja 6D4B10. Kaksi näistä MAb:ista oli optimaalisia käytettäväksi DENV-4-serotyyppikohtaisessa NS1-sieppaus-ELISA:ssa: MAb 8A6F2 sieppausvasta-aineena ja 6D4B10 detektiovasta-aineena. Päätelmät: Tämä ELISA-menetelmä oli herkkä ja spesifinen DENV-4:lle, eikä se ollut ristireaktiivinen kolmen muun DENV-serotyypin (1-3) ja muiden heterologisten flavivirusten kanssa. Yhdessä nämä tiedot osoittivat, että MAb:t ovat hyödyllisiä reagensseja DENV-4:n immunodiagnostisten testien kehittämiseksi.

**Tulos**

Serotyyppispesifisten monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen ja karakterisointi denguevirus-4:n (DENV-4) ei-rakenteellista proteiinia (NS1) vastaan.

**Esimerkki 1.1239**

Monet taloudellisesti merkittävät karjataudit leviävät karjojen välillä karjan siirtojen kautta. Perinteisesti useimmissa leviämismalleissa on oletettu, että kaikilla ostetuilla naudoilla on sama riski aiheuttaa tautitapauksia kohdekarjassa. Tässä tutkimuksessa käytetään esimerkkinä Skotlannissa esiintyvää naudan virusripulivirusta (BVDV) koskevia tietoja, ja siinä esitetään empiiristä ja teoreettista näyttöä siitä, että taudin leviämisriski vaihtelee huomattavasti ostohetkellä vallinneiden eläimen ja karjan demografisten ominaisuuksien mukaan. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että tiineiden hiehojen ja avolehmien osto, joilla oli vasikka jalassa, liittyi naudanlihakarjan lisääntyneeseen riskiin olla seropositiivinen BVDV:n suhteen. Karjan sisäisen dynaamisen simulointimallin tulosten perusteella nämä havainnot voivat osittain selittyä eläinten ikään liittyvällä todennäköisyydellä saada pysyvästi BVDV-tartunta sekä karjan demografisella rakenteella eläinten tuontihetkellä. Oli myös näyttöä siitä, että epidemiologisesti tärkeä verkostotilasto, betweenness centrality (mittari, joka usein liittyy karjojen mahdollisuuteen saada ja levittää tautia), oli merkittävästi korkeampi karjoissa, jotka toimittivat tämäntyyppistä korvaavaa lihakarjaa. Lypsykarjoja koskevat suuntaukset eivät olleet yhtä selviä, vaikka olikin jonkin verran näyttöä siitä, että avoimet hiehot ja avoimet lypsävät lehmät liittyivät lisääntyneeseen BVDV:n riskiin. Kaiken kaikkiaan näillä havainnoilla on merkittäviä vaikutuksia sellaisten simulointimallien kehittämiseen, jotka kuvaavat tarkemmin karjan tarttuvien tautien tartuntadynamiikkaa teollisuustasolla.

**Tulos**

Kaikki lehmät eivät ole epidemiologisesti samanlaisia: naudan virusripuliviruksen (BVDV) leviämisriskien kvantifiointi nautojen siirtojen kautta.

**Esimerkki 1.1240**

Lepakot on tunnustettu monien erilaisten virusten luonnollisiksi varastoiksi. Erityistä huomiota on kiinnitetty lepakoiden koronaviruksiin, koska kahden 2000-luvulla ihmisille odottamattomia tautipesäkkeitä aiheuttaneen uuden koronaviruksen, SARS-CoV:n (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ja MERS-CoV:n (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), on oletettu olevan peräisin lepakoista. Kiinassa eri hevosenkenkälepakkoeläinlajien on todettu kantavan geneettisesti erilaisia SARSin kaltaisia koronaviruksia. Jotkin kannat ovat hyvin samankaltaisia SARS-CoV:n kanssa jopa piikkiproteiinin osalta, ja ne pystyvät käyttämään samaa reseptoria kuin SARS-CoV soluun pääsemiseksi. Toisaalta MERS-CoV:n kanssa fylogeneettisesti sukua olevia erilaisia koronaviruksia on löydetty maailmanlaajuisesti useista eri lepakkolajeista, joista osa voidaan luokitella samaan koronaviruslajiin kuin MERS-CoV. Lepakoista on löydetty myös koronaviruksia, jotka ovat geneettisesti sukua ihmisen koronaviruksille 229E ja NL63. Lisäksi väli-isännillä uskotaan olevan tärkeä rooli näiden koronavirusten siirtymisessä ja leviämisessä lepakoista ihmisiin. Ihmisen koronavirusten lepakkoperäisen alkuperän ymmärtäminen auttaa ennustamaan ja ehkäisemään uuden pandemian puhkeamista tulevaisuudessa.

**Tulos**

Ihmisen koronavirusten lepakkoperä

**Esimerkki 1.1241**

Hermokasvutekijä (Nerve growth factor, NGF) yli-ilmentyy potilailla, joilla on tulehduksellisia keuhkosairauksia, mukaan lukien virusinfektiot. Epiteelisolujen ionikuljetuksen säätelemä hengitysteiden pintaneste (ASL) on välttämätön keuhkojen normaalin toiminnan kannalta. NGF:n vaikutuksesta hengitysteiden epiteelin ionikuljetukseen ei ole tietoa. Sen selvittämiseksi, voiko NGF vaikuttaa ionikuljetukseen, ihmisen primaariset ilmatieepiteelisolut sijoitettiin Ussingin kammioihin, jotta saataisiin transsepiteliaalinen jännite (À7,1 AE 3,4 mV), oikosulkuvirta (I sc , 5,9 AE 1,0 lA) ja transsepiteliaalinen resistanssi (750 OÁcm 2 ) sekä mitattaisiin vasteet ionikuljetuksen estäjille. Amiloridi (apikaalinen, 3,5 9 10 À5 mol/L) vähensi I sc:tä 55,3 %. Apikaalisesti annettu NGF (1 ng/ml) vähensi I sc:tä 5,3 % 5 minuutissa; basolateraalisesti annetulla NGF:llä ei ollut vaikutusta. Vaste amiloridille väheni (41,6 %) NGF:n läsnä ollessa. K-252a (10 nmol/ L, apikaalinen) ei itsessään vaikuttanut Na + -kuljetukseen, mutta se vaimensi NGF:n aiheuttamaa Na + -kuljetuksen vähenemistä, mikä osoittaa trkA-reseptorin osallistumista NGF:n aiheuttamaan Na + -kuljetuksen vähenemiseen. PD-98059 (30 lmol/L, apikaalinen ja basolateraalinen) ei itsessään vaikuttanut Na + -kuljetukseen, mutta vaimensi NGF:n indusoimaa Na + -kuljetuksen vähenemistä, mikä osoittaa, että trkA aktivoi Erk 1/2 -signalointikaskadia. NGF stimuloi Erk 1/2:n ja ENaC:n b-alayksikön fosforylaatiota. K-252a ja PD-98059 estivät nämä vasteet. NGF:llä ei ollut vaikutusta I sc:hen apikaalisen nystatiinin (50 lmol/l) läsnä ollessa. Nämä tulokset osoittavat, että NGF estää Na + -kuljetuksen trkA-Erk 1/2 -aktivoituneen signaalireitin kautta, joka liittyy ENaC:n fosforylaatioon.

**Tulos**

Hermokasvutekijä vähentää amiloridi-herkkää Na + -kuljetusta ihmisen hengitysteiden epiteelisoluissa.

**Esimerkki 1.1242**

Retrovirukset koodaavat geneettisen informaationsa RNA-molekyyleillä, ja niiden genominen rekombinaatiovauhti on korkea, minkä ansiosta ne voivat muuntua nopeammin, mikä aiheuttaa suuremman riskin ihmisille. Yksi tärkeä keino torjua virusperäisiä tartuntatauteja on niiden varhainen havaitseminen ennen laajamittaisia taudinpurkauksia. Polymeraasiketjureaktiota (PCR) ja käänteistä transkriptiota ja PCR:ää (RT-PCR) on käytetty joidenkin hyvin läheisesti toisiinsa liittyvien taudinaiheuttajien tarkkaan erilaisten kantojen tunnistamiseen. Viruksen RNA:n eristäminen ja osoittaminen kentällä on kuitenkin vaikeaa viruksen RNA-molekyylien epävakaan luonteen vuoksi. Näin ollen nukleiinihappoanalyysien tekeminen kentällä virusten leviämisen seuraamiseksi on taloudellisesti ja teknisesti haastavaa syrjäisillä ja alikehittyneillä alueilla, jotka ovat tautien puhkeamisen kannalta riskialttiita alueita. Raportissa esitetään yksinkertaistettu nopea viruksen RNA:n uuttomenetelmä, joka täyttää kentällä tapahtuvan viruksen RNA:n uuttamisen ja osoittamisen vaatimukset. Tämän laitteen kyky suorittaa viruksen RNA:n uutto ja sen jälkeen retroviruksen RT-PCR-tunnistus osoitetaan. Tätä edullista laitetta voidaan levittää laajamittaisesti alikehittyneille alueille retrovirusten varhaista havaitsemista varten, mikä voi vähentää viruspandemioita.

**Tulos**

Viruksen RNA:n uuttaminen kenttäanalyysiä varten

**Esimerkki 1.1243**

Taustaa: Ihmisen metapneumovirusinfektio (hMPV) voi aiheuttaa akuutin alempien hengitysteiden sairauden imeväisille, immuunipuutteisille ja vanhuksille. Tällä hetkellä hMPV-infektioita varten ei ole olemassa lisensoituja ehkäiseviä toimenpiteitä. Käyttämällä hMPV/NL/1/00-viruksen muunnosta, joka ei tarvitse trypsiinilisäystä kasvaakseen kudosviljelmissä, poistimme M2-2 -geenin ja arvioimme rhMPV/ΔM2-2 -viruksen lisääntymistä in vitro ja in vivo. In vitro -tutkimukset osoittivat, että M2-2:n poisto lisäsi U-nukleotidien insertiota genomisen RNA:n poly-U-ketjuihin. Lisäksi viruksen transkriptio lisääntyi, vaikka genomisen RNA:n taso pysyi vertailukelpoisena rhMPV:n kanssa. M2-2:n poistaminen muuttaa siis hMPV:n genomikopioiden ja transkriptien välistä suhdetta. In vivo rhMPV/ΔM2-2 oli rhMPV:hen verrattuna heikentynyt hamstereiden keuhkoissa ja nenän limakalvoissa. Hamsterit, jotka oli immunisoitu yhdellä annoksella rhMPV/ΔM2-2:ta, olivat suojattuja 10 6 PFU:lla villityypin (wt) hMPV/NL/1/00:n aiheuttamalta haasteelta. Tuloksemme viittaavat siihen, että hMPV M2-2 muuttaa transkription säätelyä ja vaikuttaa polymeraasikompleksin uskollisuuteen viruksen genomin replikaation aikana. Hamsterimallissa rhMPVΔM2-2 on heikentynyt ja suojaava, mikä viittaa siihen, että M2-2:n poistaminen voi johtaa mahdolliseen elävään rokotekandidaattiin. HMPV:n polymeraasikompleksin perusteellisempaa tuntemusta ja M2-2:n roolia hMPV:n replikaation aikana tutkitaan parhaillaan, kun kehitämme mahdollista elävää hMPV-rokotekandidaattia, josta puuttuu M2-2:n ilmentyminen.

**Tulos**

Virology Journal Ihmisen metapneumovirus M2-2:n poisto lisää mutaatiotiheyttä ja heikentää kasvua hamstereissa.

**Esimerkki 1.1244**

Positiivisjuosteisten RNA-virusten tiedetään järjestävän solukalvoja uudelleen helpottaakseen viruksen genomin replikaatiota. Näiden membraanien biogeneesi ja kolmiulotteinen järjestäytyminen sekä replikaation ja virusten kokoamispaikkojen välinen yhteys ei ole täysin selvillä. Elektronimikroskopian avulla havaitsemme, että Dengue-viruksen (DENV) aiheuttamat vesikkelit, kierteiset kalvot ja viruspartikkelit ovat endoplasmisen retikulumin (ER) alkuperää, ja havaitsemme kaksisäikeisen RNA:n, joka on oletettu RNA:n replikaation merkkipaalu, viruksen aiheuttamien vesikkelien sisällä. Elektronitomografia (ET) osoittaa, että DENV:n aiheuttamat kalvorakenteet ovat osa yhtä ER-peräistä verkostoa. Lisäksi ET paljastaa vesikkelihuokosia, jotka voivat mahdollistaa vastasyntetisoidun virus-RNA:n vapautumisen, ja paljastaa DENV-partikkelien nuppuuntumisen ER-kalvoilla, jotka ovat suoraan vesikkelihuokosiin päin. Näin ollen DENV muuttaa ER-kalvojen rakennetta edistääkseen replikaatiota ja genomin tehokasta kapsidoitumista jälkeläisviruksiin. Tämä DENV:n replikaatio- ja kokoamispaikkojen arkkitehtuuri voisi selittää flaviviruksen replikaatiosyklin eri vaiheiden koordinoinnin.

**Tulos**

Dengue-viruksen replikaatio- ja kokoamispaikkojen koostumus ja kolmiulotteinen arkkitehtuuri

**Esimerkki 1.1245**

On mahdollista puuttua proteiinien glykosylaatiopolun doliholireitin eri vaiheisiin ja asparagiiniin sidottujen oligosakkaridien käsittelyyn. Näin ollen proteiiniin sitoutuneiden hiilihydraattien roolista voidaan saada viitteitä vertaamalla glykosyloitujen proteiinien biokemiallisia kohtaloita ja toimintoja glykosyloitumattomiin proteiineihin tai proteiineihin, joiden oligosakkaridien sivuketjujen tyypissä on eroja. Peittävillä viruksilla infektoidut solut ovat hyviä järjestelmiä proteiinien glykosylaation molempien näkökohtien tutkimiseen, koska ne sisältävät rajoitetun määrän erilaisia glykoproteiineja, joilla on usein hyvin määritellyt toiminnot. Antibiootti tunikamysiinin sekä useiden sokerianalogien on havaittu toimivan proteiinien glykosylaation estäjinä niiden viruksia estävien ominaisuuksien ansiosta. Ne häiritsevät doliholireitin eri vaiheita, mikä johtaa toiminnallisten lipidisidonnaisten oligosakkaridien esiasteiden puuttumiseen. Yhdisteet, jotka häiritsevät oligosakkaridien trimmausta, edustavat toisen sukupolven glykosylaation estäjiä. Ne ovat glykosidaasi-inhibiittoreita, jotka häiritsevät prosessoivia glukosidaaseja ja mannosidaaseja, minkä seurauksena korkean mannoosipitoisuuden omaavien oligosakkaridien muuntuminen kompleksityyppisiksi oligosakkarideiksi estyy. Käytetystä yhdisteestä riippuen glykoproteiinit sisältävät kompleksisten oligosakkaridirakenteiden sijasta glukosyloituja korkeamannoosisia, korkeamannoosisia tai hybridi-oligosakkaridirakenteita. Inhibiittorien aiheuttamien muutosten biglogiset seuraukset ovat moninaiset: lisääntynyt herkkyys proteaaseille, proteiinien virheellinen prosessointi ja polypeptidiketjujen vääränlainen taittuminen, biologisen aktiivisuuden menetys ja viruksen nivoutumiskohdan muuttuminen, vain muutamia mainitakseni. proteiinien glykosylaatio / oligosakkaridien trimmaus / inhibitio / virusglykoproteiinit

**Tulos**

Glykoproteiinien biosynteesin tutkiminen spesifisten inhibiittorien avulla\*.

**Esimerkki 1.1246**

Matemaattinen malli, jossa tarkastellaan eristämis- ja karanteenistrategioiden tehokkuutta epidemioiden hillitsemisessä, perustuu SIR-malliin, jossa on aikaviive. Mallia tutkitaan numeerisella simulaatiolla, joka osoittaa nopean toimenpiteen merkityksen tartunnan saaneen tunnistamisessa ja sen jälkeisessä naapurien karanteenissa. Malli tarjoaa myös teoreettisen kehyksen epidemioiden hillitsemiseen liittyvien kustannusten arvioimiseksi. Kustannusten yleisen arvion perusteella osoitamme, miten eristämis- ja karanteenistrategian optimaaliset parametrit lasketaan numeerisen simulaation avulla sosiaalisessa malliverkossa. Löydämme tärkeän parametrin π, joka on yhdistelmä useista SIR-mallin yleisistä parametreista, niin että kun π > 0, eristämis- ja karanteenistrategia ei onnistu hillitsemään epidemiaa. Hahmoteltu menettely antaa joitakin yleisiä ohjeita strategioiden valintaan todellisten epidemioiden hillitsemisessä, jossa sosiaalisten kustannusten ja riskien välistä tasapainoa on käsiteltävä huolellisesti.

**Tulos**

Optimaalinen aikaviive epidemian torjunnassa

**Esimerkki 1.1247**

Koska sillä voi olla tärkeä rooli sepsiksen patogeneesissä, liukoisen dekoy-reseptorin 3 (DcR3) ilmentymistä tutkittiin sepsispotilaiden seerumissa. DcR3:n ja sen tuumorinekroositekijän kaltaisen ligandin TL1A:n ja homologisen houkutusreseptorin OPG:n seerumipitoisuudet kvantifioitiin ELISA-testillä. DcR3:n arvoja sepsiksen diagnosoimiseksi analysoitiin vastaanotto-ominaiskäyrillä (ROC). Tulokset osoittivat, että DcR3-arvo oli merkittävästi koholla sepsiksessä verrattuna systeemiseen tulehdusvasteoireyhtymään (SIRS), joka on sepsiksen kaltainen mutta ei-infektiivisistä loukkauksista johtuva tila. DcR3:n ROC-käyrän alapuolinen pinta-ala (AUC, 0,958) oli ylivoimainen verrattuna TL1A:n ja OPG:n huonoihin AUC-arvoihin. Kun raja-arvo oli 3,24 ng/ml, DcR3 ennusti sepsiksen SIRS:stä 96 prosentin herkkyydellä ja 82,6 prosentin spesifisyydellä. DcR3 ennusti myös syövän ja tulehduksellisen suolistosairauden aiheuttaman sepsiksen yhtä hyvin arvoin. Näin ollen DcR3-seerumin tasolla on potentiaalia toimia luotettavana sepsiksen biomarkkerina.

**Tulos**

DcR3:n spesifinen kohoaminen sepsispotilaiden seerumissa ja sen mahdollinen rooli kliinisesti tärkeänä sepsiksen biomarkkerina ☆.

**Esimerkki 1.1248**

Hepatiitti C -virus (HCV) tarttuu yli 2 prosenttiin maailman väestöstä, ja sen esiintyvyys on suurin Afrikan ja Aasian osissa. Aiemmilla vakiohoidoilla, joissa käytettiin interferoni α:ta ja ribaviriinia, oli haittavaikutuksia, ja niiden teho oli vaatimaton joihinkin HCV-genotyyppeihin, mikä vauhditti suoravaikutteisten viruslääkkeiden (DAA-lääkkeiden) kehittämistä. Tällaiset DAA-lääkkeet kohdistuvat viruksen proteiineihin ja ovat siten paremmin siedettyjä, mutta ne kärsivät injektiopulloresistenssin kehittymisestä. Lisäksi DAA-lääkkeet ovat usein HCV-genotyyppispesifisiä. Uudet lääkeaihioehdotukset, jotka kohdistuvat HCV:n leviämiseen tarvittaviin isäntätekijöihin, niin sanotut isäntään kohdistuvat viruslääkkeet (HTA-lääkkeet), lupaavat ratkaista molemmat epäkohdat. Geneettisen resistenssin esteen katsotaan yleensä olevan korkea HTA-lääkkeille, ja kaikki HCV:n genotyypit käyttävät oletettavasti samoja isäntätekijöitä. Viimeaikaiset tiedot kuitenkin kyseenalaistavat nämä oletukset ainakin joidenkin HTA-lääkkeiden osalta. Seuraavassa tuomme esiin tärkeimmät C-hepatiitin torjuntaan tarkoitetut isäntäkohtaiset strategiat ja keskustelemme kriittisesti niiden mahdollisuuksista ja riskeistä.

**Tulos**

C-hepatiitin viruslääkkeisiin kohdistuvien isäntäkohtaisten strategioiden mahdollisuudet ja riskit.

**Esimerkki 1.1249**

Terveydenhuollon työntekijöille suositeltavasta hengityssuojaintyypistä käydään jatkuvasti keskustelua. Kolmessa maassa tehtiin poikkileikkaustutkimus: Kiinassa, Pakistanissa ja Vietnamissa. Kiinassa ja Pakistanissa infektioiden torjuntaohjeet laadittiin Maailman terveysjärjestön (WHO) ja tautien torjunta- ja ehkäisykeskusten suositusten mukaisiksi, kun taas Vietnamin ohjeissa suositukset vastaavat vain WHO:n ehdotuksia. Kaikkien kolmen maan ohjeissa mainitaan koulutuksen ja soveltuvuustestauksen tarve, mutta koulutus- ja soveltuvuustestausohjelmien seurantajärjestelmiä ei ole. Kaikissa kolmessa maassa oli jonkin verran epäjohdonmukaisuutta influenssaa, vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) ja tuberkuloosia varten suositeltujen tuotteiden tyyppien suhteen (esim. naamarit vs. hengityssuojaimet). Päätelmät: Käytettävissä olevaa näyttöä olisi tarkasteltava ja laadittava kattava toimintalinja maskien ja hengityssuojainten käytöstä. Politiikassa olisi käsiteltävä kriittisiä aloja, kuten sääntelyä, koulutusta, sopivuuden testausta ja uudelleenkäyttöä.

**Tulos**

Tutkitaan terveydenhuollon työntekijöiden maskien ja hengityssuojainten käyttöön liittyviä politiikkoja ja ohjeita Kiinassa, Pakistanissa ja Vietnamissa.

**Esimerkki 1.1250**

Etnofarmakologinen merkitys: Polygonum multiflorum Thunb., joka tunnetaan Kiinassa nimellä Heshouwu (何首乌 kiinaksi). Sitä on perinteisesti arvostettu ja raportoitu hiusten värjäytymisen, maksan ja munuaisten tonisoimisen ja ikääntymistä estävien vaikutusten sekä vähäisen myrkyllisyyden vuoksi. Tämän katsauksen tavoitteena on tarjota kattavat tiedot Polygonum multiflorumin kasvitieteestä, perinteisistä käyttötavoista, fytokemiasta, farmakologisesta tutkimuksesta ja toksikologiasta tieteellisen kirjallisuuden perusteella. Lisäksi käsitellään tämän kasvin tulevia tutkimussuuntauksia ja -näkymiä. Se luo uuden perustan Polygonum multiflorumia koskevalle jatkotutkimukselle. Materiaalit ja menetelmät: Polygonum multiflorum -kasvia koskeva systemaattinen kirjallisuuskatsaus suoritettiin käyttämällä useita resursseja, mukaan lukien klassiset kirjat kiinalaisesta kasviperäisestä lääketieteestä ja erilaiset tieteelliset tietokannat, kuten PubMed, SciFinder, Web of Science, Science Direct, China Knowledge Resource Integrated (CNKI). Tulokset: Polygonum multiflorum on levinnyt laajalti ympäri maailmaa, ja sitä on käytetty perinteisenä lääkkeenä Kiinassa vuosisatojen ajan. Polygonum multiflorum -kasvin etnolääketieteelliset käyttötavat on kirjattu monissa Kiinan ja Japanin maakunnissa yhdeksälle lajille kuudessa perheessä. Tästä kasvista on eristetty yli 100 kemiallista yhdistettä, ja pääkomponentit on määritetty stilbeeneiksi, kinoneiksi, flavonoideiksi ja muiksi. Tämän kasvin raakauutteita ja puhtaita yhdisteitä käytetään tehokkaina aineina prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa, koska niillä on ikääntymistä, hyperlipidemiaa, syöpää ja tulehdusta ehkäiseviä vaikutuksia ja koska ne edistävät immunomodulaatiota, neuroprotektiota ja parantavat muita sairauksia. Nämä uutteet voivat kuitenkin aiheuttaa myös hepatotoksisuutta, nefrotoksisuutta ja toksisuutta alkioille. Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että Polygonum multiflorumin pääkomponentit, kuten 2,3,5,4 0 -tetrahydroksistilbeeni-2-O-β-D-glukopyranosidi ja emodiini, jakautuvat moniin elimiin ja kudoksiin. Johtopäätökset: Polygonum multiflorumin terapeuttinen potentiaali on osoitettu Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin, hyperlipidemian, tulehduksen ja syövän kaltaisissa tiloissa, mikä johtuu erilaisten stilbeenien, kinonien, flavonoidien, fosfolipidien ja muiden yhdisteiden läsnäolosta lääkkeessä. Toisaalta tämän kasvin haittavaikutukset (hepatotoksisuus, nefrotoksisuus ja alkiontoksisuus) johtuvat kinoneista, kuten emodiinista ja reiinistä. Näin ollen on tutkittava lisää farmakologisia ja toksikologisia mekanismeja tärkeimpien aktiivisten yhdisteiden osalta, erityisesti yhdistettyjen antrakinonien (emodiini-8-O-β-D-glukopyranosidi, fysioni-8-O-β-D-glukopyranosidi jne.) ja erilaisten stilbeenien osalta.

**Tulos**

Polygonum multiflorum Thunb.:n perinteiset käyttötavat, kasvitieteet, fytokemia, farmakologia ja toksikologia: katsaus.

**Esimerkki 1.1251**

ja dromedaarikameleilla käyttäen reseptorina dipeptidyylipeptidaasi-4:ää (DPP4). DPP4:n jakautuminen ihmisten ja kameleiden hengitysteiden kudoksissa kuvastaa MERS-CoV:n trooppisuutta. Dromedaarikameleiden lisäksi hyönteissyöjälepakoita pidetään toisena MERS:n kaltaisten CoV:ien luonnollisena reservaattorina. Saadaksemme tietoa näiden virusten tropismista lepakoissa tutkimme DPP4:n jakautumista kahden frugivorisen lepakkolajin (Epomophorus gambianus ja Rousettus aegyptiacus) ja kahden hyönteissyöjälepakolajin (Pipistrellus pipistrellus ja Eptesicus serotinus) hengitysteiden ja hengitysteiden ulkopuolisissa kudoksissa. Frugivoreilla lepakoilla DPP4:ää esiintyi sekä hengitysteiden että suoliston epiteelisoluissa, kuten kameleilla ja ihmisillä on raportoitu. Hyönteissyöjälepakoilla DPP4:n ilmentyminen hengitysteiden epiteelisoluissa oli kuitenkin lähes olematonta. Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) etupainotteinen ilmentyminen ilmaantui ihmispopulaatiossa vuonna 2012, ja se on aiheuttanut useita ihmisten tautipesäkkeitä pääasiassa Arabian niemimaalla 1 . Dromedaarikamelin (Camelus dromedarius) on osoitettu olevan ihmisen primaaristen infektioiden reservoari-isäntä 2-8 , vaikka myös muiden herkkien eläinten 9-11 , kuten lepakoiden 12,13 , epäillään olevan tämän viruksen isäntiä. MERS:n kaltaisia CoV-viruksia on sekvensoitu lepakkonäytteistä, pääasiassa hyönteissyöjälepakoista, mutta niitä ei ole vielä onnistuttu eristämään 14-21 . Ghanasta, Ukrainasta, Romaniasta, Saksasta ja Alankomaista peräisin olevien yli 5000 hyönteissyöjälepakon seulonta osoitti, että MERS-CoV:n kaltaisia viruksia havaittiin 24,9 prosentissa Nycteris-lepakoista ja 14,7 prosentissa Pipistrelle-lepakoista 17 . MERS-CoV käyttää dipeptidyylipeptidaasi-4:ää (DPP4) reseptorinaan tartuttaakseen kohdesolujaan, myös lepakoiden soluja 22 . Eri lepakkolajeista peräisin olevien DPP4-sekvenssien analyysi ja in vitro -infektiotutkimukset eri lepakkosolulinjoilla osoittivat, että useat lepakkolajit ovat alttiita MERS-CoV:lle 12,21,23 . MERS:n kaltaiset CoV:t käyttävät todennäköisesti myös DPP4:ää, kuten osoittavat tutkimukset Tylonycteris-lepakon CoV HKU4:stä, joka on yksi MERS:n kaltaisista CoV:istä 21 . HKU4 käyttää DPP4:ää infektoidakseen sekä lepakko- että ihmissoluja in vitro 24,25 . Tiedetään, että DPP4 on jakautunut eri tavoin ihmisten ja muiden herkkien kotieläinten, kuten dromedaarikameleiden, hengitysteissä 9,26 . DPP4:n ilmentyminen kamelin, laaman ja sian nenäepiteelissä mahdollistaa sen, että ne voivat saada ylähengitystieinfektion, kun niille annetaan intranasaalinen MERS-CoV-inokulaatio 2,9,26 , kun taas ihmisillä DPP4 ilmentyy yksinomaan alempien hengitysteiden epiteelissä, mikä vastaa akuuttia keuhkokuumetta, joka on MERS-CoV-infektion pääasiallinen kliininen lopputulos 26, 27 . Lisäksi DPP4:n ilmentymisen puuttuminen lampaiden ylähengitysteiden epiteelistä tekee tästä kudoksesta in vivo ei-herkän 9 . Nämä tiedot osoittavat, että DPP4:n ilmentymisen lokalisaatio kudoksissa heijastaa MERS-CoV-herkkyyttä ja trooppisuutta in vivo. DPP4:n ilmentymisen lokalisaatiota lepakoiden kudoksissa ei kuitenkaan ole tutkittu, toisin kuin muissa MERS-CoV:lle alttiissa lajeissa 9,26 . Tutkimuksemme tavoitteena oli ymmärtää MERS:n kaltaisten CoV:ien trooppisuutta lepakoissa kartoittamalla DPP4-ekspression jakautuminen neljän lepakkolajin kudoksissa. DPP4-immunohistokemiallinen värjäys suoritettiin kudoksista, jotka oli kerätty kahdesta Euroopassa ja Aasiassa laajalle levinneestä hyönteissyöjälepakosta, piippulepakosta (Pipistrellus pipistrellus pipistrellus) ja serotiinilepakosta (Eptesicus serotinus) 28,29 ; ja kahdesta Afrikassa yleisesti esiintyvästä frugivoristisesta lepakkolajista, i.Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 1193 | gambialainen lapinlepakko (Epomophorus gambianus) ja egyptiläinen hedelmälepakko (Rousettus aegyptiacus) 30,31 . Nämä neljä lepakkolajia valittiin niiden vuorovaikutuksen perusteella ihmisten kanssa, koska ne lepäävät ja etsivät ravintoa ihmisten elinympäristössä tai toimivat ihmisten ravinnonlähteenä 28-31 . Osoitamme, että DPP4:n lokalisaatio vaihtelee MERS-CoV:lle alttiiden lajien 9,26 lisäksi myös lepakkolajien välillä, mikä voi viitata MERS:n kaltaisten CoV:ien trooppisuuden, patogeneesin ja tartuntareitin vaihtelevuuteen.

**Tulos**

MERS-koronaviruksen reseptorin kudosjakauma lepakoissa AVOINNA

**Esimerkki 1.1252**

Olemme syntetisoineet ja karakterisoineet sarjan yhdisteitä, jotka sisältävät 3atsatetirasyklo[5.2.1.1 5,8 .0 1,5 ]undekaanirunkoa ja jotka on suunniteltu influenssa A -viruksen M2-protonikanavan estäjän amantadiinin analogeiksi. Villityyppisen (wt) M2-kanavan ja amantadiinille resistenttien A/M2-S31N- ja A/M2-V27A-mutantti-ionikanavien inhibitio mitattiin Xenopus-okosyyteissä käyttäen kahden elektrodin jännitepuristin (TEV) -testejä. Useimmat uusista yhdisteistä estivät wt-ionikanavan matalalla mikromolaarisella alueella. Huomionarvoista on, että useat yhdisteet estivät A/M2 V27A -mutaation ionikanavaa, joista yhdellä oli submikromolaarinen IC 50 . Yhdenkään yhdisteen ei havaittu inhiboivan S31N-mutaation ionikanavaa. Kolmen uuden kaksoiskanavan wt- ja A/M2-V27A-kanavien inhibiittorin antiviraalinen aktiivisuus vahvistettiin influenssaviruksen tuottokokeilla. Amantadiini; häkäyhdisteet; influenssa A -virus; M2-protonikanava; lääkesuunnittelu c MCC: pienin sytotoksinen pitoisuus tai pitoisuus, joka tuottaa minimaaliset muutokset solujen morfologiassa 72 tunnin inkuboinnin jälkeen yhdisteen kanssa. d CC 50 : 50 % sytotoksinen pitoisuus, määritettynä MTS-solujen elinkykyisyystestillä. Esitetyt arvot ovat 2-3 määrityksen keskiarvoja. J Med Chem.

**Tulos**

3-Azatetirasyklo[5.2.1.1 5,8 .0 1,5 ]undekaanijohdannaiset: influenssa A -viruksen M2-ionikanavan villityyppisistä estäjistä johdannaisiin, joilla on voimakas aktiivisuus V27A-mutanttia vastaan NIH Public Access

**Esimerkki 1.1253**

Monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) vallankumous, joka tarjoaa tällä hetkellä monia uusia vaihtoehtoja kasvain- ja tulehdussairauksien hoitoon, on suurelta osin ohittanut tartuntatautien alan. Vain yksi mAb on hyväksytty käytettäväksi tartuntatautien torjuntaan, vaikka monia on eri kehitysvaiheissa. Tilanne on erikoinen, kun otetaan huomioon, että seerumihoito oli yksi ensimmäisistä tehokkaista mikrobisairauksien hoitomuodoista ja että spesifisillä vasta-aineilla on lukuisia mikrobien vastaisia ominaisuuksia. Mikrobitaudeissa käytettävien mAb-hoitojen kehittymättömyydelle ja vähäiselle käytölle on useita monimutkaisia selityksiä, joihin kuuluvat mikrobilääkkeiden nykyinen saatavuus, pienet markkinat, korkeat kustannukset ja mikrobien antigeenien vaihtelu. On kuitenkin merkkejä siitä, että infektiosairauksien mAb-terapioiden ilmapiiri on muuttumassa, kun otetaan huomioon lisääntyvä antibioottiresistenssi, sellaisten uusien patogeenisten mikrobien ilmaantuminen, joihin ei ole saatavilla hoitoa, ja mAb-cocktailvalmisteiden kehittäminen. Tällä hetkellä suurin este mAb-hoitojen laajamittaiselle käyttöönotolle mikrobitaudeissa on taloudellinen, koska immunoglobuliinivalmisteiden kustannukset ovat korkeat ja markkinat suhteellisen pienet. Näistä esteistä huolimatta mikrobitaudeissa käytettävien mAb-hoitojen kehittämisessä on lukuisia mahdollisuuksia, ja radioimmunoterapian kehittäminen tarjoaa uusia vaihtoehtoja taikaluotien tehostamiseksi. Näin ollen on varovaista optimismia sen suhteen, että tulevina vuosina mikrobitaudeissa käytettäviä mAb:itä tullaan käyttämään kliinisesti yhä enemmän.

**Tulos**

Monoklonaaliset vasta-ainepohjaiset hoitomuodot mikrobitaudeissa

**Esimerkki 1.1254**

Taustaa: Se leviää nopeasti Kiinan ulkopuolelle, mikä voi johtaa katastrofaalisiin seurauksiin maailmanlaajuisesti ilman tarvittavia lieventämistoimenpiteitä. Koska COVID-19-epidemia on vaikuttanut laajasti ja syvällisesti koko maailmaan, sen epidemiakehityksen tarkka ennustaminen on tärkeää. Vaikka monissa tutkimuksissa on ennustettu COVID-19-epidemian suuntausta, useimmat näistä tutkimuksista ovat käyttäneet alkuvaiheen tietoja ja keskittyneet Kiinan tapauksiin. Ennustimme COVID-19-epidemiasuuntausta Kiinassa ja koko maailmassa koneoppimisen avulla. Rakensimme ensin mallit, joilla ennustettiin Kiinassa esiintyvien kumulatiivisten vahvistettujen tapausten (CCC), uusien tapausten (NC) ja kuolemantapausten (DC) päivittäisiä lukumääriä COVID-19:n osalta.

**Tulos**

COVID-19:n epidemiasuuntauksen ennustaminen Kiinassa ja muualla maailmassa koneoppimisen avulla.

**Esimerkki 1.1255**

Akuutti hengitystieinfektio on imeväisten ja pikkulasten yleisin sairaalahoidon syy. Käyttämällä multipleksoitua nCounter-tekniikkaa 600 ihmisen mRNA:n digitaaliseen kvantifiointiin rinnakkain 14 virus- ja 5 bakteerispesifisen RNA:n kanssa, luonnehdimme virusten ja bakteerien esiintymistä 58:n ARI:n sairastaneen lapsen nenänielun aspiraateissa (NPA) ja määrittelimme niitä vastaavat in situ -immuuniprofiilit. NPA sisälsi eri organisminryhmiä, ja ne luokiteltiin bakteeriryhmiin (n = 27), virusperäisiin (n = 5), koodaukseen [joka sisältää sekä virus- että bakteeritranskripteja (n = 21) tai epämääräiseen välivaiheeseen, jossa mikrobikuormitus on alle kynnysarvon (n = 5)]. Tämän jälkeen tunnistimme eri tavoin ilmentyvät immuunitranskriptiot (DEIT), kun verrattiin oireilevien lasten ja terveiden kontrollien NPA:ta ja verrattiin lapsia, joilla oli NPA:ta, jossa oli havaittavissa oleva mikrobikuormitus, ja lapsia, joilla oli määrittelemätön mikrobikuormitus. Havaitsimme NPA:ssa voimakkaan synnynnäisen immuunivasteen, joka johtui evolutiivisesti konservoituneista tyypin I interferonin (IFN) stimuloimista geeneistä (ISG), jotka korreloivat bakteerien ja/tai virusten kokonaiskuorman kanssa. Epämääräisiin NPA:han verrattuna adaptiivisen immuniteetin transkriptiot erottelivat virus-, bakteeri- ja koodattuja mikrobiprofiileja. Virusperäisissä NPA:issa B-solujen transkriptiot olivat merkittävästi rikastuneet DEIT:ien joukossa, kun taas vain tyypin III IFN korreloi viruskuorman kanssa. Bakteerien NPA:ssa myelooiset solut ja koinhibitoriset transkriptit olivat rikastuneita ja korreloivat merkittävästi bakteerikuorman kanssa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että digitaalinen nCounter-transkriptomiikka tarjoaa mikrobiologisen ja immunologisen in situ "tilannekuvan" nenänielun rajapinnasta lapsilla, joilla on ARI. Tämä mahdollisti virus-, bakteeri-, koodaustunniste- ja määrittelemättömien transkriptien erottelun näytteissä käyttäen ei-invasiivista näytteenottoa.

**Tulos**

In situ -immuunisignaalit ja mikrobikuormitus nenänielun rajapinnassa lapsilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio.

**Esimerkki 1.1256**

Taustaa 35 Syitä siihen, miksi SARS 36 CoV-2 -epidemioiden koossa on suuria eroja eri maiden välillä, ei tunneta. Yksilötason tutkimuksissa on todettu, että kasvonaamioiden 37 käyttö suojaa useiden hengitystievirusten, myös SARS CoV-1:n, hankkimiselta ja leviämiseltä. Oletimme, että kasvonaamioiden 39 käyttö väestötasolla saattaa olla negatiivisesti yhteydessä SARS CoV-2 -viruksen leviämiseen. 40 41 Maatasolla käytettiin lineaarista regressiota arvioitaessa yhteyttä 43

**Tulos**

Kasvonsuojainten laaja käyttö julkisesti voi hidastaa SARS CoV-2:n leviämistä: 1 ekologinen tutkimus 2 3 4

**Esimerkki 1.1257**

Ihmisen koronavirusten OC43, 229E ja NL63 jälkeen ihmisen koronavirus HKU1 (HCoV-HKU1) on neljäs löydetty ihmisen koronavirus. HCoV-HKU1 on ryhmän 2a koronavirus, jota ei vielä voida viljellä. HCoV-HKU1:n genomien G + C-pitoisuus on 32 prosenttia, mikä on alhaisin kaikista tunnetuista koronaviruksista, joiden genomisekvenssit ovat täydelliset. Kaikista koronaviruksista HCoV-HKU1:ssä on äärimmäinen koodonien käytön vääristymä, joka johtuu ennen kaikkea sytosiinin voimakkaasta deaminoinnista. Kaikki HCoV-HKU1-genomit sisältävät ainutlaatuisia tandemikopioita 30-emäksisestä happamasta tandemtoistosta, jonka funktio on tuntematon, nsp3:n N-terminaalissa happaman domeenin sisällä papaiinin kaltaisen proteaasi 1:n yläjuoksulla. HCoV-HKU1:llä on kolme genotyyppiä, A, B ja C, ja niiden genomien välillä havaitaan homologista rekombinaatiota. HCoV-HKU1-infektioita esiintyy eniten talvella. Muiden ihmisen koronavirusten tavoin HCoV-HKU1-infektioita on raportoitu maailmanlaajuisesti, ja niiden esiintyvyyden mediaani (vaihteluväli) on 0,9 (0 -4,4) prosenttia. HCoV-HKU1 liittyy sekä ylempien että alempien hengitysteiden infektioihin, jotka ovat useimmiten itsestään rajoittuvia. Yleisin menetelmä HCoV-HKU1-infektion diagnosoimiseksi on RT-PCR tai reaaliaikainen RT-PCR, jossa käytetään hengitysteiden näytteistä, kuten nenänielun aspiraateista (NPA), uutettua RNA:ta. Monistuskohteina on käytetty sekä pol- että nukleokapsidigeenejä. Monoklonaalisia vasta-aineita on tuotettu suoraa antigeenin osoittamista varten NPA:sta. Vasta-aineiden osoittamiseen on käytetty Escherichia coli BL21- ja bakulovirus- Virukset 2009, 1 58 -virusta, joka ilmentää HCoV-HKU1:n rekombinantti-nukleokapsidia, IgG:n ja IgM:n osoittamiseksi potilaiden ja normaalien henkilöiden seerumeista Western blot -menetelmällä ja entsyymisidonnaisella immunomäärityksellä.

**Tulos**

Yhä enemmän ja enemmän koronaviruksia: HKU1

**Esimerkki 1.1258**

Monien uusien tartuntatautien uhan torjumiseksi DNA-immunisaatio tarjoaa ainutlaatuisen ja tehokkaan lähestymistavan korkealaatuisten monoklonaalisten vasta-aineiden (mAbs) tuottamiseen erilaisia taudinaiheuttajia vastaan. Perinteisiin proteiinipohjaisiin immunisaatiomenetelmiin verrattuna DNA-immunisaatio on tehokas uusien immunogeenimallien testaamisessa, se ei edellytä patogeenista peräisin olevien proteiinien tuotantoa tai puhdistamista eikä rekombinanttiproteiiniteknologian käyttöä ja se tuottaa tehokkaasti mAb:itä konformaatioherkkiä kohteita vastaan. Vaikka DNA-immunisaation käytössä mAb:iden tuottamiseksi on tapahtunut merkittävää edistystä kahden viime vuosikymmenen aikana, kirjallisuudessa ei ole päivitettyä yhteenvetoa näistä kokemuksista. Tässä katsauksessa esitetään kattava analyysi kirjallisuudesta, myös omasta työstämme, jossa kuvataan DNA-immunisaation käyttöä erittäin toimivien mAbien tuottamiseen erityisesti uusia tartuntatauteja vastaan. Kriittisiä tekijöitä, kuten immunogeenin suunnittelua, annostelumenetelmää, immunisaatioaikataulua, immuunimodulaattoreiden käyttöä ja lopullisen tehostetun immunisoinnin roolia, käsitellään yksityiskohtaisesti.

**Tulos**

DNA-immunisaatio monoklonaalisten vasta-aineiden induktioteknologiana

**Esimerkki 1.1259**

Sata kuusikymmentäkahdeksan gangliota 54:stä 10 päivän ja 10 vuoden ikäisestä naudasta tutkittiin mikroskooppisesti. Näytteet olivat edustettuina kuudesta autonomisesta gangliosta ja yhdestä sensorisesta gangliosta. Kolmetoista eläintä oli kliinisesti normaaleja, ja 41 eläintä toimitettiin post mortem -tutkimukseen. Neuronaalista vakuolaatiota, sferoidien muodostumista, lipofussiinin kertymistä ja keskuskromatolyysiä havaittiin satunnaisesti, ja niiden laajuus vaihteli. Neuronaalinen vakuoloituminen ja pallomuodostus eivät olleet ikään liittyviä muutoksia, kun taas lipofussiinin kertyminen oli yleisempää vanhemmilla eläimillä ja sentraalinen kromatolyysi oli yleisempää nuoremmilla naudoilla. Ei-suppuratiivinen tulehdus ja neuronofagia olivat myös yleisiä löydöksiä (23 eläintä 54 eläimestä, 42,6 %) autonomisissa ganglioissa, jotka eivät sisältäneet herpesviruksen DNA:ta polymeraasiketjureaktiolla määritettynä. Renautin kappaleet, jotka ovat perifeeristen hermojen piirteitä, todettiin yleisimmin vaguksessa. Mikään histopatologisista löydöksistä ei liittynyt mihinkään tiettyyn sairauteen, jossa autonomisen hermoston toiminnan heikkenemistä voitaisiin odottaa. Lisäksi kaikki muutokset olivat yhtä yleisiä kliinisesti normaaleissa eläimissä kuin sairaissa eläimissä.

**Tulos**

Histopatologinen tutkimus naudan ganglioista

**Esimerkki 1.1260**

Eksogeeninen lipoidipneumonia (ELP), joka on tärkeä interstitiaalisen keuhkosairauden syy, jää usein tunnistamatta. Teimme retrospektiivisen tutkimuksen lapsista, joilla oli histologisesti varmistettu ELP Punaisen Ristin lastensairaalassa Etelä-Afrikassa. Kaksitoista 2,1-10,8 kuukauden ikäistä zimbabwelaisperäistä lasta tunnistettiin vuosien 2012 ja 2017 välillä. Kasviöljyn toistuvasta oraalisesta antamisesta kulttuurisista syistä ilmoitti 10 hoitajaa 11:stä. Yskä (12/12), takypnea (11/12), hypoksia (9/12) ja diffuusit alveolaariset infiltraatit rintakehän röntgenkuvassa (12/12) olivat yleisiä esittelyssä. Rintakehän tietokonetomografiassa todettiin lasimainen sameus, jossa alempi vyöhyke oli vallitseva (9/9), ja interlobulaarinen septin paksuuntuminen (8/9). Bronkoalveolaariset huuhtelunäytteet olivat sameat/silkkiset, ja niissä oli runsaasti lipidipitoisia makrofageja ja solunulkoista lipidiä öljypunavärjäyksessä (12/12), ja niissä esiintyi polymikrobisia (6/12) ja Mycobacterium abscessus -bakteerin (2/12) aiheuttamia infektioita. Antibiootit, systeemiset kortikosteroidit ja terapeuttinen huuhtelu olivat toimenpiteitä kaikilla kahdeksalla ja viidellä potilaalla. Lääkäreiden tulisi harkita ELP:tä lapsilla, joilla on ratkaisematon keuhkokuume, sellaisissa ympäristöissä, joissa on samanlaiset käytännöt.

**Tulos**

Eksogeeninen lipoidipneumonia: tärkeä syy imeväisten interstitiaaliseen keuhkosairauteen.

**Esimerkki 1.1261**

Erosoiva polyartriitti diagnosoitiin 11 kuukauden ikäisellä kastroidulla egyptiläisellä Mau-risteytysuroksella, jolla oli samanaikaisesti glukokortikoidiin reagoiva ihottuma. Kliiniset oireet, nivelnesteanalyysi, serologiset testit ja röntgenkuvaus eivät erottaneet toisistaan immuunivälitteistä ja infektiivistä niveltulehdusta. Mycoplasma gateae eristettiin tiukasti anaerobisella viljelyllä nivelnesteestä. Enrofloksasiinihoito johti kissan tilan nopeaan paranemiseen. Kaksi kuukautta myöhemmin kissa lopetettiin vakavan glomerulonefriitin ja suoran Coombsin testin positiivisen anemian vuoksi, joka mahdollisesti johtui mykoplasmainfektiosta. M gateae -bakteeria ei voitu eristää post mortem -tutkimuksessa.

**Tulos**

TAPAUSKERTOMUS Mycoplasma gateae -bakteeriin liittyvä syövyttävä polyartriitti kissalla.

**Esimerkki 1.1262**

Kalkkunan koronavirusinfektio (TCoV) aiheuttaa kalkkunanpoikasille akuuttia atrofista suolitulehdusta, joka aiheuttaa merkittäviä taloudellisia menetyksiä Yhdysvaltojen kalkkunateollisuudelle. TCoV:n nopea havaitseminen, erottaminen ja määrällinen määrittäminen ovat ratkaisevan tärkeitä taudin diagnosoinnissa ja torjunnassa. Kalkkunan kudoksissa olevan TCoV:n havaitsemiseksi ja kvantifioimiseksi kalkkunan kudoksissa kehitettiin erityinen yksivaiheinen reaaliaikainen käänteinen transkriptiopolymeraasiketjureaktio (RRT-PCR), jossa käytettiin kaksoisleimattua fluoresoivaa koetinta. Raportointivärillä (FAM, 6-karboksitetrametyylirhodamiini) ja sammutusvärillä (AbsoluteQuencher TM ) leimattu fluorogeeninen koetin suunniteltiin sitoutumaan 186 emäsparin pituiseen fragmenttiin, jota reunustavat kaksi PCR-alkuria, jotka kohdistuvat TCoV:n piikkigeenin 3-päähän. Määritys tehtiin eri lintuviruksille ja bakteereille spesifisyyden määrittämiseksi sekä TCoV:n sarjalaimennoksilla herkkyyden määrittämiseksi. Määrityksen validoimiseksi tehtiin kolme eläinkoetta. Kymmenen päivän ikäisiin kalkkunanpoikasiin inokuloitiin suun kautta 100 EID 50 TCoV:tä. Suoliston kudokset (pohjukaissuoli, pohjukaissuoli, paksusuoli, pohjukaissuoli, paksusuoli), ulosteet kloaakista otetuista pyyhkäisynäytteistä tai ulosteet lattialta kerättiin 12 tunnin, 1, 2, 3, 5, 7 ja/tai 14 päivän kuluttua inokulaatiosta (DPI). RNA uutettiin kustakin näytteestä ja sille tehtiin RRT-PCR. Suunnitellut alukkeet ja koetin olivat spesifisiä TCoV:lle. Muita muita kuin TCoV:n kaltaisia lintuviruksia ja bakteereja ei monistettu RRT-PCR:llä. Määritys oli erittäin herkkä ja pystyi määrittämään 10 2-10 10 kopiota/l viruksen genomia. Viruksen RNA:n määrä suolen lohkoissa oli korkeimmillaan, 6 × 10 15 kopiota/l, jejunumissa 5 DPI:n kohdalla. Kahdeksankymmentäneljä suolen segmenttiä, jotka tutkittiin kehitetyllä RRT-PCR:llä ja immunofluoresenssivasta-ainemäärityksellä (IFA), osoittivat, että molemmilla määrityksillä kuusi segmenttiä oli TCoV:n suhteen negatiivisia, IFA:lla 45 TCoV:n suhteen positiivisia ja RRT-PCR:llä 77 TCoV:n suhteen positiivisia. Kalkkunan koronavirusta havaittiin ulosteessa kloaakista otetuista pyyhkäisynäytteistä tai lattiasta 1-14 DPI; viruksen RNA-kuorma kuitenkin vaihteli eri kalkkunanpoikien välillä eri välein eri kokeista. Suurin viruksen RNA:n määrä, 2,8 × 10 10 kopiota/l, ulosteessa oli 1 DPI:n kohdalla kerätystä kloaakkipyyhkäisynäytteestä. TCoV-RNA:n keskimääräinen määrä kloaakista otetuissa ulostenäytteissä oli 10 kertaa suurempi kuin lattialla olevissa ulostenäytteissä. Kaiken kaikkiaan tulokset osoittivat, että kehitetty RRT-PCR-määritys on nopea, herkkä ja spesifinen TCoV:n havaitsemiseksi, erottelemiseksi ja kvantifioimiseksi kalkkunan kudoksissa, ja sen pitäisi olla hyödyllinen seurattaessa TCoV:n aiheuttaman akuutin suolitulehduksen etenemistä kalkkunaparvissa.

**Tulos**

Spesifinen reaaliaikainen käänteinen transkriptio-polymeraasiketjureaktio kalkkunan koronaviruksen RNA:n havaitsemiseksi ja kvantifioimiseksi kalkkunan koronaviruksen tartunnan saaneiden kalkkunoiden kudoksissa ja ulosteissa.

**Esimerkki 1.1263**

Autofagia on yleinen strategia solujen suojaamiseksi, mutta jotkin virukset voivat puolestaan omaksua solujen autofagian edistääkseen viruksen lisääntymistä. Zikavirus (ZIKV) on Zika-virustautia aiheuttava patogeeni, ja se on hyttysten levittämä virus. Sen patogeneesi, erityisesti ZIKV:n ja kohdesolujen välinen vuorovaikutus infektion alkuvaiheessa, on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että ihmisen napanuorasuonen endoteelisolujen (HUVEC) infektoiminen ZIKV:llä käynnistää solujen autofagian. Havaitsimme sekä LC3-I:n muuntumisen lisääntymistä LC3-II:ksi että LC3-pisteitä sisältävien fluoresoivien solujen lisääntynyttä kertymistä, joita pidetään kahtena keskeisenä autofagian indikaattorina. LC3-II/GAPDH-suhde kasvoi kussakin ryhmässä merkittävästi eri aikoina ZIKV-infektion jälkeen eri MOI:lla, mikä osoittaa, että lipidoituneen LC3-II:n tuotanto lisääntyi. Lisäksi sekä LC3-II/GAPDH:n suhde että viruksen NS3-proteiinin ilmentyminen lisääntyivät virustartunnan keston kasvaessa. P62:n ilmentymistaso laski asteittain 12 tunnin kuluttua infektiosta. LC3:a merkitsevän kaksoisfluoresoivan proteiinin ilmentymisprofiili osoitti, että ZIKV-infektion aiheuttama autofagia oli täydellinen prosessi. Tutkimme edelleen autofagian roolia ZIKV:n replikaatiossa. Osoitimme, että joko käsittely autofagosomien muodostumisen estäjillä tai autofagosomien muodostumisen kannalta kriittiseen Beclin-1-geeniin kohdistuvalla lyhyellä hiusneula-RNA:lla vähensi merkittävästi virustuotantoa. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittavat, että ZIKV-infektio indusoi HUVEC:n autofagiaa ja ZIKV:n aiheuttaman autofagian estäminen hillitsee viruksen replikaatiota.

**Tulos**

Zika-virus indusoi autofagiaa ihmisen napanuorasuonten endoteelisoluissa

**Esimerkki 1.1264**

Taustaa: Kliinisten laboratorioiden työntekijät kohtaavat päivittäin biologisia vaaroja, kuten neulanpistovammoja ja työperäisiä infektioita. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin itse ilmoitettua työperäisten infektioiden ja neulanpistovammojen esiintymistiheyttä Al-Madinahissa, Saudi-Arabiassa työskentelevien kliinisten laboratoriotyöntekijöiden keskuudessa. Menetelmät: Yhteensä 234 kliinisen laboratorion työntekijää rekrytoitiin yksityiseltä ja julkiselta terveydenhuoltosektorilta vastaamaan itse laadittuun kyselylomakkeeseen, joka laadittiin tutkimuksen tavoitteiden saavuttamiseksi. Tulokset: Tulokset osoittivat, että noin 33 prosenttia otoksesta oli kokenut työperäisen infektion ja 24 prosenttia oli kokenut neulanpistovamman. Noin 49 prosenttia ilmoitti, että he keräsivät neulan aina uudelleen käytön jälkeen, kun taas 15 prosenttia ilmoitti tekevänsä niin useimmiten. Työperäinen infektio, neulanpistovamma ja neulojen uudelleenkäsittely käytön jälkeen olivat yhteydessä bioturvallisuuskoulutuksen puutteeseen (P < 0,05). Päätelmät: Työperäisten infektioiden ja neulanpistovammojen esiintyvyys Al-Madinahin kliinisten laboratorioiden työntekijöiden keskuudessa on suuri. Bioturvallisuuteen ja infektioiden torjuntaan liittyvät toimet ja neulanpistoja ehkäisevien laitteiden käyttö voivat olla hyödyllisiä tällaisen taajuuden vähentämiseksi.

**Tulos**

Työperäiset infektiot ja neulanpistovammat kliinisen laboratorion työntekijöiden keskuudessa Al-Madinahin kaupungissa, Saudi-Arabiassa.

**Esimerkki 1.1265**

Tartuntatautiepidemioiden varhaisvaroitusjärjestelmät ovat tärkeä sovellus epidemioiden ekologisesta teoriasta. Varhaisvaroitusjärjestelmien ennustama keskeinen muuttuja on taudinpurkauksen lopullinen koko. Suoraan tarttuvien tautien osalta stokastinen kontaktiprosessi, jonka avulla taudinpurkaukset kehittyvät, asettaa kuitenkin perustavanlaatuisia rajoituksia tarkkuudelle, jolla lopullinen koko voidaan ennustaa. Tutkin, miten taudinpurkauksen odotettu lopullinen koko ja taudinpurkausten lopullisen koon variaatiokerroin skaalautuvat valvonnan tehokkuuden ja tartuntakontaktien määrän kanssa yksinkertaisessa stokastisessa epidemiassa. Parametrisoin tämän mallin esimerkkeinä yhdeksän suoraan tarttuvan taudin peruslisääntymissuhteen (R 0 ) havaittuja vaihteluvälejä koskevilla tiedoilla. Esittelen myös tuloksia uudesta mallista, yksinkertaisesta stokastisesta epidemiasta, jossa interventio alkaa viiveellä ja jossa alun perin ylikriittinen epidemia (R 0 . 1) saadaan hallintaan viiveen jälkeen. Lopullisen taudinpurkauksen koon variaatiokerroin on ylikriittisessä tapauksessa (R 0 , 1) suurempi kuin yksi missä tahansa taudinpurkauksessa, jossa poistumisaste on pienempi kuin noin 2,41 kertaa tartuntakontaktien määrä, mikä merkitsee, että monien tarttuvien tautien osalta ei voida tehdä tarkkoja ennusteita lopullisesta taudinpurkauksen koosta. Viivästyneen alkamisajankohdan mallissa variaatiokerroin (CV) oli yleensä suuri (CV . 1), ja se kasvoi epidemian alkamisajankohdan ja toimenpiteen välisen viiveen sekä taudinpurkauksen keskimääräisen koon kasvaessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että tartuntatautien varhaisvaroitusjärjestelmissä ei pitäisi keskittyä yksinomaan taudinpurkauksen koon ennustamiseen, vaan niissä olisi otettava huomioon taudinpurkausten muut ominaisuudet, kuten taudin puhkeamisen ajoitus.

**Tulos**

Suoraan tarttuvien tautien taudinpurkausten ennustetarkkuuden rajat

**Esimerkki 1.1266**

Luokan I suuri histokompatibiliteettikompleksi (MHC) kykenee sitomaan solunsisäisistä proteiineista peräisin olevia peptidejä ja esittämään ne solun pinnalla. T-solut tunnistavat nämä peptidi-MHC (pMHC) -kompleksit, jotka ovat soluvälitteisen immuniteetin kulmakivi, joka mahdollistaa infektoituneiden tai kasvainsolujen eliminoinnin. Tätä mekanismia hyödyntävät T-solupohjaiset immunoterapiat syöpää vastaan voivat hyötyä suuresti pMHC-kompleksien rakenneanalyyseistä. Tällaisiin analyyseihin on tehty useita yrityksiä käyttää molekyylidockausta, mutta pMHC:n rakenne on edelleen liian haastava jopa nykyaikaisille docking-työkaluille. Näiden rajoitusten voittamiseksi kuvaamme inkrementaalisen meta-docking-lähestymistavan käyttöä pMHC-kompleksien rakenneennusteessa. Aiemmissa tässä yhteydessä sovelletuissa menetelmissä on käytetty erityisiä rajoitteita tämän ennustamisongelman monimutkaisuuden vähentämiseksi yleisyyden kustannuksella. Meidän strategiamme ei tee mitään oletuksia, ja sitä voidaan mahdollisesti käyttää minkä tahansa pMHC-kompleksin sitoutumistapojen ennustamiseen. Menetelmäämme on testattu re-docking-kokeessa, jossa toistettiin 25 sellaisen pMHC-kompleksin sitoutumistavat, joiden kiderakenteet ovat saatavilla. Tämä tutkimus on osoitus siitä, että inkrementaaliset telakointistrategiat voivat johtaa pMHC-kompleksien yleiseen geometrian ennustamiseen, ja että niillä voi olla potentiaalisia sovelluksia syövän tai tartuntatautien immunoterapiassa.

**Tulos**

Peptidi-MHC-sitoutumismuotojen yleinen ennustaminen inkrementaalisen telakoinnin avulla: A Proof of Concept

**Esimerkki 1.1267**

PTEN on tyrosiinifosfataasi, jolla on merkittävä tehtävä STAT3-aktivoitumisen estämisessä. STAT3:n inaktivointi on hiljattain osoitettu terapeuttiseksi ehdokkaaksi autoimmuuninivelrikon hoitoon. PTEN:n ilmentyminen, jota p53 ohjaa, säätelee autoimmuuniniveltulehdusta moduloimalla Th17- ja Treg-tasapainoa. Oletimme, että p53:n säätelemä PTEN voisi vähentää CIA:n vakavuutta ja tulehdusreaktiota estämällä STAT3-aktivoitumista. Tuloksemme osoittivat, että PTEN voisi parantaa kokeellista autoimmuuniniveltulehdusta vähentämällä STAT3-aktiivisuutta ja Th17-differentioitumista. PTEN-yliekspression systeeminen infuusio vähensi CIA:n vakavuutta. Lisäksi PTEN:n yliekspressio vähensi T-solujen aktivoitumista ja moduloi Th17- ja Treg-solujen vastavuoroista erilaistumista. Havaitsimme, että p53:n puutteen alareguloima PTEN-ekspressio indusoi STAT3:n aktivoitumista. P53:n menetys pahensi autoimmuuniniveltulehdusta ja sääteli Th17- ja Treg-populaatiota. Nämä tiedot viittaavat siihen, että PTEN:n STAT3-moduloivan aktiivisuuden induktio voi olla terapeuttinen kohde nivelreuman hoidossa.

**Tulos**

PTEN parantaa autoimmuuniniveltulehdusta alentamalla STAT3-aktivoitumista Th17:n ja Tregien vastavuoroisen tasapainon avulla.

**Esimerkki 1.1268**

TBX2 ja TBX3 ovat T-box-transkriptiotekijöiden perheen jäseniä, jotka osallistuvat alkion kehitykseen. Toisin kuin useimmat T-box-perheen jäsenet, TBX2 ja TBX3 ovat ainoat nisäkkäiden T-box-tekijät, jotka toimivat transkriptiorepressoreina C-terminaalisen repressiodomeenin välityksellä. Sen lisäksi, että TBX2:lla ja TBX3:lla on merkitystä kehityksessä, viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että TBX2 ja TBX3 yliekspressoituvat useissa syövissä, kuten melanoomissa, rinta-, maksa-, keuhko-, haima-, munasarja- ja kohdunkaulan syövissä. On kuitenkin vain vähän tietoa mekanismeista, joilla nämä T-box-geenit vaikuttavat kasvainten syntyyn. TBX2:n ja TBX3:n subpregulaatio tukahduttaa p14 ARF:n ja p21 CIP1:n ilmentymistä ja edistää senesenssin ohittamista p53-reitin inaktivoinnin kautta. TBX2 on toiminnallisessa vuorovaikutuksessa pRb:n kanssa, ja pRb moduloi TBX2:n toiminnallista spesifisyyttä. Lisäksi TBX2 on Wnt-signaloinnin toimija, kun taas TBX3 on Wnt/beta-kateniinireitin myöhemmän vaiheen kohde, ja TBX2:n ja TBX3:n yliekspressio tukahduttaa ekadheriinin ilmentymistä, jonka on osoitettu olevan epiteelikasvainsolujen invasiota edeltävä edellytys. Lisäksi TBX2:n on osoitettu olevan vuorovaikutuksessa EGR1:n kanssa estääkseen useita syöpäketjun loppupään kasvainsuppressoreita. Tässä tarkastelemme TBX2:n ja TBX3:n nykyistä tietämystä kasvainten synnystä ja tarkastelemme niiden erityistä arvoa kohdepohjaisten syöpälääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

TBX2 ja TBX3: erityinen arvo syöpälääkkeiden kohdelääkkeille

**Esimerkki 1.1269**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) ilmaantui ensimmäisen kerran vuonna 2003 ja aiheutti SARS-epidemian, jonka seurauksena 10 prosenttia sairastuneista kuoli. Metagenomisten tekniikoiden kehittyminen on mahdollistanut sellaisten SARSin kaltaisten koronavirusten (SL-CoV) sekvenssien tunnistamisen, jotka ovat hyvin homologisia luonnonvaraisista lepakoista peräisin olevien ihmisen SARS-CoV-epidemian aiheuttamien kantojen kanssa, mikä on konkreettinen todiste siitä, että lepakot ovat SARS-CoV:n alkuperä ja luonnollinen varasto. Käänteisen genetiikan soveltaminen mahdollisti lisäksi näiden lepakko-CoV:ien karakterisoinnin ja ennusteen niiden mahdollisuudesta aiheuttaa tauteja ihmisissä. Tällaisista tutkimuksista saadut tiedot ovat arvokkaita seurannassa ja valmistautumisessa mahdolliseen tulevaan taudinpurkaukseen, joka johtuu näiden lepakoiden SL-CoV:ien leviämisestä.

**Tulos**

SARS:n kaltaisten koronavirusten ymmärtäminen tulevien koronaviruspurkausten varalta - Vaikutukset koronavirusrokotteiden kehittämiseen.

**Esimerkki 1.1270**

Tällä hetkellä kiertävien koirien parvoviruskantojen (CPV-2) havaitseminen ja karakterisointi on olennaisen tärkeää viruksen evoluution ymmärtämiseksi ja sen leviämisen torjuntatoimenpiteiden kehittämiseksi. Tässä tutkimuksessa 144 koiran ulostenäytteet analysoitiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) CPV-2:n varalta, ja 29,2 prosenttia (42/144) niistä oli positiivisia. Näistä 42 positiivisesta kannasta 71,4 prosentilla (30) koirista oli merkkejä verenvuototulehduksen aiheuttamasta gastroenteriitistä. Positiivisten kantojen VP2-geenin 583 bp:n fragmentin sekvensointi tunnisti 78,6 % (33/42) niistä tyypiksi 2c, 19 % (8/42) tyypiksi 2b ja 2,4 % (1/42) tyypiksi 2a. Brasilian koirapopulaatiossa esiintyvien varianttien fylogeneettinen analyysi osoitti, että ne ovat hyvin samankaltaisia kuin muissa maissa esiintyvät variantit, ja tyypistä 2c on tullut hallitseva Brasiliassa esiintyvä tyyppi.

**Tulos**

Brasiliassa vuosina 2008-2010 levinneiden koirien parvoviruskantojen tyypitys.

**Esimerkki 1.1271**

Taustaa: ii) ne aiheuttavat hengenvaarallisen sairauden, johon ei ole tai on vain vähän hoitovaihtoehtoja, ja iii) ne ovat uhka sekä henkilökunnalle että yleisölle. Näin ollen jopa epäillyt HID-tapaukset olisi hoidettava erikoistuneissa laitoksissa, joissa tartuntariski on mahdollisimman pieni mutta jotka mahdollistavat huipputason kriittisen hoidon. Eristyslaitosten operatiivisesta hallinnoinnista on hiljattain julkaistu konsensuslausumia. Esitetyssä tutkimuksessa vertailtiin eurooppalaisten eristyslaitosten operatiivista hallintoa, resursseja ja teknisiä laitteita. Maantieteellisten erojen, väestötiheyden ja kansallisten reagointisuunnitelmien erojen vuoksi oletettiin, että suositusten noudattaminen vaihtelee. Menetelmät ja tulokset: Vuoden 2010 puoliväliin asti Euroopan erittäin tarttuvien tautien verkosto teki poikkileikkausanalyysin Euroopan eristyslaitoksista, johon osallistui 48 eristyslaitosta 16 maassa. Levitettiin kolme tarkistuslistaa, joissa arvioitiin 44 kohtaa ja 148 erityiskysymystä. Erityiskysymysten palautteen mediaani oli 97,9 % (n = 47/48) (vaihteluväli: n = 7/48 (14,6 %) - n = 48/48 (100 %)). Vaikka kaikki tutkimukseen osallistuneet laitokset olivat maita tai alueita palvelevia nimettyjä erikoislaitoksia, niiden rakenne, laitteet ja henkilöstöhallinto vaihtelivat. Kahdeksantoista laitosta täytti korkean tason eristysyksikön määritelmän. Sitä vastoin 24 laitosta ei pystynyt toimimaan itsenäisesti sairaalasta, jossa ne sijaitsivat, ja viisi laitosta ei pystynyt varmistamaan infektioiden torjunnan kannalta välttämättömien laitteiden saatavuutta. Esitetyt tiedot eivät ole edustavia koko EU:n osalta, sillä vain 16/27 (59,3 %) jäsenvaltiota suostui osallistumaan. Toinen tämän tutkimuksen rajoitus on tiedonkeruun ja julkaisemisen välillä kulunut aika; esimerkiksi Saksassa avattiin tällä välin yksi uusi laitos. Päätelmät: Eristyslaitosten suunnittelussa ja varustuksessa on eroja sekä Euroopan maiden sisällä että niiden välillä. Kansainvälisen terveyssäännöstön osalta terminologia, kapasiteetti ja laitteet olisi standardoitava.

**Tulos**

Erittäin tarttuvien tautien eristyslaitokset Euroopassa - poikkileikkausanalyysi 16 maasta.

**Esimerkki 1.1272**

Etnofarmakologinen merkitys: Lonicera japonica Thunb. (Caprifoliaceae), joka on laajalti käytetty perinteinen kiinalainen lääke, tunnettiin nimillä Jin Yin Hua (kiinaksi: ), Ren Dong ja japanilainen kuusama. Sitä käytettiin eksopatogeenisen tuulen kuumuuden, epidemioiden, haavaumien, karbunkkelien ja joidenkin tartuntatautien hoitoon. Samaan aikaan Lonicera japonicaa voitaisiin käyttää terveellisenä elintarvikkeena, kosmetiikkana, koristekasvina ja niin edelleen. Katsauksen tavoite: Tässä artikkelissa tarkasteltiin Lonicera japonican etnofarmakologiaa, biologisia vaikutuksia, toksikologiaa ja fytokemiaa. Materiaalit ja menetelmät: Lonicera japonicaa koskevia tietoja kerättiin Internetin (Google Scholar, Baidu Scholar, Elsevier, ACS, Medline Plus, CNKI ja Web of Science) ja kirjastojen kautta. Lisäksi tietoja saatiin myös joistakin paikallisista kirjoista ja loistavista etnofarmakologian tutkijoista. Tulokset: Yli 140 kemiallista yhdistettä on eristetty, ja tärkeimmät koostumukset ovat eteeriset öljyt, orgaaniset hapot ja flavonit jne. Lonicera japonicalla ja sen vaikuttavilla aineilla on laaja-alainen farmakologinen vaikutus, kuten anti-inflammatorinen, antibakteerinen, antiviraalinen, antioksidatiivinen ja hepatoprotektiivinen vaikutus. Päätelmät: Lonicera japonica voi johtaa uusien lääkkeiden ja terapeuttisten aineiden kehittämiseen eri sairauksia varten, ja olisi kiinnitettävä enemmän huomiota siihen, miten sitä voidaan hyödyntää paremmin.

**Tulos**

Lonicera japonica Thunb.: tärkeän perinteisen kiinalaisen lääkkeen etnofarmakologia, fytokemia ja farmakologia.

**Esimerkki 1.1273**

Optometristit ovat ainutlaatuisessa asemassa terveydenhuoltoalalla, koska he tarjoavat potilaille sekä palveluja että tavaroita. Influenssapandemian sattuessa optometristeille voi aiheutua monenlaisia haasteita, kuten kliinisen potilashoidon, silmälääketieteellisten laitteiden valmistuksen ja toimittamisen sekä liiketoiminnan jatkuvuuden ja infektioiden torjunnan estyminen. KATSAUS: Tässä raportissa tarkastellaan influenssapandemiaa, pandemiatapahtuman vaikutusta liiketoiminnan selviytymiseen ja silmäterveydenhuollon ensisijaisen tarjoajan vastatoimia. Lisäksi käsitellään influenssapandemian hallintaan liittyviä eettisiä ja oikeudellisia kysymyksiä sekä telelääketieteen näkymiä sosiaalisen etääntymisen muotona. PÄÄTELMÄT: Tietämys farmakologisista ja muista kuin farmakologisista toimenpiteistä influenssapandemian hallitsemiseksi auttaa valmistamaan silmäterveydenhuollon tarjoajan vastaamaan potilaiden hoitoon ja liiketoiminnan jatkuvuuteen liittyviin haasteisiin erittäin tarttuvan taudin kohdatessa. Pandemiatilanteessa esiin tulevien oikeudellisten ja eettisten kysymysten ymmärtäminen auttaa optikoita tekemään tietoon perustuvia valintoja terveydenhuollon ammattilaisina ja kansalaisina. Optometria 2007;78:629-643.

**Tulos**

Influenssapandemian mahdollisuus: Miksi optikon pitäisi olla huolissaan kansanterveysongelmasta?

**Esimerkki 1.1274**

Taustaa: Se on edelleen huonosti tunnettu ja voi auttaa ymmärtämään paremmin ihmisen mikrobiomia. Ihmisen ja kädellisten (NHP) mikrobiomien vertaileva metagenominen analyysi tarjoaa lupaavan lähestymistavan tämän symbioosin tutkimiseen. NHP-mikrobien mikrobiomeista on luonnehdittu hyvin vähän mikrobilajeja, koska ne ovat heikosti edustettuina saatavilla olevassa luetteloidussa mikrobien monimuotoisuudessa, mikä rajoittaa tällaisten vertailevien lähestymistapojen mahdollisuuksia. Rekonstruoimme yli 1000 aiemmin luonnehtimatonta mikrobilajia kuudesta saatavilla olevasta NHP-metagenomikohortista, minkä tuloksena metagenomilukemien kartoitettavissa oleva osuus kasvoi 600 prosentilla. Nämä uudet lajit korostavat, että lähes 90 prosenttia NHP:hen liittyvästä mikrobien monimuotoisuudesta on jäänyt huomiotta. Tämän uuden taksoniluettelon vertaileva analyysi yli 150 000 genomin kokoelmaan ihmisen metagenomeista osoittaa, että lajitason päällekkäisyys on vähäistä, sillä vain 20 prosenttia NHP:n mikrobiologisista kandidaattilajeista löytyy myös ihmisen mikrobiomista. Päällekkäisyyttä esiintyy lähinnä NHP:iden ja ei-länsimaistuneiden ihmispopulaatioiden sekä vankeudessa elävien NHP:iden välillä, mikä viittaa siihen, että isännän elämäntavalla on isännän lajinmuodostukseen verrattavissa oleva rooli kädellisten suolistomikrobiomin muokkaamisessa. Useat NHP-spesifiset lajit ovat fylogeneettisesti sukua ihmisiin liittyville mikrobeille, kuten Elusimicrobia ja Treponema, ja ne voivat olla seurausta isännästä riippuvaisesta evoluutiopolusta. Päätelmät: Äskettäin rekonstruoidut lajit laajentavat huomattavasti NHP:hen liittyvää mikrobien monimuotoisuutta, mikä mahdollistaa kädellisten mikrobiomin paremman tutkimisen ja antaa mahdollisuuden syvällisiin ihmisiin ja muihin kuin ihmisiin kohdistuviin vertaileviin ja yhteispoikkeavuustutkimuksiin.

**Tulos**

Kädellisten suoliston metagenomeista peräisin olevat mikrobigenomit laajentavat kädellisten bakteerien elämänpuuta yli 1000 uudella lajilla.

**Esimerkki 1.1275**

Viime aikoina on kuvattu useita uusia ihmisen monoklonaalisia vasta-aineita (mAb), joilla on neutraloiva potentiaali eri alatyypeissä. Kolme mAb:tä, HJ16, HGN194 ja HK20, saatiin trooppisen lääketieteen instituutin (ITM) HIV-1-kohortin potilaista. Tavoitteenamme oli tuottaa immunisaatiovasta-aineita, jotka vastaavat plasmassa esiintyviä vasta-aineita. Tässä kuvataan potilaiden plasman ja niiden mAb:iden valintaa ja karakterisointia käyttäen erilaisia neutralointimäärityksiä, mukaan lukien useita perifeerisen veren mononukleaarisoluihin (PBMC) perustuvia määrityksiä ja replikoituvia primaariviruksia sekä solulinjoihin perustuvia määrityksiä ja pseudoviruksia (PV). Tärkein kriteeri potilasplasman valinnassa oli aktiivisuus PBMC:n pidennetyn inkubaatiovaiheen testissä. Neutraloivia vasta-aineita, jotka on saatu heidän B-muistisoluistaan, valittiin sitten ELISA-testillä, jossa kiinteänä faasina käytettiin kuoriproteiineja. Tämän jälkeen MAb:t testattiin korkean läpimenon HOS-PV-määrityksessä funktionaalisen neutralisaation arvioimiseksi. Tämä tutkimus osoittaa, että potilaiden plasman voimakkaat profiilit eivät johtuneet pelkästään vasta-aineista, joita edustivat äskettäin eristetyt mAb:t. Vaikka eri määritysten tulokset poikkesivat toisistaan, ne osoittavat yleisesti ottaen, että plasmassa on neutraloivia vasta-aineita HIV-1:n kuoren muihin epitooppeihin ja että vasta-aineiden välinen synergia voi olla tärkeää. Näin ollen saatujen mAb:iden spektri ei kata ristireaktiivisuuden aluetta, jota näillä huolellisesti valituilla potilailla plasmassa havaittiin, riippumatta siitä, mitä neutralointimääritystä käytetään. Nämä mAb:t ovat kuitenkin merkityksellisiä immunogeenien löytämisen kannalta, koska ne sitoutuvat rekombinantti-glykoproteiineihin, joihin immuunivaste on kohdistettava in vivo. Havaintomme havainnollistavat jäljellä olevia haasteita, joita tarvitaan immunogeenien onnistuneeseen suunnitteluun ja kehittämiseen.

**Tulos**

Neutraloivien profiilien karakterisointi HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joilta on saatu HJ16-, HGN194- ja HK20-maabit.

**Esimerkki 1.1276**

MEDI-565 (tunnetaan myös nimellä MT111) on bi-spesifinen T-solujen sitoutuja (BiTEH) -vasta-aine, jota kehitetään sellaisten syöpäpotilaiden hoitoon, joilla on karsinoembryonista antigeenia (CEA) ilmentävä syöpä. MEDI-565 sitoutuu syöpäsolujen CEA:han ja T-solujen CD3:een indusoidakseen T-soluvälitteisen syöpäsolujen tappamisen. Ymmärtääksemme MEDI-565:n ihmisen CEA:n tunnistamisen molekyyliperustaa ja sitä, miten CEA:n polymorfismit ja splikoidut muodot voivat vaikuttaa MEDI-565:n aktiivisuuteen, kartoitimme MEDI-565:n CEA:n epitoopin mutageneesin ja homologisen mallintamisen avulla. Havaitsimme, että MEDI-565 tunnisti A2-domeenin konformaatioepitoopin, joka koostuu aminohapoista 326-349 ja 388-410, ja kriittiset jäännökset ovat F 326 , T 328 , N 333 , V 388 , G 389 , P 390 , E 392 , I 408 ja N 410 . Epitopin alueelta tunnistettiin kaksi ei-synonyymistä yksittäisnukleotidipolymorfismia (SNP) (rs10407503, rs7249230), mutta niiden homotsygotia on alhainen. National Center for Biotechnology Informationin GenBankH-tietokannasta etsimällä tunnistimme lisäksi yhden, aiemmin luonnehtimattoman CEA:n mRNA:n splice-variantin, josta puuttuu osa N-terminaalista domeenia, A1- ja B1-domeenit ja suuri osa A2-domeenista. Reaaliaikainen kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktioanalyysi useista syöpätapauksista osoitti, että CEA:n kokopituuden ilmentyminen näissä kasvaimissa on yleistä, ja CEA:n spliisivariantti ilmentyy harvemmin, mutta yhteneväisesti. Koska epitooppi puuttui suurelta osin CEA:n liuskevariantista, MEDI-565 ei sitonut eikä välittänyt T-solujen tappamista soluissa, jotka ilmentävät ainoastaan tätä CEA:n muotoa. Lisäksi splice-variantti ei häirinnyt MEDI-565:n sitoutumista tai aktiivisuutta, kun sitä ilmentyi yhdessä täyspitkän CEA:n kanssa. Näin ollen MEDI-565 voi laajasti kohdistua CEA-positiivisiin kasvaimiin riippumatta CEA:n lyhyen spliisivariantin ilmentymisestä. Yhteenlasketut tietomme viittaavat siihen, että SNP:t tai CEA:n splice-variantti eivät vaikuta MEDI-565:n aktiivisuuteen.

**Tulos**

CEA/CD3-bispesifinen vasta-aine MEDI-565 (MT111) sitoo epälineaarisen epitoopin CEA:n täyspitkässä mutta ei lyhyessä spliisivariantissa.

**Esimerkki 1.1277**

TAULUKKO 40.1 Virusten aiheuttaman CNS-demyelinisaation ehdotetut mekanismit CNS-infektio Oligodendrosyyttien infektio Suora tuhoaminen Patogeeninen immuunivaste solukalvoilla oleviin virusantigeeneihin Solukalvojen tuominen systemaattiseen verenkiertoon Muiden CNS-solujen infektio Myeliiniä tukeville soluille tai myeliinikalvoille myrkyllisten sytokiinien tai virusproteiinien vapautuminen Ulkopuolinen infektio Molekulaarinen mimikria (virusproteiinit ja myeliiniproteiinit) Immuunivasteiden häiriintyminen 954 40. INFEKTIOTIETEELLISET DEMYELINOIVAT SAIRAUDET Määritelmä ADEM on akuutti, tulehduksellinen, demyelinoiva sairaus aivoissa ja selkäytimessä. Useimmilla potilailla se puhkeaa äkillisesti muutamasta päivästä muutamaan viikkoon virusexanteemin tai viruksen kaltaisen sairauden jälkeen. Tauti ei kuitenkaan ole virusspesifinen, ja sitä on raportoitu useiden bakteerisairauksien, rokotusten sekä lääkkeiden ja seerumien antamisen jälkeen. Nosologia on sekava, koska tautia on kuvattu huomattavan monilla eri nimillä. Kliinisten tilanteiden kuvaamiseen on käytetty nimityksiä post-infektiivinen, parainfektiivinen, post-eksantematoottinen, post-rokotuksen jälkeinen, post-masennuksen jälkeinen ja post-inXuenzal enkefalomyeliitti. Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti, perivaskulaarinen myelinoosi, perivenoottinen enkefaliitti ja akuutti demyelinoiva enkefalomyeliitti on käytetty kuvaamaan patologisia piirteitä. Allerginen enkefalomyeliitti, immuunivälitteinen enkefalomyeliitti, hypererginen enkefalomyeliitti ja disseminoitunut vaskulimyelinopatia edellyttävät tietoa patogeneettisistä mekanismeista . Koska neuropatologiset muutokset ovat diagnoosin kannalta olennaisia, tässä yhteydessä käytetään ADEM:ää lukuun ottamatta erityistapauksia, kuten tarttuvan taudin ja rokotteen jälkeistä enkefalomyeliittiä. Akuuttia hemorragista nekrotisoivaa leukoenkefaliittia pidetään yleensä ADEM:n voimakkaampana, "hyperakuuttina" muotona. Tällä harvinaisella akuutilla demyelinoivalla taudilla on kuitenkin erilaiset kliiniset ja patologiset piirteet, ja se liittyy erilaisiin edeltäviin infektioihin. ADEM oli yleinen sairaus 1900-luvun puolivälissä, ja sen osuus kaikista enkefaliittitapauksista oli noin kolmannes. Yleisin ADEM:n aiheuttaja oli tuhkarokko, joka yhdessä vihurirokkoa ja sikotautia seuranneiden ADEM-tapausten kanssa on suurelta osin hävinnyt niiltä maailman alueilta, joilla lapset on suojattu riittävästi tuhkarokko-sikotauti-tuhkarokko-rokotteella (MMR-rokote). Toinen merkittävä ADEM:n aiheuttaja oli rokote, rokotevirus, jonka käyttö lopetettiin sen jälkeen, kun luonnollinen isorokko oli hävitetty maailmanlaajuisesti vuonna 1977. Viime aikoina varicella-rokote on vähentänyt ADEM:n riskiä entisestään. Nykyään maissa, joissa on aktiiviset lasten rokotusohjelmat, ADEM on alle 10 prosenttia enkefaliittitapauksista, ja yleisimmät edeltävät sairaudet ovat epäspesifisiä hengitystieinfektioita (Johnson, 1998). ADEM:n esiintyvyys kliinisesti erottuvien virustautien jälkeen vaihtelee suuresti (taulukko 40.2); Epstein-Barr-viruksen (EB), Mycoplasma pneumoniae -viruksen, influenssan ja ei-erityisten ylähengitystieinfektioiden jälkeen esiintyvyys on epävarmaa. Erityisten infektioiden jälkeisissä kliinisissä oireissa on joitakin erityispiirteitä, ja kuolleisuus- ja sairastuvuusasteet ovat varsin erilaisia. Yhteisestä patologiasta huolimatta patogeneesi voi vaihdella. Suurin osa patogeneesiä koskevista tiedoista liittyy masennuksen jälkeiseen enkefalomyeliittiin. Akuuteissa kuolemaan johtavissa tapauksissa aivot voivat olla tukossa ja turvoksissa. Bruttoleikkauksissa verisuonet näkyvät selvästi valkoisessa aineessa, ja suonet ovat värjäytyneet.

**Tulos**

Tarttuvat demyelinoivat sairaudet

**Esimerkki 1.1278**

Aptameerit ovat lyhyitä, yksijuosteisia DNA-, RNA- tai synteettisiä XNA-molekyylejä, joita voidaan kehittää erittäin affiniteettisesti ja spesifisesti toimimaan vuorovaikutuksessa minkä tahansa halutun kohteen kanssa. Niitä on käytetty laajalti perustutkimuksen löytöjen helpottamiseen, elintarvikkeiden turvallisuuden varmistamiseen ja ympäristön seurantaan. Lisäksi aptameerit ovat lupaavia kliinisen diagnostiikan ja terapeuttisten aineiden tekijöitä. Tässä katsauksessa kerrotaan tämän nopeasti kehittyvän tutkimusalan viimeaikaisista edistysaskelista ja painotetaan erityisesti aptameerien tuottamista ja niiden sovelluksia biosensoinnissa, bioteknologiassa ja lääketieteessä. Lisäksi käsitellään aptameerien rajoituksia ja tulevia suuntauksia kohdekohtaisessa toimittamisessa ja reaaliaikaisessa havaitsemisessa.

**Tulos**

molekyylit Aptamerien löytämisen ja sovellusten viimeaikaiset edistysaskeleet

**Esimerkki 1.1279**

Hiljattain tutkituista noin 1000:sta simpanssista ja bonobosta peräisin olevasta adenoviruksesta Pan Adenovirus tyyppi 3 (PanAd3, eristetty bonobosta, Pan pan paniscus) on yksi parhaista rokotevektoriprofiileista, sillä siinä yhdistyvät voimakas transgeenien immunogeenisuus ja minimaalinen jo olemassa oleva immuniteetti ihmisväestössä. Tässä tutkimuksessa lisäsimme replikaatiovikaiseen PanAd3-virukseen transgeenin, joka ilmentää konservoitujen influenssa-antigeenien nukleoproteiinin (NP) ja matriisi 1:n (M1) fuusioproteiinia. Sen jälkeen tutkimme vasta-aine- ja T-soluvasteet sekä suojaa haasteinfektiolta hiirimallissa. PanAd3-NPM1-rokotteen kerta-annos intranasaalisesti indusoi voimakkaan vasta-aine- ja T-soluvasteen ja suojasi suuren annoksen tappavalta influenssavirushaasteelta. Näin ollen PanAd3 on lupaava vektoriehdokas rokotteille, mukaan lukien universaalit influenssarokotteet.

**Tulos**

Rokottaminen hiirillä säilyneitä influenssa-antigeenejä vastaan käyttämällä uutta simian adenovirusvektoria, PanAd3, joka on peräisin bonobo Pan paniscus -lajista.

**Esimerkki 1.1280**

Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), joka aiheuttaa hengitystiesairauksia tartunnan saaneille linnuille, kuuluu coronavirusryhmään 3. IBV koodaa 15 ei-rakenteellista proteiinia (nsp2-nsp16), joilla on ratkaiseva rooli RNA:n transkription ja genomin replikaation kannalta. Ei-rakenteellinen proteiini 9 (nsp9) on tunnistettu proteiiniksi, joka on välttämätön viruksen replikaatiolle, koska sillä on kyky sitoa yksijuosteista RNA:ta. IBV:n nsp9:ää koodaava geenisegmentti on kloonattu ja ekspressoitu Escherichia coli -bakteerissa. Proteiini on kiteytetty, ja kiteet ovat diffraktioineet röntgensäteitä 2,44 Å:n tarkkuudella. Ne kuuluivat kuutiomaiseen avaruusryhmään I432, jonka yksikkösoluparametrit a = b = c = 123,4 Å , = = = = 90 . Epäsymmetrinen yksikkö näytti sisältävän yhden molekyylin, jonka liuotinpitoisuus oli 62 % (V M = 3,26 Å 3 Da À1 ). # 2010 International Union of Crystallography All rights reserved kiteytysviestintä 708 Ma et al. Infectious bronchitis virus nonstructural protein 9 Acta Cryst. (2010). F66, 706-708 Kuva 2 Tyypillinen IBV nsp9 -kiteen diffraktiokuvio, joka on kerätty Rigaku R-AXIS IV ++ -kuva-levyilmaisimella.

**Tulos**

Structural Biology and Crystallization Communications Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen ei-rakenteellisen proteiinin 9 kiteytys ja alustavat röntgendiffraktiotutkimukset.

**Esimerkki 1.1281**

a b s t r a c t RFID-teknologia täyttää terveydenhuoltoympäristöjen tunnistus- ja seurantavaatimukset, ja se voi nopeuttaa ja lisätä prosessien luotettavuutta. Tämän vuoksi tälle integraatiolle on asetettu suuria odotuksia, mutta RFID-teknologian käyttöönotosta kiinnostuneet sairaalat ja terveyskeskukset tarvitsevat ennakkotietoa siitä, miten RFID-ominaisuudet, todelliset odotukset ja nykyiset haasteet voidaan puristaa. Tässä asiakirjassa esittelemme laboratoriossa testatut ratkaisumme kahdessa erityisessä terveydenhuollon skenaariossa. Toisaalta analysoimme terveydenhuollon laitosten lääkinnällisten laitteiden seurantajärjestelmää, joka mahdollistaa sekä reaaliaikaisen paikannuksen että varkauksien estämisen. Analysoidaan sellaisia huomionarvoisia näkökohtia kuin mahdolliset sähkömagneettiset häiriöt, teknologian valinta ja sairaalan tietojärjestelmästä saatavien RFID-tietojen hallinta. Passiiviseen UHF-RFID-tekniikkaan perustuvan järjestelmän luotettavuutta testataan laboratoriossa. Toisaalta analysoimme ja tarjoamme ratkaisun potilaiden hoitoa ja valvontaa varten sairaalassa, joka perustuu passiiviseen HF-RFID-teknologiaan, ja esitämme täysin toimivan esittelylaitteen. Prototyypissämme puristetaan RFID-ominaisuuksia, jotta potilaan rannekkeesta saadaan varmuuskopioitu tietolähde. Se tarjoaa myös offline-toimintatilan, jolla pyritään lisäämään sovelluksen luotettavuutta verkon vikaantuessa ja siten parantamaan potilasturvallisuutta. Tutkimuksessa esitellään kokemuksia ja haasteita koskevia näkökohtia.

**Tulos**

Passiiviseen RFID:hen perustuvat reaaliaikaiset paikannus- ja sairaalahoitojärjestelmät

**Esimerkki 1.1282**

Koronavirukset ovat vaipallisia RNA-viruksia, jotka tarttuvat nisäkkäisiin ja lintuihin. Maailmanlaajuisesti levinneiden ihmisen koronavirusten tartunta ihmisiin liittyy flunssaan. Sen sijaan eläinten koronavirusten tarttuminen ihmisiin voi aiheuttaa vakavia sairauksia: Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) ovat aiheuttaneet satoja kuolemantapauksia Aasiassa ja Lähi-idässä, ja ne molemmat johtuvat Betacoronavirus-suvun jäsenistä, SARS-CoV:stä ja MERS-CoV:stä, jotka ovat zoonoottisesti siirtyneet eläimestä ihmiseen. Tällä hetkellä ei ole saatavilla rokotteita eikä spesifistä hoitoa ihmisten koronavirusinfektioiden torjumiseksi, ja uusia viruksenvastaisia strategioita etsitään kiireellisesti. Viruksen piikkiproteiini (S) välittää koronavirusinfektion ensimmäisen olennaisen vaiheen, viruksen pääsyn kohdesoluihin. Tätä varten S-proteiini on ratkaisevasti riippuvainen isäntäsolun proteaasien käynnistämisestä, ja siitä vastaavat entsyymit ovat potentiaalisia kohteita viruslääkkeille. Viimeaikaiset tutkimukset osoittivat, että endosomaalinen kysteiiniproteaasi katekpsiini L ja seriiniproteaasit furiini ja TMPRSS2 käynnistävät SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n S-proteiinit, ja antoivat näyttöä siitä, että S-proteiinin käynnistyminen edellyttää peräkkäistä S-proteiinin pilkkoutumista kahdesta kohdasta. Lisäksi selvitettiin mekanismeja, jotka ohjaavat proteaasin valintaa, ja saatiin tietoa siitä, mikä entsyymi edistää viruksen leviämistä isännässä. Esitämme tässä perustietoa S-proteiinin toiminnasta ja proteolyyttisestä alkutehostuksesta ja käsittelemme sen jälkeen viimeaikaista edistystä SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n S-proteiinien alkutehostuksen ymmärtämisessä.

**Tulos**

Aloitusaika: miten soluproteaasit aseistavat koronaviruksen piikkiproteiinit 4

**Esimerkki 1.1283**

Nipah-virus on bioturvallisuustaso 4:n (BSL-4) taudinaiheuttaja, joka aiheuttaa ihmisille vakavan hengitystiesairauden ja aivotulehduksen. Southern Research Institute ja Galvestonin kansallinen laboratorio kehittivät yhdessä automatisoidun korkean läpimenon seulonta-alustan, jolla voidaan testata 10 000 yhdistettä päivässä BSL-4-biosuojatilassa, jotta voitaisiin tunnistaa uusia pieniä molekyylejä, jotka kohdistuvat Nipah-viruksen replikaatioon mahdollisina terapeuttisina lääkkeinä. Tätä alustaa käyttäen seuloimme 10 080 yhdisteen kirjastoa solupohjaisella korkean läpimenon seulonnalla sellaisten yhdisteiden löytämiseksi, jotka estävät viruksen aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen. Tästä pilottihankkeesta tunnistettiin 23 yhdistettä, joiden EC 50 -arvot vaihtelivat 3,9 ja 20,0 lM:n välillä ja joiden selektiivisyys oli > 10. Kolme sulfonamidiyhdistettä, joiden EC 50 -arvot olivat < 12 lM, karakterisoitiin tarkemmin niiden viruksen replikaatiosykliin puuttumiskohdan ja laajan viruslääkkeen tehon perusteella. HTS-valmiuksien kehittäminen BSL-4-eristysolosuhteissa muuttaa erittäin patogeenisten taudinaiheuttajien lääkekeksintöjen paradigmaa, koska tätä alustaa voidaan helposti muuttaa ennaltaehkäisevien ja altistumisen jälkeisten terapeuttisten ehdokkaiden tunnistamiseksi muita BSL-4-patogeeneja, erityisesti Ebola-, Marburg- ja Lassa-viruksia vastaan.

**Tulos**

BSL-4-high-Throughput -seulonta tunnistaa Nipah-viruksen sulfonamidi-inhibiittoreita.

**Esimerkki 1.1284**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin terveistä sioista eristettyjen sian alveolaaristen makrofagien (PAM) ja keuhkojen interstitiaalisten makrofagien (IM) heterogeenisuutta ja plastisuutta, mukaan lukien fenotyyppiä, toimintaa ja geeniekspressiota. PAM:n ja IM:n erittämien typpioksidipitoisuuksien (NO) dynaamisia muutoksia eri annoksilla lipopolysakkaridia (LPS) stimuloitaessa tutkittiin Griessin menetelmällä, ja PAM- ja IM-solujen elinkelpoisuutta tutkittiin MTT-määrityksellä. Solujen fenotyyppiä, geeniekspressiota ja sytokiinien eritystä mitattiin virtaussytometrialla, fluoresenssikvantitatiivisella PCR:llä ja ELISA-tekniikalla. Normaalien terveiden sikojen PAM- ja IM-solut olivat heterogeenisiä, ja niissä oli 95,42 ± 1,51 % CD163+-makrofageja ja 31,99 ± 5,84 % CD163+-makrofageja. NO-taso IM:ssä oli merkittävästi korkeampi kuin PAM:ssa LPS-hoidon jälkeen. Johdonmukaisesti Arg I/iNOS:n suhde IM:ssä oli paljon pienempi kuin PAM:ssä, mikä viittaa siihen, että PAM kuuluu M2-makrofageihin ja IM kuuluu M1-makrofageihin. Myös normaalien terveiden sikojen PAM- ja IM-solut osoittivat plastisuutta. Arg I/iNOS-suhde ja TIMP1/MMP12-suhde pienenivät merkittävästi LPS- tai LPS+IFNγ-käsitellyissä PAM- ja IM-soluissa, mikä viittaa siihen, että solut polarisoituivat M1-makrofageiksi LPS- tai LPS+IFNγ-stimulaation vaikutuksesta. Päinvastoin, IL-4- ja IL-13-stimulaatio PAM:lla ja IM:llä johti M2-polarisaatioon. Samanlainen tulos havaittiin IL-1β-geenin ilmentymisessä ja TNFα:n erityksessä. Yhteenvetona voidaan todeta, että sian makrofagit ovat osoittaneet heterogeenisuutta ja plastisuutta polarisaation suhteen LPS:n, IFNγ:n, IL-4:n ja IL-13:n stimulaation yhteydessä.

**Tulos**

Terveistä sioista eristettyjen sian alveolaaristen makrofagien ja keuhkojen interstitiaalisten makrofagien heterogeenisuus ja plastisuus in vitro.

**Esimerkki 1.1285**

Ihmisen koronavirukset (HCoV), mukaan lukien vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV), Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) ja vuoden 2019 uusi koronavirus (2019-nCoV), johtavat maailmanlaajuisiin epidemioihin, joihin liittyy korkea sairastuvuus ja kuolleisuus. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa tehokkaita lääkkeitä 2019-nCoV:hen. Lääkkeiden uudelleenkäytöllä, joka on tehokas lääkekeksintöstrategia olemassa olevista lääkkeistä, voitaisiin lyhentää aikaa ja alentaa kustannuksia verrattuna de novo -lääkekeksintöön. Tässä tutkimuksessa esittelemme integroivan, viruslääkkeiden uudelleenkäytön menetelmän, jossa sovelletaan systeemifarmakologiaan perustuvaa verkostolääketieteen alustaa, jossa kvantifioidaan HCoV-isännän interaktomin ja lääkekohteiden välinen vuorovaikutus ihmisen proteiini-proteiini-interaktioverkossa. 15 HCoV:n koko genomin fylogeneettiset analyysit paljastavat, että 2019-nCoV:llä on suurin nukleotidisekvenssi-identiteetti SARS-CoV:n kanssa (79,7 %) kuuden muun tunnetun patogeenisen HCoV:n joukossa. Erityisesti 2019-nCoV:n kuori- ja nukleokapsidiproteiinit ovat kaksi evolutiivisesti konservoitunutta aluetta, joiden sekvenssi-identiteetit ovat 96 % ja 89,6 % SARS-CoV:hen verrattuna. Käyttämällä lääkekohteiden ja tunnettujen HCoV:n ja isännän välisten vuorovaikutusten verkostomaisia läheisyysanalyysejä ihmisen proteiini-proteiini-interaktiomassa tunnistimme laskennallisesti 135 potentiaalista uudelleenkäytettävää lääkettä HCoV:n mahdolliseen ehkäisyyn ja hoitoon. Lisäksi priorisoimme 16 potentiaalista HCoV:n vastaista uudelleenkäytettävää lääkettä (mukaan lukien melatoniini, merkaptopuriini ja sirolimuusi), jotka validoitiin edelleen lääkeaine-geenisignatuurien rikastumisanalyyseillä ja HCoV:n aiheuttamilla transkriptomitiedoilla ihmisen solulinjoissa. Lopuksi esittelimme kolme potentiaalista lääkeyhdistelmää (mukaan lukien sirolimus ja daktinomysiini, merkaptopuriini ja melatoniini sekä toremifeeni ja emodiini), jotka on otettu talteen . CC-BY-NC 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavissa tekijän/rahoittajan luvalla, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Verkostopohjainen lääkkeiden uudelleenkäytön suunnittelu ihmisen koronavirusta vastaan

**Esimerkki 1.1286**

Sosiaalisen median nopea leviäminen on johtamassa kriisiviestinnän uutta aikakautta. Parantaaksemme ymmärrystämme organisaatioiden ja niiden yleisön välisestä sosiaalisesti välitetystä vuoropuhelusta Kiinan kriiseissä tässä tutkimuksessa tehdään sisällönanalyysi 61:stä vuosina 2006-2018 julkaistusta merkityksellisestä lehtiartikkelista. Tutkimuksen tulokset antavat yleiskuvan meneillään olevista tutkimussuuntauksista, kuten teoreettisista kehyksistä ja metodologisista mieltymyksistä. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan myös sitä, miten Kiinan sosiaalisen median ainutlaatuiset ominaispiirteet vaikuttavat erityyppisten organisaatioiden ja niiden yleisöjen väliseen vuoropuheluun. Lisäksi tunnistetaan kontekstuaalisia tekijöitä, kuten kasvot ja suosio, suhteet (Guanxi) ja tunteet (Renqing) sekä keskitetty poliittinen järjestelmä, jotka voivat helpottaa/estää vuoropuhelua Kiinan kriiseissä. Lopuksi tässä tutkimuksessa ehdotetaan lupaavia uusia suuntia, kuten tieteellistä arviointivälinettä Kiinan sosiaalisesti välitetyn kriisiviestinnän tutkimusta varten.

**Tulos**

Sosiaalisesti välitetyn kriisiviestinnän tutkimus: Kiinan kriisit: Organisaatioiden ja yleisön välisen vuoropuhelun uudelleentarkastelu.

**Esimerkki 1.1287**

WHO:n nostettua influenssapandemian hälytystason vaiheesta viisi vaiheeseen kuusi terveysviranomaiset ympäri maailmaa tarkistavat huolellisesti pandemian lieventämisprotokollia. Koulujen sulkeminen (jota Pohjois-Amerikassa kutsutaan myös luokkien erottamiseksi) on ei-lääkkeellinen toimenpide, jota yleisesti ehdotetaan influenssapandemioiden lieventämiseksi. Koulujen sulkemisesta päättävien terveydenhuollon virkamiesten on punnittava tartuntojen ja siten tapausten lukumäärän vähenemisestä mahdollisesti saatavia terveyshyötyjä suhteessa korkeisiin taloudellisiin ja sosiaalisiin kustannuksiin, vaikeisiin eettisiin kysymyksiin ja keskeisten palvelujen, kuten terveydenhuollon, mahdolliseen keskeytymiseen. Jos koulujen sulkemisen odotetaan olevan tarkoituksellinen poliittinen vaihtoehto tai johtuvan vain henkilökunnan runsaista poissaoloista, on tärkeää suunnitella sulkemisen kielteisten vaikutusten lieventämistä. Tässä yhteydessä käydään edelleen keskustelua siitä, pitäisikö koulujen sulkemispolitiikkaa käyttää, milloin ja miten. Tässä katsauksessa tarkastelemme monitieteisestä ja kokonaisvaltaisesta näkökulmasta koulujen sulkemisen moninaisia näkökohtia kansanterveyspolitiikkana. Lisäksi käsitellään vaikutuksia sikaperäisen influenssa A H1N1 -pandemian lieventämiseen. Lancet Infect Dis 2009; 9: 473-81 MRC Centre for Outbreak Analysis and Modelling, (A Tegnell MD); Chargé de mission auprès du délégué interministériel à la lute contre la grippe aviaire,

**Tulos**

Katsaus Koulujen sulkeminen influenssapandemian aikana

**Esimerkki 1.1288**

B-soluepitooppien tunnistamisella ja karakterisoinnilla on tärkeä rooli rokotteiden suunnittelussa, immunodiagnostisissa testeissä ja vasta-aineiden tuotannossa. Sen vuoksi on erittäin toivottavaa, että lineaaristen B-soluepitooppien luotettavaa ennustamista varten on olemassa laskennallisia välineitä. Arvioimme tukivektorikoneluokittelijoita (SVM), jotka oli koulutettu viidellä eri kernelimenetelmällä käyttäen viisinkertaista ristiinvalidointia homologian suhteen redusoidulla aineistolla, joka koostui 701 lineaarisesta B-soluepitoopista, jotka oli poimittu Bcipep-tietokannasta, ja 701 ei-epitoopista, jotka oli poimittu satunnaisesti SwissProt-sekvensseistä. Laskentakokeiden tulosten perusteella ehdotamme BCPrediä, uutta menetelmää lineaaristen B-soluepitooppien ennustamiseen käyttäen osaydintä. Osoitamme, että BCPredin ennustuskyky (AUC ¼ 0,758) on parempi kuin 11 kokeissamme kehitettyä ja arvioitua SVM-pohjaista luokittelijaa sekä AAP:n (AUC ¼ 0,7), hiljattain ehdotetun menetelmän lineaaristen B-soluepitooppien ennustamiseksi aminohappoparin antigeenisyyden avulla. Lisäksi vertasimme BCPrediä AAP:hen ja ABCPrediin, menetelmään, jossa käytetään rekursiivisia neuroverkkoja, käyttäen kahta ainutlaatuisia B-soluepitooppeja sisältävää datasarjaa, joita oli aiemmin käytetty ABCPredin arviointiin. Käytettyjen tietokokonaisuuksien analyysi ja vertailun tulokset osoittavat, että eri B-soluepitooppien ennustamismenetelmien suhteellista suorituskykyä koskevat päätelmät, jotka on tehty ainutlaatuisia B-soluepitooppeja sisältävillä tietokokonaisuuksilla tehtyjen kokeiden perusteella, johtavat todennäköisesti liian optimistisiin arvioihin arvioitujen menetelmien suorituskyvystä. Tämän vuoksi B-solujen epitooppien ennustamismenetelmiä vertailtaessa olisi käytettävä huolellisesti homologian suhteen vähennettyjä aineistoja, jotta vältettäisiin harhaanjohtavat päätelmät eri menetelmien vertailukelpoisuudesta keskenään. Homologisesti redusoidut aineistomme ja BCPredin sekä APP-menetelmän toteutukset ovat julkisesti saatavilla verkkopalvelimellamme BCPREDS osoitteessa:

**Tulos**

Lineaaristen B-soluepitooppien ennustaminen merkkijonoytimien avulla

**Esimerkki 1.1289**

Seitsemän kliinisesti vahvistetun endeemisen (Balkanin) nefropatian tapauksen postoperatiivisten munuaisbiopsianäytteiden glomeruleissa ja tubuluksissa havaittiin segmentaalisia ja fokaalisia patologisia muutoksia. Glomeruluksissa esiintyi mesangiaalista reaktiota ja segmentaalista tyvikalvon paksuuntumista, johon liittyi subendoteliaalisia ja kalvomaisia laskeumia. Tubuluksissa oli spongiformista degeneraatiota ja solujen fuusioitumista. Kaikissa nefronin soluissa havaittiin lukuisia sytoplasman vesikkeleitä, jotka sisälsivät vapaita ja orastavia hiukkasia (80-200 nm). Näillä hiukkasilla oli koronaviruksen ominaisuudet. Balkan

**Tulos**

Presse m&eacute;d. 1975, 4, 1211. 11. Smith

**Esimerkki 1.1290**

Viimeaikaisiin Länsi-Niilin viruksen (WNV) epidemioihin eri puolilla maailmaa on liittynyt huomattavaa kuolleisuutta ja sairastavuutta ihmisillä. WNV:n diagnostisten standardivälineiden kehittämiseksi, joilla voidaan erottaa WNV japanilaisesta enkefaliittiviruksesta (JEV), tuotettiin neljä monoklonaalista vasta-ainetta (MAb), jotka ovat spesifisiä WNV:n kuoriproteiinille (E), ja ne karakterisoitiin isotyypittämällä, reagoimalla denaturoitujen ja natiivien antigeenien kanssa, affiniteettitesteillä, immunofluoresenssitesteillä (IFA) ja epitooppikilpailulla sekä ristireaktiivisuudella JEV:n kanssa. Kahdella MAb:lla (6A11 ja 4B3) oli Western blot -analyysissä voimakkaampi reaktiivisuus E-proteiinin kanssa kuin muilla (2F5 ja 6H7). 4B3 pystyi sitoutumaan denaturoituun antigeeniin sekä natiiviin antigeeniin epäsuorassa ELISA:ssa, virtaussytometria-analyysissä ja IFA:ssa, kun taas 2F5:llä oli suurin affiniteetti natiiviin antigeeniin. Siksi 4B3:a ja 2F5:tä käytettiin antigeenin sieppaus-ELISA-järjestelmän (AC-ELISA) luomiseen. Tämän AC-ELISA-menetelmän herkkyys oli 3,95 TCID 50 /0,1 ml WNV-infektoituneelle soluviljelmän supernatantille. Nämä MAb:t eivät osoittaneet ristireaktiivisuutta JEV:n kanssa, mikä viittaa siihen, että ne ovat hyödyllisiä erittäin herkkien, helppokäyttöisten ja vähemmän aikaa vievien havaintosarjojen ja -välineiden kehittämiseksi edelleen WNV:n seurannassa alueilla, joilla esiintyy JEV-epidemiaa.

**Tulos**

Länsi-Niilin viruksen kuoriproteiinille spesifisten monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi ja käyttö

**Esimerkki 1.1291**

Monet virukset aiheuttavat ihmisillä hepatiittia, mikä korostaa tarvetta ymmärtää virusten aiheuttaman maksapatologian taustalla olevia mekanismeja. Hiiren koronavirus, hiiren hepatiittivirus (MHV), aiheuttaa akuuttia hepatiittia luonnollisessa isännässään ja tarjoaa hyödyllisen mallin viruksen ja maksasolujen vuorovaikutuksen ymmärtämiseksi. MHV:n liitännäisproteiini, ns2, estää tyypin I interferonivasteen ja edistää hepatiittia. Osoitamme, että ns2:lla on 2 0 ,5 0 -fosfodiesteraasiaktiivisuus, joka estää interferonin indusoiman 2 0 ,5 0 -oligoadenylaattisyntetaasi (OAS)-RNaasi L -reitin, mikä edistää hepatiitin kehittymistä. Ns2 pilkkoo 2 0 ,5 0 -oligoadenylaattia, OAS:n tuotetta, estääkseen solun endoribonukleaasi RNaasi L:n aktivoitumisen ja estääkseen näin ollen viruksen RNA:n hajoamisen. ns2-mutanttivirus ei kyennyt lisääntymään maksassa eikä aiheuttamaan hepatiittia villityyppisissä hiirissä, mutta oli erittäin patogeeninen RNaasi L:n puutteessa olevissa hiirissä. Näin ollen RNaasi L on kriittinen solutekijä, joka suojaa maksan virusinfektiolta ja siitä johtuvalta hepatiitilta. Cell Host & Microbe 11, 607-616, 14. kesäkuuta 2012 ª2012 Elsevier Inc. 607 (A ja B) RNaasi L À/À- tai PKR À/À -hiiristä peräisin olevat BMM:t infektoitiin (0,01 PFU/solu). Ilmoitettuina ajankohtina määritettiin virusten titterit solulysaateissa yhdistettynä supernatantteihin plakkimäärityksellä (n = 3). (C) B6- tai RNaasi L À/À -hiiristä peräisin olevat BMM:t infektoitiin (MOI = 0,01 PFU/solu). Solut värjättiin 48 tunnin kuluttua p.i. anti-MHV N -vasta-aineella ja Hoechstilla. Mittakaavapalkki edustaa 100 mm.

**Tulos**

Artikkeli Murine Coronavirus ns2 -proteiinin antagonismi interferonin indusoiman OAS-RNase L -reitin välillä on välttämätöntä viruksen replikaatiolle ja maksapatologialle.

**Esimerkki 1.1292**

Sikojen immunisointi modifioidulla elävällä sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) rokotteella saa aluksi aikaan heikon interferoni (IFN)-g-vasteen. Immuunivasteen parantamiseksi rokotuksen aikana annettiin samanaikaisesti adjuvantti, joka koostui joko sikojen interleukiinia (IL)-12 tai IFN-a:ta koodaavasta plasmidista. Kumman tahansa adjuvanttia käytettäessä havaittiin vähintään kolminkertainen lisäys primaariseen virusspesifiseen IFN-g-vasteeseen. Vaikka IL-12:ta ilmentävää plasmidia käytettäessä tämä tehostuminen oli vain ohimenevää (1 viikko), vaikutus näkyi vielä 6 viikon kuluttua rokotuksesta IFN-a:ta ilmentävän plasmidin läsnä ollessa ja jopa sen jälkeen, kun virulentti, geneettisesti erilainen PRRSV oli haastettu. Sen sijaan kummallakaan adjuvantilla ei ollut vaikutusta viruksen vasta-aineiden tuotantoon koko tutkimuksen ajan. Huolimatta siitä, että IFN-a:n tai IL-12:n lisääminen rokotuksen aikana on ilmeisesti lisännyt T-helper (Th) 1 -tyyppistä vastetta, tämä modulaatio ei välttämättä korreloinut viremian vähenemisen kanssa. Koska samanlainen IFN-g-vasteen lisääntyminen PRRSV-rokotteelle voitiin saavuttaa korvaamalla kumpaakin sytokiinia polyinosiinipolysytidyylihapolla, PRRSV:lle altistuminen erilaisten Th 1 -polarisoivien molekyylien läsnä ollessa voi vaikuttaa myönteisesti sikojen soluvälitteisen immuunivasteen kehittymiseen tätä patogeeniä vastaan. Tällaista interventiota voitaisiin mahdollisesti käyttää PRRSV:tä vastaan tarkoitettujen rokotteiden muotoilun parantamiseen. #

**Tulos**

Sytokiinit ja synteettinen kaksoissäikeinen RNA lisäävät sikojen T-avustaja 1 -immuunivastetta sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirukselle.

**Esimerkki 1.1293**

Luonnollisten hyttyspopulaatioiden manipulointia endosymbioottisen Wolbachia-bakteerin avulla tutkitaan uutena strategiana hyttysten levittämien virusten vähentämiseksi. Näiden toimenpiteiden tehokkuuden arvioimiseksi on ratkaisevan tärkeää määrittää Wolbachia-tartuntataajuudet Aedes aegypti -hyttyspopulaatioissa. Nykyiset diagnostiset välineet eivät kuitenkaan sovellu tähän tarpeeseen. Morfologiset menetelmät eivät pysty tunnistamaan Wolbachiaa, immunomääritykset kärsivät usein alhaisesta herkkyydestä ja huonosta läpimenotehosta, kun taas PCR ja spektroskopia vaativat monimutkaisia välineitä ja teknistä asiantuntemusta, mikä rajoittaa niiden käytön keskitettyihin laboratorioihin. Vastataksemme tähän tyydyttämättömään tarpeeseen olemme käyttäneet silmukkavälitteistä isotermistä amplifikaatiota (LAMP) ja oligonukleotidi-juostesiirtymäluotainten (OSD) koettimia luodaksemme nukleiinihappodiagnostiikka-alustan, joka mahdollistaa näytteestä vastauksen saamisen yhden pisteen näytteestä vektorien ja symbionttien valvontaan. LAMP-OSD-määrityksillä voidaan monistaa kohdevinukleiinihappoja suoraan maseeratuista hyttysistä ilman nukleiinihappojen puhdistusta, ja ne tuottavat spesifisiä yhden päätepisteen kyllä/ei-fluoresenssisignaaleja, jotka ovat havaittavissa silmin tai kännykkäkameralla. Esittelemme matkapuhelimella kuvatut LAMP-OSD-testit kahdelle kohdehomeenille, Aedes aegypti -lajin sytokromioksidaasi I -geenille (coi) ja Wolbachia-pintaproteiinigeenille (wsp), ja osoitamme havaitsemisrajan olevan 4 ja 40 kohde-DNA-kopiota. Sokkotestissä, jossa tutkittiin 90:tä kentältä pyydettyä hyttystä, coi LAMP-OSD-määritys osoitti 98 prosentin spesifisyyttä ja 97 prosentin herkkyyttä Ae. aegypti -hyttysten tunnistamisessa jopa kolmen viikon säilytyksen jälkeen ilman kuivausainetta 37 °C:ssa. Vastaavasti wsp LAMP-OSD-määritys tunnisti wAlbB Wolbachia-kannan helposti kentältä kerätyistä Aedes albopictus -hyttysistä ilman vääriä positiivisia signaaleja. Vähäiset teknologiavaatimukset, minimaaliset suoritusvaiheet, yksinkertainen binäärilukema ja vankka tarkkuus tekevät LAMP-OSD-solupuhelimiin perustuvasta määritysalustasta hyvin soveltuvan vektorihyönteisten kenttätarkkailuun vaikeissa tai resursseiltaan rajallisissa olosuhteissa.

**Tulos**

Hyttysten suora nukleiinihappoanalyysi lajin tarkkaa tunnistamista ja Wolbachian havaitsemista varten matkapuhelimen avulla.

**Esimerkki 1.1294**

Viime vuosina on kehitetty lukuisia menetelmiä, joilla voidaan rekonstruoida tartuntatautien leviämispuita tiheästi otetuista koko genomin sekvenssitiedoista. Näiden lähestymistapojen perustavanlaatuinen ja toistaiseksi huonosti käsitelty rajoitus on kuitenkin vaatimus geneettisen monimuotoisuuden syntymisestä epidemiologisella aikaskaalalla. Tartunnan saaneiden yksilöiden sijainti tartuntapuussa voidaan selvittää geneettisten tietojen perusteella vain, jos mutaatioita on kertynyt näytteeksi otettujen patogeenien genomien välille. Jotta voidaan kvantifioida ja vertailla geneettisistä tiedoista odotettavissa olevaa hyödyllistä geneettistä monimuotoisuutta eri taudinaiheuttajien puhkeamisissa, otamme tässä käyttöön käsitteen "siirtoeron", joka määritellään niiden mutaatioiden lukumääränä, jotka erottavat toisistaan siirtopareista otetut koko genomin sekvenssit. Kirjallisuuskatsauksen avulla saatujen parametriarvojen avulla simuloimme taudinpurkausskenaarioita ja sekvenssien kehitystä käyttäen kahta kirjallisuudessa kuvattua mallia, joilla kuvataan kymmenen tärkeimmän taudinpurkauksia aiheuttavan patogeenin siirtodiversiteettiä. Havaitsemme, että vaikka keskiarvot vaihtelevat huomattavasti eri taudinaiheuttajien välillä, niiden tartuntaerot ovat yleensä hyvin pieniä, ja monille taudinpurkauksille on ominaista suuri määrä geneettisesti identtisiä tartuntapareja. Kuvaamme siirtoeron vaikutusta kykyymme rekonstruoida taudinpurkauksia käyttämällä kahta taudinpurkausten rekonstruktiotyökalua, R-paketteja outbreaker ja phybreak, ja osoitamme, että aiempien havaintojen mukaisesti nopeasti kehittyvien patogeenien, kuten RNA-virusten, geneettiset sekvenssitiedot voivat antaa arvokasta tietoa yksittäisistä siirtotapahtumista. Sitä vastoin sellaisten patogeenien sekvenssitiedot, joiden keskimääräinen leviämisdiversiteetti on pienempi, kuten Streptococcus pneumoniae, Shigella sonnei ja Clostridium difficile, antavat vain vähän tai ei lainkaan tietoa yksittäisistä leviämistapahtumista. Tuloksemme korostavat geneettisten sekvenssitietojen informaatiorajoituksia tietyissä taudinpurkausskenaarioissa ja osoittavat, että taudinpurkausten rekonstruointityökaluja on laajennettava siten, että niihin voidaan sisällyttää myös muun tyyppisiä epidemiologisia tietoja. Geneettisten sekvenssitietojen lisääntyvä saatavuus on herättänyt kiinnostuksen patogeenien koko genomin sekvenssien käyttöön yksittäisten tartuntatapahtumien historian rekonstruoimiseksi PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Milloin taudinaiheuttajien genomisekvenssit kertovat siirtotapahtumista?

**Esimerkki 1.1295**

Vastauksena herpes simplex -viruksen tyypin 1 (HSV-1) infektion aiheuttamaan endoplasmisen retikulumin (ER) stressiin isäntäsolut aktivoivat räjähtämättömän proteiinivasteen (UPR) vähentääkseen proteiinien taittumistaakkaa ER:ssä. UPR:n säätely HSV-1-infektion yhteydessä on monimutkaista, ja sen jälkeiset efektorit voivat olla haitallisia viruksen replikaatiolle. Siksi HSV-1 selviytyy UPR:n avulla luodakseen replikaatiolleen suotuisan ympäristön. UPR:ssä on kolme haaraa, mukaan lukien proteiinikinaasi-RNA (PKR) kaltainen ER-kinaasi (PERK), inositolia vaativa entsyymi 1 (IRE1) ja aktivoitu transkriptiotekijä 6 (ATF6). IRE1α on UPR:n konservoitunein haara, jolla on sekä RNaasi- että kinaasiaktiivisuutta. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että IRE1α RNaasiaktiivisuus inaktivoitui HSV-1-infektion aikana. IRE1α:n kahden aktiivisuuden vaikutusta HSV-1:n replikaatioon ei kuitenkaan vielä tunneta. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että IRE1α:n ilmentyminen oli HSV-1-infektion aikana säännelty ylöspäin. Havaitsimme, että HEC-1-A-soluissa RNaasiaktiivisuuden lisääminen tai IRE1α:n kinaasiaktiivisuuden estäminen johti viruksen suppressioon, mikä osoittaa, että IRE1α:n kinaasiaktiivisuus oli hyödyllistä, kun taas RNaasiaktiivisuus oli haitallista viruksen replikaatiolle. Lisänäyttö osoitti, että IRE1α:n kinaasiaktiivisuus johtaa JNK-reitin (c-Jun N-terminaaliset kinaasit) aktivoitumiseen, mikä lisää viruksen replikaatiota. Kaiken kaikkiaan todisteemme viittaavat siihen, että IRE1α osallistuu HSV-1:n replikaatioon, ja sen RNaasi- ja kinaasiaktiivisuudella on erilainen rooli virusinfektion aikana. Avainsanat: endoplasminen retikulum (ER); herpes simplex -virus 1 (HSV-1); inositolia vaativa entsyymi 1 (IRE1); avautumaton proteiinivaste (UPR); X-box-sitova proteiini 1 (XBP1) Virukset 2017, 9, 235 9 of 17 3.3. IRE1α-kinaasiaktiivisuuden vaikutus HSV-1:n replikaatioon Seuraavaksi tutkittiin IRE1α:n kinaasiaktiivisuuden vaikutusta viruksen replikaatioon. IRE1:n fosforylaatiota pidetään yleisesti IRE1α:n kinaasiaktiivisuuden luotettavana indikaattorina [45, [49] [50] [51] . IRE1α:n kinaasiaktiivisuus indusoitui virustartunnan myöhemmässä vaiheessa, kuten IRE1α:n fosforylaatio osoitti 12 h p.i. alkaen (kuva 3A ). Virukset 2017, 9, 235 9 of 17 Seuraavaksi tutkittiin IRE1α:n kinaasiaktiivisuuden vaikutusta viruksen replikaatioon. IRE1α:n fosforylaatiota pidetään yleisesti IRE1α:n kinaasiaktiivisuuden luotettavana indikaattorina [45, [49] [50] [51] . IRE1α:n kinaasiaktiivisuus indusoitui virustartunnan myöhemmässä vaiheessa, kuten IRE1α:n fosforylaatio osoitti 12 h p.i. alkaen (kuva 3A) . Kuva 3. HSV-1:n replikaatiota säätelee IRE1α:n kinaasiaktiivisuus. (A) HSV-1-infektio stimuloi IRE1α:n kinaasiaktiivisuutta HEC-1-A-soluissa. HEC-1-A-solut infektoitiin HSV-1:llä (HF) (moi = 1). Solulysaatit valmistettiin ilmoitettuina ajankohtina ja niille tehtiin Western blot -analyysi käyttäen vasta-aineita IRE1α:n kokonaismäärää, fosforyloidun IRE1α:n, gD-1:n ja GAPDH:n vasta-aineita vastaan; (B) APY29:n indusoimaa XBP1-splikointia heikennettiin annoksesta riippuvaisella tavalla STF-083010:llä. HEC-1-A-soluja käsiteltiin sekä STF-083010:n sarjakonsentraatiolla että 3,125 μM APY29:llä ja inkuboitiin sitten 24 tuntia. Kokonais-RNA valmistettiin splikoidun ja splikoimattoman XBP1:n ilmentymisen mittaamiseksi käyttämällä käänteistä transkriptio-PCR-analyysiä; (C,D) APY29 esti viruksen replikaation; (C) 96-kuoppalevyllä viljeltyjä konfluentteja HEC-1-A-soluja esikäsiteltiin APY29:n sarjakonsentraatioilla ja infektoitiin sen jälkeen HSV-1 (HF) (moi = 1) -infektiolla 24 tunnin ajan; (D) Ennen kuin HEC-1-A-soluja infektoitiin HSV-1 (HF) (moi = 1) -infektiolla, soluja inkuboitiin sekä STF-083010:n sarjakonsentraatiolla että 3. APY29:llä.125 μM APY29:ää. gD-1-proteiinin ilmentyminen määritettiin In-cell Western -menetelmällä ja normalisoitiin DRAQ5-fluoresenssilla 24 h p.i. Tiedot ovat kolminkertaisten määritysten keskiarvoja ± SD (\*\* p < 0,01). Edustavat tulokset on esitetty; (E) IRE1α-kinaasiaktiivisuuden estolla oli HSV-1-replikaatiota estävä vaikutus HEC-1-A-soluissa. Solut olivat APY29:n (3,125 μM) tai STF-083010:n (60 μM) tai molempien lääkkeiden läsnäollessa tai poissaollessa ja sitten infektoitiin HSV-1:llä (HF) moi = 1. Solujen kokonaislysaatit valmistettiin 24 tunnin kuluttua p.i. ja niille tehtiin Western blot -analyysi IRE1α:n kokonaismäärän, fosforyloituneen IRE1α:n ja gD-1:n vasta-aineita vastaan; (F) IRE1α:n kinaasiaktiivisuuden inaktivointi tukahdutti HSV-1:n replikaation Hela-soluissa. Hela-soluja transfektoitiin 48 tunnin ajan Vehikkeli- tai IRE1 alfa KA-pcDNA3.EGFP- tai IRE1 alfa-pcDNA3.EGFP-plasmidilla, minkä jälkeen ne infektoitiin HSV-1:llä tai mock-infektoitiin HSV-1:llä (moi = 1). Kokonais- ja fosforyloidut IRE1α,

**Tulos**

Vastakkaiset roolit RNaasi- ja kinaasiaktiviteeteilla Inositol-Requiring Enzyme 1 (IRE1) HSV-1-replikaatiossa.

**Esimerkki 1.1296**

Coronavirusinfektio (CoV) havaitaan yleensä soluantureilla, jotka käynnistävät synnynnäisen immuunijärjestelmän aktivoitumisen. CoV:t ovat kuitenkin kehittäneet virusproteiineja, jotka kohdistuvat eri signaalireitteihin torjumaan synnynnäisiä immuunivasteet. Jotkin CoV-proteiinit toimivat interferonin (IFN) antagonisteina estämällä IFN:n tuotantoa tai signalointia, ja näitä näkökohtia käsitellään lyhyesti tässä katsauksessa. CoV-infektion jälkeen syntyy myös voimakkaita sytokiineja, joilla on merkitystä virusinfektioiden hallinnassa ja adaptiivisten immuunivasteiden käynnistämisessä. Näiden proinflammatoristen sytokiinien hallitsematon induktio voi kuitenkin johtaa patogeneesiin ja taudin vakavuuteen, kuten SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n osalta on kuvattu. Interferonin säätelytekijöiden (IRF)-3 ja 7, aktivoivan transkriptiotekijän (ATF)-2/jun, aktivaattoriproteiinin (AP)-1, aktivoitujen B-solujen ydintekijän kappa-valoketjun vahvistajan (NF-κB) ja aktivoitujen T-solujen ydintekijän (NF-AT) välittämät solureitit ovat virusinfektioiden jälkeisen tulehdusreaktion pääasialliset aiheuttajat, joista NF-κB-reitti aktivoituu useimmiten. Tässä käsikirjoituksessa tarkastellaan uudelleen keskeisiä CoV-proteiineja, jotka osallistuvat näiden reittien ja tulehdusta edistävän immuunivasteen säätelyyn. On osoitettu, että kuoriproteiinilla (E) on CoV:n morfogeneesissä CoV-suvusta riippuen vaihteleva rooli, ja se on ehdottoman tärkeä joissakin tapauksissa (sukujen α CoV:t, kuten TGEV, ja β-suvun CoV:t, kuten MERS-CoV), mutta ei toisissa (sukujen β CoV:t, kuten MHV tai SARS-CoV). Kattava tietomäärä on osoittanut, että suhteellisen pieni E-proteiini vaikuttaa voimakkaasti SARS-CoV:n ja isännän vuorovaikutukseen. Itse asiassa sellaisten virusten aiheuttaman infektion jälkeen, joissa tämä proteiini on poistettu, on havaittu lisääntynyttä solustressiä ja epäselviä proteiinivasteet, apoptoosia ja lisääntyneitä isännän immuunivasteet. Sitä vastoin E-proteiinin läsnäolo aktivoi patogeenisen tulehdusreaktion, joka voi aiheuttaa kuoleman eläinmalleissa ja ihmisillä. Viruksen heikentämiseen riittää E-proteiinin eri motiivien, kuten ionikanava-aktiivisuutta sisältävän transmembraanidomeenin, E-proteiinin karboksiterminaalin keskiosassa olevien pienten sekvenssien ja sen karboksiterminaalisimman pään, joka sisältää PDZ-domeeniin sitoutuvan motiivin (PBM), muuttaminen tai poistaminen. Mielenkiintoista on, että kattava kokoelma SARS-CoV:eja, joissa näitä motiiveja on muutettu, sai aikaan täyden ja pitkäaikaisen suojan jopa vanhoilla hiirillä, mikä tekee näistä poistomutaatioista lupaavia rokotekandidaatteja. Nämä tiedot osoittavat, että pienestä koostaan huolimatta E-proteiini vaikuttaa merkittävästi CoV:ien lisääntymiseen ja niiden patogeenisyyteen. Vaikka E-proteiini ei ole välttämätön CoV-genomin replikaatiolle tai subgenomisen mRNA:n synteesille, se vaikuttaa viruksen morfogeneesiin, nuppuuntumiseen, kokoonpanoon, solunsisäiseen liikenteeseen ja virulenssiin. Itse asiassa E-proteiini on vastuussa merkittävästä osasta SARS-CoV:n keuhkoparenkyymissä aiheuttamasta inflammasomin aktivoitumisesta ja siihen liittyvästä tulehduksesta. Tämä pahentunut tulehdus aiheuttaa turvotusta, joka johtaa akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (ARDS) ja usein infektoituneiden eläinmallien tai ihmispotilaiden kuolemaan.

**Tulos**

CORONAVIRUS VIRULENCE GENES WITH MAIN FOCUS ON SARS-CoV ENVELOPE GENE NIH Public Access NIH-PA Tekijä Käsikirjoitus

**Esimerkki 1.1297**

Tässä tutkimuksessa suoritettiin vertaileva analyysi koodonien käyttövirheistä Aeropyrum pernix K1:ssä ja kahdessa muussa fylogeneettisesti sukua olevassa Crenarchaeota-mikro-organismissa (Pyrobaculum aerophilum str. IM2 ja Sulfolobus acidocaldarius DSM 639). Tulokset osoittivat, että A. pernix K1:n synonyyminen koodonien käyttö oli vähemmän vinoutunutta, mikä korreloi voimakkaasti GC 3S -arvon kanssa. Koodonien käyttötavat olivat fylogeneettisesti konservoituneita näiden Crenarchaeota-mikro-organismien välillä. Vertailun perusteella niiden geenien koodonikäyttömallit määräytyvät pikemminkin lajin toiminnan kuin geenin toiminnan perusteella. A. pernix K1, P. aerophilum str. IM2 ja S. acidocaldarius DSM 639 elävät erilaisissa ääriolosuhteissa. On oletettavaa, että elinympäristöllä oli tärkeä rooli näiden mikro-organismien kodonien käyttötapojen määrittelyssä. Lisäksi näissä mikro-organismeissa ei ollut kantakohtaista kodoninkäyttöä. A. pernix K1:n ja S. acidocaldarius DSM 639:n koodonivääristymien laajuus korreloi vahvasti geenien ilmentymistason kanssa, mutta P. aerophilum str:n kohdalla tällaista yhteyttä ei havaittu. IM2:n genomeissa.

**Tulos**

Synonyymien koodonien käytön analyysi Aeropyrum pernix K1:ssä ja muissa Crenarchaeota-mikro-organismeissa.

**Esimerkki 1.1298**

On kehitetty kätevä ja käytännöllinen menetelmä 2-alkyylitio-4-amino-5-syano-6-aryyli(alkyyli)pyrimidiinien synteesiin kolmikomponenttisella, yhden potin reaktiolla aldehydeistä, malononitriilistä ja S-alkyyli-isotiouroniumsuoloista vedessä huoneenlämmössä. Tällä menetelmällä valmistettiin sarja polysubstituoituja pyrimidiiniä kohtalaisella tai erinomaisella saannolla. Lisäksi 2-alkyylitio-4-amino-5-cyano-6-arylpyrimidiinistä valmistettiin kaksi erilaista pyrimidiiniin fuusioitunutta heterosyklistä johdannaista, joilla on potentiaalinen farmakologinen aktiivisuus.

**Tulos**

2-alkyylitio-4-amino-5-amino-5-syano-6-aryyli(alkyyli)pyrimidiinien tehokas kolmikomponenttisynteesi yhdessä padassa vedessä

**Esimerkki 1.1299**

Taustaa: Tämä on yksi maailman suurimmista vuosittaisista joukkokokoontumisista, Hajjista palaavien pyhiinvaeltajien hengitystieinfektioiden tehostettu seuranta. Tavoitteet: Kuvata vuoden 2014 Hajjin jälkeen Jordaniaan palaavien pyhiinvaeltajien hengitystiesairauksien epidemiologia ja etiologia. Tutkimusasetelma: Vuoden 2014 Hajjin jälkeen Jordaniaan palaavien pyhiinvaeltajien hengitystiesairauksien seuranta toteutettiin valvotuissa terveydenhuollon laitoksissa epidemiologisilla kyselytutkimuksilla ja molekyylidiagnostisilla testeillä, joilla tutkittiin ylähengitysteiden näytteitä useiden hengitystiepatogeenien, kuten MERS-CoV:n, varalta. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneista 125 henkilöstä 58 prosenttia testattiin positiivisesti vähintään yhdelle virukselle; 47 prosenttia testattiin positiivisesti sarvikuono-/enterovirukselle. MERS-CoV-tapauksia ei havaittu. Päätelmät: Suurimmalla osalla vuoden 2014 Hajjilta Jordaniaan palaavista pyhiinvaeltajista, joilla oli hengitystiesairaus, todettiin olevan virusperäinen etiologia, mutta yksikään ei johtunut MERS-CoV:stä. Hajjin jälkeen muihin maihin palaavien matkustajien akuuttien hengitystieinfektioiden epidemiologian parempi ymmärtäminen auttaisi optimoimaan seurantajärjestelmiä ja tiedottamaan kansanterveydellisistä reagointikäytännöistä. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Akuutit hengitystieinfektiot paluumatkalla olevien pyhiinvaeltajien keskuudessa - Jordania, 2014.

**Esimerkki 1.1300**

Keskustellaan kahden polysyklisten peptidiryhmän antiviraalisesta aktiivisuudesta ja muista biologisista ominaisuuksista. Komplestatiini-kistamysiiniryhmän antibioottien rakenteellinen motiivi on samankaltainen kuin vankomysiini-teikoplaniiniryhmän antibakteeristen antibioottien peptidiydin, vaikka mikään kloropeptini-kistamysiini-antibioottien aminohappokomponentti ei ole identtinen vankomysiini-teikoplaniiniryhmän antibioottien peptidiydin sisältämän aminohapon kanssa. Kloropeptiinit ja useat antibakteeristen antibioottien hydrofobiset johdannaiset ovat HIV:n ja joidenkin muiden virusten estäjiä. Ne häiritsevät viruksen (esim. HIV:n) pääsyä sisään. Luonnollisten glykopeptidiantibioottien kemialliset muunnokset johtivat yhdisteisiin, joilla on antiviraalisia ominaisuuksia, kun taas antibakteeriset ominaisuudet menetettiin. Näitä glykopeptidiaglykonijohdannaisia voidaan pitää mahdollisina johtavina yhdisteinä, joita voidaan käyttää mikrobisidinä HIV:n seksuaalista siirtymistä vastaan.

**Tulos**

Minikatsaus Polysykliset peptidi- ja glykopeptidiantibiootit ja niiden johdannaiset HIV:n pääsyn estäjinä

**Esimerkki 1.1301**

Tässä katsauksessa esitellään lyhyesti elektroforeettista erottelua mikrofluidisissa siruissa ja sen uutta kehitystä. Ensin käsitellään mikrosiruelektroforeesin (MCE) erityispiirteitä, joissa esitellään näytteen injektiotulppa, joule-lämpö, kanavan kääntö, pinta-adsorptio ja modifiointi, ja mukaan otetaan myös joitakin onnistuneita strategioita ja tunnustettuja johtopäätöksiä. Tämän jälkeen esitetään yhteenveto mikrofluidisen elektroforeesin tärkeistä saavutuksista pienten molekyylien, DNA:n ja proteiinien erottamisessa. Tämä katsaus on suunnattu tutkijoille, jotka ovat kiinnostuneita MCE:stä ja haluavat ottaa MCE:n käyttöön toiminnallisena yksikkönä integroiduissa mikrojärjestelmissään.

**Tulos**

Elektroforeettiset erotukset mikrofluidisilla siruilla

**Esimerkki 1.1302**

Newcastlen tautiviruskantojen (NDV) havaitsemiseksi ja erottamiseksi toisistaan kehitettiin nopea diagnoosimenetelmä, joka perustuu sulamiskäyrään SYBR Green I -reaaliaikaiseen PCR-analyysiin. F0-geenin pilkkoutumiskohdan sekvenssiin perustuvat degeneroidut alukkeet suunniteltiin NDV:n virulenttien ja avirulenttien kantojen erityisten sekvenssien havaitsemiseksi. Kahdeksantoista NDV-kantaa neljästä linjasta tunnistettiin ja ryhmiteltiin virulentteihin ja avirulentteihin kantoihin. Lentogeenisten (avirulenttien) kantojen sulamislämpötilakuvaajassa havaittiin huippuja, joiden sulamislämpötilat olivat välillä 80,00-83,80 C. Virulenttien (mesogeenisten ja velogeenisten) kantojen T m -arvot olivat yli 83,80. Reaaliaikaisen PCR:n toteamisraja oli 2 × 10 2 plasmidikopiota reaktiota kohti tai 10 2 EID 50 velogeenisille kannoille ja 10 3 EID 50 lentogeenisille kannoille. Tässä tutkimuksessa saadut tulokset osoittavat sulamiskäyrän reaaliaikaisen PCR-analyysin käyttömahdollisuudet laboratoriokäytännössä Newcastlen tautiviruksen avirulenttien ja virulenttien kantojen diagnosoimiseksi ja erottamiseksi toisistaan.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen virulenttien ja avirulenttien kantojen toteaminen ja erottaminen toisistaan reaaliaikaisella PCR:llä.

**Esimerkki 1.1303**

Suuri määrä SARS-CoV-virusta kasvatettiin Vero-soluissa, inaktivoitiin -propiolaktonilla ja puhdistettiin sitten Sepharose 4FF -kolonnikromatografialla inaktivoidun rokotteen valmistamiseksi. Rokote tunnistettiin Western blot -menetelmällä, massaspektrografisella analyysillä, ELISA:lla ja elektronimikroskopialla. Rokote alumiinihydroksidiadjuvantin kanssa tai ilman sitä rokotettiin naaraspuolisiin BALB/c-hiiriin eri annoksilla. Tulos osoitti, että hiirissä indusoitiin vasta-aineita SARS-CoV:tä vastaan. Alumiinihydroksidia sisältävän rokotteen indusoimat vasta-ainetasot olivat korkeammat kuin ilman alumiinihydroksidia.

**Tulos**

Inaktivoidun SARS-CoV-rokotteen valmistaminen, karakterisointi ja alustavat in vivo -tutkimukset.

**Esimerkki 1.1304**

Taustaa: Ihmisen adenovirukset (HAdV:t) ovat toiseksi yleisin lapsuusiän gastroenteriitin aiheuttaja maailmanlaajuisesti. Tätä virusta esiintyy yleisesti ympäristövesissä, ja se kestää hyvin veden desinfiointia ja ympäristöstressitekijöitä, erityisesti UV-valon inaktivointia. Molekyylitekniikoita, kuten PCR-pohjaisia menetelmiä (polymeraasiketjureaktio), käytetään yleisesti viruskontaminaation havaitsemiseen ja tunnistamiseen vedestä, vaikka PCR:llä ei yksinään voida erottaa toisistaan tartuntavaarallisia ja ei-tartuntavaarallisia viruspartikkeleita. Soluviljelyn ja PCR:n yhdistelmällä on voitu havaita sellaiset infektiiviset virukset, jotka kasvavat hitaasti tai jotka eivät tuota sytopaattisia vaikutuksia (CPE) soluviljelmässä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan ihmisen adenoviruksen (HAdV) eheyttä ja elinkelpoisuutta ympäristövedessä ja arvioimaan kiertäviä kantoja molekyylitutkimuksen avulla kolmessa vesihuoltopaikassa Florianópoliksessa, Santa Catarinan saarella, Brasiliassa: Peri Lagoonin vesi, lähdevesi ja yleisen vesihuoltojärjestelmän vesi. Menetelmät: Vesinäytteet kerättiin, konsentroitiin ja HAdV kvantifioitiin reaaliaikaisella PCR:llä. Viruksen eheys arvioitiin entsymaattisella määrityksellä (DNaasi I) ja infektiivisyys plakkimäärityksellä (PA) ja integroidulla soluviljelyllä käyttäen transkriptoitua mRNA:ta (ICC-RT-qPCR). Näytteet, jotka sisälsivät tartuntavaarallisia HAdV-hiukkasia, valittiin sekvensointia ja molekyylitutkimusta varten. Tulokset: Analysoiduissa kohteissa oli 83, 66 ja 58 prosenttia vahingoittumattomia HAdV-hiukkasia (jotka määritellään sellaisiksi, joissa viruskapsidi suojaa geneettistä materiaalia) Peri Lagoonissa, lähdevedessä ja yleisten vesihuoltojärjestelmien vedessä. Näistä hiukkasista 66 prosenttia (PA:n avulla) ja 75 prosenttia (ICC-RT-qPCR:n avulla) HAdV-hiukkasista osoittautui tartuntavaarallisiksi, koska ne olivat vahingoittumattomia Peri Lagoonissa, 33 prosenttia (PA:n avulla) ja 58 prosenttia (ICC-RT-qPCR:n avulla) lähdevedessä ja 8 prosenttia (PA:n avulla) ja 25 prosenttia (ICC-RT-qPCR:n avulla) yleisessä vesihuoltojärjestelmässä. ICC-RT-qPCR, joka on erittäin herkkä ja nopea tekniikka, pystyi havaitsemaan ympäristövesinäytteistä vain 1 × 10 2 HAdV-genomikopiota millilitrassa tartuntavaarallisia viruspartikkeleita. Molekyylitutkimukset osoittivat, että HAdV-2 oli vallitseva serotyyppi. Nämä tulokset viittaavat asianmukaisten kansanterveystoimenpiteiden puutteeseen. Ehdotamme, että HAdV:tä voidaan käyttää tehokkaasti ympäristön ja juomaveden saastumisen merkkiaineena, ja ICC-RT-qPCR osoitti suurempaa herkkyyttä ja nopeutta tarttuvien viruspartikkelien havaitsemisessa verrattuna PA:han.

**Tulos**

Juomavesivarastoissa esiintyvien ihmisen adenovirusten arviointi ja molekyylitutkimus: viruksen eheys- ja elinkelpoisuusmääritykset.

**Esimerkki 1.1305**

Tutkimme, soveltuuko pintaan sidottu liposomaalinen peptidi sytotoksisiin T-lymfosyytteihin (CTL) perustuvaan rokotteeseen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronavirusta (SARS-CoV) vastaan. Tunnistimme ensin neljä SARS-CoV:stä peräisin olevaa HLA-A\*0201-rajoitteista CTL-epitooppia käyttämällä HLA-A\*0201-transgeenisiä hiiriä ja ennustettuja epitooppeja ilmentävää rekombinantti-adenovirusta. Nämä peptidit liitettiin liposomien pintaan ja inokuloitiin hiiriin. Kaksi liposomaalisista peptideistä tehosi peptidispesifiseen CTL-induktioon, ja yksi niistä oli tehokas SARS-CoV:n epitooppeja ilmentävän rokoteviruksen puhdistamisessa, mikä viittaa siihen, että pintaan sidottu liposomaalinen peptidi saattaa tarjota tehokkaan CTL-pohjaisen rokotteen SARSia vastaan.

**Tulos**

Synteettiset peptidit, jotka on kytketty liposomien pintaan, indusoivat tehokkaasti SARS-koronavirusspesifisiä sytotoksisia T-lymfosyyttejä ja viruksen puhdistumista HLA-A\*0201-siirtogeenisillä hiirillä.

**Esimerkki 1.1306**

Viime vuosina biolääketieteen alalla on tapahtunut nopeaa tieteellistä ja teknologista kehitystä, kun korkean läpimenon menetelmiä on kehitetty ja hiottu. Samanaikaisesti ja johdonmukaisesti tieteellinen näkökulma on muuttunut reduktionistisesta lähestymistavasta, jossa analysoidaan huolellisesti biologian yksittäisen osatekijän hienoja yksityiskohtia, "holistiseen" lähestymistapaan, jossa tutkitaan laajasti biologisten järjestelmien maailmanlaajuisesti vuorovaikutuksessa olevia elementtejä. Tämä uusi ajattelutapa on saanut aikaan tieteellisen vallankumouksen, jossa genomiikka, proteomiikka, metabolomiikka ja muut "omics"-menetelmät ovat tulleet vallitseviksi välineiksi, joiden avulla suuria tietomääriä kerätään, analysoidaan ja sovelletaan biologian monimutkaisiin kysymyksiin, jotka olivat aiemmin ratkaisemattomia. Tätä perustieteellisen tutkimuksen valtavaa muutosta ja siitä seurannutta lupaavan tiedon paljoutta erityisesti ihmisten terveyden ja sairauksien alalla ei valitettavasti ole seurannut samansuuntainen kasvu tämän tiedon kliinisessä soveltamisessa. Päinvastoin, kehitteillä olevien uusien potentiaalisten lääkkeiden määrä on jatkuvasti vähentynyt, mikä viittaa siihen, että on olemassa esteitä, jotka estävät lupaavien tutkimustulosten muuntamisen lääketieteellisesti merkityksellisiksi terapeuttisiksi tai diagnostisiksi sovelluksiksi. Tässä asiakirjassa tarkastelemme kattavasti useita viimeaikaisia tieteellisiä edistysaskeleita translaatiotutkimuksen alalla ja keskitymme erityisesti siihen, miten ne liittyvät tartuntatauteihin. Esitämme myös nykyisen kuvan translaatiotutkimuksen rajoituksista ja haasteista sekä keinoista, joita National Institutes of Health on ehdottanut alan tilan parantamiseksi.

**Tulos**

Tartuntatautien translaatiotutkimus: nykyiset paradigmat ja tulevat haasteet

**Esimerkki 1.1307**

Tarttuvien mikrobien leviäminen bioaerosolien välityksellä on merkittävä huolenaihe sekä ihmisten että eläinten terveyden kannalta. Hengitystiepatogeenien leviämistä koskevassa ymmärryksessämme on kuitenkin edelleen puutteita ja menetelmien heterogeenisuus on jatkuvaa. Uusi kehitys on mahdollistanut edistymisen tällä alalla, ja yksi tärkeimmistä käännekohdista on ollut sen tunnustaminen, että monitieteinen yhteistyö ihmisten ja eläinten terveyden, mikrobiologian, biofysiikan, tekniikan, aerobiologian, infektioiden torjunnan, kansanterveyden, työterveyden ja työhygienian aloilla on välttämätöntä. Yhteistyöaloitteet tukevat edistystä sellaisissa aiheissa kuin bioaerosolien käyttäytyminen, leviämismallit, riskinarviointi, riskin ja altistumisen vaikutukset sekä lieventämisstrategiat kliinisissä, kokeellisissa, maatalous- ja muissa kenttäolosuhteissa. Tutkijoiden, sidosryhmien ja yksityisten kumppaneiden tiedonsiirtoa on parannettava, jotta voidaan tukea kasvavaa yksilöiden ja virastojen verkostoa, joka pyrkii saavuttamaan yhteiset tavoitteet bioaerosolien välityksellä tapahtuvan taudinaiheuttajien siirtymisen vähentämiseksi lajien välillä ja sisällä.

**Tulos**

MINI REVIEW Bioaerosolit ja siirtyminen, monimuotoinen ja kasvava käytäntöyhteisö.

**Esimerkki 1.1308**

A B S S T R A K T Sisäsyntyinen immuunijärjestelmä käyttää monia eri reittejä havaitakseen mikrobipatogeenit ja reagoidakseen niihin. Yksi tällainen perhe ovat interferonit (IFN), sytokiiniperhe, joka osallistuu useisiin solutoimintoihin. Tyypin I IFN:ien katsotaan olevan tärkeitä useissa virus- ja bakteerisairauksissa, kun taas hiljattain tunnistettuja tyypin III IFN:iä (IFNL1, IFNL2, IFNL3, IFNL4) on tutkittu pääasiassa virusinfektioiden yhteydessä. Virus- ja bakteeri-infektiot eivät kuitenkaan sulje toisiaan pois, ja usein viruspatogeenin läsnäolo lisää bakteeri-infektion patogeneesiä. Tyypin III IFN:n roolia bakteeri- ja virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioissa on vasta alettu tutkia. Tässä minikatsauksessa käsittelemme tyypin III IFN-signalointia ja sen roolia mikrobipatogeneesissä painottaen työtä, jota on tehty bakteeripatogeenien kanssa.

**Tulos**

Minikatsaus Mikrobien patogeneesi ja tyypin III interferonit

**Esimerkki 1.1309**

Tilastollisten ja laskennallisten välineiden kehittäminen sen selvittämiseksi, kuka tartutti kenet tartuntatautiepidemian puhkeamisen yhteydessä, on herättänyt suurta kiinnostusta tiheään poimittujen tapausdatojen perusteella. Viimeaikaisimmissa tutkimuksissa on keskitytty koko genomin sekvenssitietojen analysointiin. Genomitiedot voivat kuitenkin antaa huonosti tietoa tartuntatapahtumista, jos mutaatiot kerääntyvät liian hitaasti yksittäisten tartuntaparien selvittämiseksi tai jos isännän sisällä on useita patogeenilinjoja, ja muiden taudinpurkaustyyppien sisällyttämiseen on keskitytty vain vähän. Esittelemme tässä menetelmän, jossa käytetään kontaktitietoja siirtymispuiden päättelyyn tilastollisesti tiukalla tavalla genomitietojen ja ajallisten tietojen ohella. Kosketustietoja kerätään usein lähikontaktin kautta leviävien taudinaiheuttajien, kuten Ebola-viruksen (EBOV), vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) ja Mycobacterium tuberculosis -bakteerin (TB), taudinpurkausten yhteydessä, ja niitä käytetään rutiininomaisesti siirtoketjujen rekonstruoimiseksi. Parannuksena aiempiin ad hoc -lähestymistapoihin kehitimme probabilistisen mallin, joka liittää kontaktitiedot taustalla olevaan siirtymispuuhun, ja integroimme sen outbreaker2 -yhteenvetokehykseen. Analysoimalla simuloituja taudinpurkauksia erilaisissa kontaktien jäljitysskenaarioissa osoitamme, että kontaktitiedot parantavat merkittävästi kykyämme rekonstruoida tartuntapuita, vaikka kontaktien jäljityspyrkimysten kattavuutta ja tapausten välistä ei-infektiivistä sekoittumista koskevat rajoitukset olisivat realistisia. Tietyissä skenaarioissa kontaktitiedot ovatkin yhtä informatiivisia tai jopa informatiivisempia kuin täydellisen näytteen koko genomin sekvenssitiedot. Tämän jälkeen käytämme menetelmäämme analysoidaksemme Singaporessa vuonna 2003 puhjenneen SARS-epidemian alkuvaiheita ja kuvaamme ensimmäistä kertaa todennäköisyysperusteisesti erilaisia tartuntaskenaarioita, jotka ovat yhdenmukaisia kontaktitietojen ja geenisekvenssien kanssa. Tämä yksinkertainen mutta joustava malli voidaan helposti sisällyttää olemassa oleviin taudinpurkausten rekonstruointivälineisiin, ja sen pitäisi mahdollistaa genomitiedon ja epidemiologisen tiedon parempi yhdistäminen tartuntaketjujen päättelemiseksi. PLOS Computational Biology | https://doi.

**Tulos**

Bayesilainen päätelmä tartuntaketjuista käyttämällä oireiden ajoitusta, patogeenien genomeja ja kontaktitietoja.

**Esimerkki 1.1310**

Zoonoottinen lintuinfluenssa on suuri riski Kiinassa ja muualla maailmassa. H5N1-virus on pysynyt endeemisenä Kiinassa ja maailmanlaajuisesti lähes kaksi vuosikymmentä, ja vuonna 2013 Kiinassa ilmaantui uusi zoonoottinen A-influenssan alatyyppi H7N9. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli parantaa nykyistä käsitystämme H7N9- ja H5N1-viruksen leviämismekanismeista laatimalla alueellisia riskiprofiileja kummallekin viruksen alatyypille Manner-Kiinassa. Viittaus: Bui CM, Gardner L, MacIntyre R, Sarkar S (2017) Influenza A H5N1 and H7N9 in China: A spatial risk analysis. PLoS ONE 12(4): e0174980.

**Tulos**

Influenssa A H5N1 ja H7N9 Kiinassa: Alueellinen riskianalyysi

**Esimerkki 1.1311**

Lepakoiden roolia useiden uusien tartuntatautien ilmaantumisessa on tarkasteltu. Lepakot on tunnistettu uusien virusten, kuten Nipah-viruksen, Hendra-viruksen ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän kaltaisten koronavirusten reservoari-isänniksi. Tässä artikkelissa käsitellään lepakoista ja viruksista tehtyjä viimeaikaisia havaintoja ja niiden merkitystä ihmisen tartuntojen kannalta. Siinä käydään lyhyesti läpi kiropetovirusten historiaa ja käsitellään niiden esiintymistä maantieteellisessä, fylogeneettisessä ja ekologisessa kontekstissa. Lisäksi käsitellään useiden taudinpurkausten vaikutuksia kansanterveyteen ja kauppaan. Lopuksi yritetään ennustaa, missä, milloin ja miksi voimme nähdä uusien chiropteran-virusten ilmaantuvan. ei olisi osannut ennustaa, millaista tieteellistä kiinnostusta lepakot herättäisivät vuosisatojen ajan. Lepakot on jo pitkään tunnustettu virusten isänniksi, mutta monien vuosien ajan ne yhdistettiin vain raivotautivirukseen. Sitten tutkijat kääntyivät näiden lentävien nisäkkäiden puoleen uusien ja uusien virusten mahdollisina reservaareina. Vuonna 1974 Sulkin ja Allen [1] listasivat alfavirusten, flavivirusten, arenavirusten, paramyxovirusten, reovirusten, rabdovirusten ja useiden luokittelemattomien virusten aiheuttamat infektiot. Chiroptera-luokan molemmat alaluokat olivat edustettuina: Microchiroptera (mikrolepakot) ja Megachiroptera (megalepakot, mukaan lukien lentävät ketut ja hedelmä- ja hippulepakot).

**Tulos**

Uudet virukset: Rypistyneellä siivellä ja rukouksella tulossa.

**Esimerkki 1.1312**

Vaikka dromedarit ovat Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) epidemian välitön eläinlähde, MERS-koronavirukseen (MERS-CoV) liittyviä viruksia on löydetty myös lepakoista ja siileistä. MERS-CoV:hen liittyvien virusten evoluution ja niiden lajienvälisen leviämisreitin selvittämiseksi kerättiin näytteitä eri nisäkkäistä Kiinassa. MERS-CoV:hen liittyvä uusi koronavirus, Erinaceus amurensis -siilikoronavirus HKU31 (Ea-HedCoV HKU31), tunnistettiin kahdesta amurinsiilistä. Genomianalyysi osoitti, että Ea-HedCoV HKU31 edustaa uutta Merbecovirus-lajia, joka on läheisimmin sukua Saksassa elävistä eurooppalaisista siileistä saadulle Erinaceus CoV -virukselle, jonka genomisekvenssi on 79,6-prosenttisesti identtinen. Verrattuna muihin Merbecoviruksen jäseniin Ea-HedCoV HKU31:llä oli ainutlaatuisia ei-rakenteellisia proteiineja ja oletettuja pilkkomiskohtia ORF1ab:ssa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että Ea-HedCoV HKU31 ja BetaCoV Erinaceus/VMC/DEU/2012 olivat läheistä sukua afrikkalaisista lepakoista peräisin oleville NeoCoV:lle ja BatCoV PREDICT:lle piikkialueella, mikä viittaa siihen, että jälkimmäiset lepakkovirukset ovat syntyneet siileistä ja lepakoista peräisin olevien CoV:iden rekombinaation tuloksena. Ennustetussa HKU31-reseptoria sitovassa domeenissa (RBD) oli vain yksi 12:sta kriittisestä aminohappojäännöksestä, jotka ovat välttämättömiä sitoutumiselle ihmisen dipeptidyylipeptidaasi 4:ään (hDPP4), joka on MERS-CoV-reseptori. HKU31-RBD:n ja hDPP4:n välisen sitoutumisvaiheen rakenteellinen mallintaminen verrattuna MERS-CoV:n ja Tylonycteris bat CoV HKU4:n (Ty-BatCoV HKU4) rakenteelliseen mallintamiseen viittasi siihen, että HKU31-RBD ei todennäköisesti sitoudu hDPP4:ään. Tuloksemme tukevat sitä, että siilit ovat tärkeä Merbecoviruksen reservuaari, ja ne osoittavat rekombinaatiota lepakoiden virusten kanssa. Lisätutkimukset lepakoissa, siileissä ja sukulaiseläimissä ovat perusteltuja, jotta voidaan ymmärtää MERS-CoV:hen liittyvien virusten evoluutiota.

**Tulos**

virukset Uuden betakoronaviruksen (Merbecovirus) tunnistaminen Kiinasta peräisin olevissa amur-siileissä.

**Esimerkki 1.1313**

Lentokoneiden matkustamoiden ilmaympäristöä on jo pitkään arvosteltu erityisesti sisäilman kuivuudesta. Ohjaamon alhaisen kosteuspitoisuuden tiedetään aiheuttavan päänsärkyä, väsymystä ja monia muita epäspesifisiä oireita. Lisäksi lentokoneissa nykyisin laajalti käytetyt ilmanjakelujärjestelmät laimentavat sisäisesti syntyviä epäpuhtauksia edistämällä ilman sekoittumista ja aiheuttavat siten tartuntatautien leviämisriskin. Tässä tutkimuksessa käytetään validoitua CFD-ohjelmaa (Computational Fluid Dynamics) ilman kosteustason nostamiseksi ja samalla ilman sekoittumisen rajoittamiseksi, jotta voidaan suunnitella uusi käytävän alapuolinen ilmanjakojärjestelmä laajarunkoisten lentokoneiden ohjaamoihin. Uusi järjestelmä syöttää täysin ulkopuolista, kuivaa ilmaa pienellä vauhdilla kapean kanavakanavan kautta ohjaamon molempia sivuseiniä pitkin ohjaamon keskikorkeudelle juuri säilytyslaatikoiden alapuolelle, kun taas samanaikaisesti kostutettua ilmaa syötetään molempien rei'itettyjen alakäytävien kautta. Verrattaessa nykyiseen sekoitusilman jakelujärjestelmään suhteellisen kosteuden, hiilidioksidipitoisuuden, nopeuden, lämpötilan ja vetoriskin jakautumisen osalta havaitaan, että uudella järjestelmällä pystytään parantamaan suhteellista kosteutta nykyisestä 10 prosentista uudelle 20 prosentin tasolle ja pienentämään hengitettävän hiilidioksidin pitoisuutta 30 prosentilla ilman, että matkustamon sisätiloihin tiivistyy kosteutta tai matkustajille aiheutuu vetoriskiä. Ilmankostutuksen vedenkulutus on vain noin 0,05 kg/h henkilöä kohden, minkä pitäisi olla kohtuuhintaista lentoliikenteen harjoittajille.

**Tulos**

Liikennelentokoneiden matkustamoiden ilmankostutusta helpottava ilmankiertojärjestelmä käytävän alla

**Esimerkki 1.1314**

Kyky kehittää nopeasti ja luotettavasti hypoteeseja vasta löydettyjen proteiinisekvenssien toiminnasta edellyttää järjestelmällistä ja kattavaa analyysia. Tällaista analyysia, joka sisältyy DS GeneAtlas1 1 -ohjelmaan, on käytetty vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) genomin kriittiseen arviointiin, jonka tavoitteena on ollut tunnistaa uusia mahdollisia kohteita viruksen aiheuttamia terapeuttisia toimenpiteitä varten. Tässä asiakirjassa käsitellään useita uusia toiminnallisia hypoteeseja SARSin geenituotteiden rooleista, ja se toimii esimerkkinä siitä, miten tällaisia tehtäviä voidaan kehittää tai laajentaa muihin kiinnostaviin järjestelmiin.

**Tulos**

SARS-genomista peräisin olevien oletettujen proteiinikohteiden arviointi 1

**Esimerkki 1.1315**

Hallitus levittää yleensä täsmällistä tietoa ja pyrkii parantamaan väestön asenteita ennaltaehkäisyn omaksumista kohtaan, jotta se voisi hallita piilevää sosiaalista riskiä. Nämä tietämys, asenteet ja käytännöt -mallin (KAP) mukaiset menetelmät eivät kuitenkaan aina toimi. Siksi käytimme suunnitellun käyttäytymisen teoriaa (TPB) koiranomistajien käyttäytymisen ymmärtämiseen ja erittelimme tietovaikutuksen objektiivisena tietona (OK) ja subjektiivisena tietona (SK). Yhteensä 310 koiranomistajaa täytti malliimme perustuvan kyselylomakkeen. Käytimme rakenneyhtälömallinnusta rakenteellisten suhteiden tarkistamiseen ja löysimme kolme päätulosta. Ensinnäkin mallimme oli sopiva, ja jokainen polku oli merkitsevä. Ihmisillä, joilla on paremmat asenteet, vahvemmat subjektiiviset normit ja havaitsevampi käyttäytymisen hallinta, on vahvempi käyttäytymisaikomus. Toiseksi, havaittu käyttäytymisen kontrolli, ei asenne, oli paras ennustava indeksi tässä mallissa. Lopuksi havaittuun käyttäytymisen kontrolliin subjektiivinen tieto vaikutti enemmän kuin objektiivinen tieto. Laajensimme onnistuneesti TPB:tä selittämään koiranomistajien käyttäytymisaikomuksia ja esitimme enemmän toimivia suosituksia. Sairauden piilevän sosiaalisen riskin vähentämiseksi hallituksen tulisi puuttua koiranomistajien asenteiden lisäksi myös heidän OPEN ACCESS Int. J. Environ. Res. Public Health 2014, 11 5935 subjektiivisiin normeihin ja havaittavaan käyttäytymisen hallintaan. Havaintokäyttäytymisen hallinta ja SK osoittivat todellakin suurimman vaikutuksen tässä mallissa. Tästä seuraa, että koiranomistajien itsetehokkuus on tärkein tekijä tällaisessa käyttäytymisessä. Siksi hallituksen olisi keskityttävä ensin koiranomistajien itsetehokkuuden parantamiseen samalla kun se omistautuu ennaltaehkäiseville toimille.

**Tulos**

Miten vähentää piilevää sosiaalista sairastumisriskiä: Rokottamisen määräävät tekijät raivotautia vastaan Taiwanissa.

**Esimerkki 1.1316**

Lämpötilaherkän kissan tarttuvan vatsakalvotulehdusviruksen (TS-FIPV) ominaisuuksia tutkittiin. TS-FIPV, toisin kuin sen emokanta, DF2-villiintynyt FIPV (WT-FIPV), lisääntyi 31 °C:ssa (sallittu lämpötila) mutta ei 39 °C:ssa (ei-sallittu lämpötila). Tämä TS-FIPV:n lämpötilapreferenssi osoitettiin myös kissoilla, sillä virus kykeni lisääntymään vain alemmassa lämpötilassa ylähengitysteissä eikä systeemisissä paikoissa, joissa vallitsee korkeampi lämpötila (38-39 °C). Viruksen rakenneproteiineja ja RNA:ta syntetisoitiin 39 °C:n lämpötilassa, mutta jokin määrittelemätön kypsymisvika esti tarttuvan TS-FIPV:n muodostumisen lämpötilassa, joka ei ole suotuisa. TS-FIPV oli ternolabiilimpi kuin WT-FIPV, mikä osoitti muutoksia TS-FIPV:n rakenneproteiineissa, ja Western blot -analyysi paljasti eron näiden kahden viruksen kuoriproteiinissa. Plakkimääritys osoitti, että TS-FIPV tuotti pieniä plakkeja verrattuna WT-FIPV:n suuriin plakkeihin. Nämä TS-FIPV:n ainutlaatuiset ominaisuudet voivat selittää sen viruksettoman luonteen ja kyvyn stimuloida suojaavia immuunivasteita kissoilla.

**Tulos**

Lämpötilaherkän kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen coronaviruksen karakterisointi

**Esimerkki 1.1317**

Erilaisia rokotteita kehitetään parhaillaan prekliinisesti ja kliinisesti Lähi-idän hengitystieoireyhtymän eli MERS:n torjumiseksi. Kyseessä on uusi tartuntatauti, joka on aiheuttanut jo yli 600 kuolemantapausta ja on edelleen uhka maailman terveydelle. Tämän hengitystiesairauden aiheuttaja on betacoronavirus-suvun jäsen, joka on fylogeneettisesti läheistä sukua SARS-koronavirukselle, joka aiheutti kansainvälisen terveyshätätilan vuonna 2002. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän puhkeamisesta saatujen kokemusten ja kiistattoman teknisen edistyksen ansiosta rokotteiden kehittäminen MERS:ää vastaan oli aluksi nopeaa, ja se on tuottanut useita DNA- ja proteiinirokotekandidaatteja, jotka ovat antaneet lupaavia tuloksia varhaisessa prekliinisessä testauksessa. Ainakin yksi rokotekandidaatti on nyt jopa aloittanut ensimmäiset kliiniset tutkimukset ihmisillä. Koska MERS-tapausten määrä kuitenkin vähenee ja muut tartuntataudit saavat enemmän huomiota osakseen, on edelleen kysyttävä, pysähtyykö rokotteiden kehittäminen SARS-pandemian jälkeisen tilanteen tapaan vai pysyykö se ensisijaisena tavoitteena, kuten sen oikeutetusti pitäisi.

**Tulos**

Rokotteen kehittäminen Lähi-idän hengitystieoireyhtymää vastaan

**Esimerkki 1.1318**

Taustaa: Sikojen immuunivasteen haasteita vastaavien geeniekspressiotietojen saatavuus tarjoaa vakuuttavaa materiaalia isännän immuunijärjestelmän ymmärtämiseksi. Meta-analyysi tarjoaa mahdollisuuden vahvistaa ja laajentaa tietämystämme yhdistämällä ja tutkimalla kerralla laajan joukon riippumattomia tutkimuksia, mikä luo suuria tietokokonaisuuksia, joiden tilastollinen teho on suurempi. Tässä tutkimuksessa teimme kaksi metaanalyysia sikojen transkriptomitiedoista: i) tarkastelimme globaalia immuunivastetta erilaisiin haasteisiin ja ii) määrittelimme spesifisen vasteen sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) infektiolle. Saadaksemme syvällistä tietoa sikojen vasteesta PRRSV-infektioon käytimme omaperäistä lähestymistapaa, jossa vertailimme ja poistimme yhteisiä geenejä molemmista meta-analyyseistä, jotta pystyimme tunnistamaan geenejä ja polkuja, jotka osallistuvat erityisesti PRRSV:n immuunivasteeseen. Pointillist-ohjelmistoa käytettiin erittäin erilaisten tietojen käsittelyyn, jolloin voitiin välttää yksittäisiin tutkimuksiin liittyvien erityisten vasteiden aiheuttamat vääristymät. Seuraavaksi käytimme Ingenuity Pathways Analysis (IPA) -ohjelmistoa kartoittaaksemme kanonisia polkuja, biologisia toimintoja ja transkriptiotekijöitä, joiden havaittiin osallistuvan merkittävästi sikojen immuunivasteeseen. Käytimme 779 sirua, jotka vastasivat 29 tietokokonaisuutta sikojen globaalin immuunivasteen osalta, ja 279 sirua, jotka saatiin 6 tietokokonaisuudesta sikojen PRRSV-infektiovasteen osalta. Päätelmät: Tämä työ paljastaa keskeisiä geenejä, kanonisia reittejä ja biologisia toimintoja, jotka osallistuvat sikojen globaaliin immuunivasteeseen erilaisiin haasteisiin, kuten PRRSV-infektioon. Tehokkaan tilastollisen lähestymistavan ansiosta pystyimme yhdistämään aiemmat havainnot ja saamaan uutta tietoa sikojen immuunivasteesta joko yleisiin ärsykkeisiin tai erityisesti PRRSV-infektioon.

**Tulos**

Sian immuunivaste yleiseen ärsykkeeseen ja sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirusinfektioon: meta-analyysin lähestymistapa.

**Esimerkki 1.1319**

Erittäin spesifisten ja tehokkaiden lääkeainekandidaattien nopea tunnistaminen on edelleen suuri haaste perinteisille lääketeollisuuden lähestymistavoille. Lisäksi monet kohteet ovat osoittautuneet vaikeasti lähestyttäviksi perinteisille pienimolekyyli- ja proteiinimenetelmille. RNA-interferenssiin (RNAi) perustuvat terapiat tarjoavat tehokkaan menetelmän, jolla voidaan nopeasti tunnistaa spesifisiä ja voimakkaita inhibiittoreita kaikkiin molekyyliluokkiin kuuluvien tautikohteiden osalta. Lukuisat proof-of-concept -tutkimukset ihmisen sairauksien eläinmalleissa osoittavat RNAi-terapioiden laajan käyttömahdollisuuden. Lääkekehityksen onnistumisen kannalta suurin haaste on sellaisten levitysstrategioiden tunnistaminen, jotka voidaan siirtää kliiniseen käyttöön. Kun tällä alalla saavutetaan edistystä ja useita kliinisiä tutkimuksia RNAi-hoitokandidaateilla aloitetaan, nykyaikaisen lääketieteen muutos voi pian toteutua. RNaasi Dicer käynnistää RNAi:n pilkkomalla kaksijuosteisen RNA:n substraatteja pieniksi, noin 21-25 nukleotidin pituisiksi fragmenteiksi (kuva 1) . Nämä siRNA-dupleksit liitetään proteiinikompleksiin, jota kutsutaan RNA-indusoiduksi hiljentämiskompleksiksi (RISC; kuva 1 ). Biokemiallisessa analyysissä Argonaute 2 (Ago2) tunnistettiin mRNA:n pilkkomisesta vastaavaksi RISC:n proteiiniksi 3 , ja RNA:han sitoutuneen Ago2:n kiderakenne on raportoitu, ja siinä on havaittu keskeiset vuorovaikutukset 4 . Ennen RISC:n aktivoitumista Ago2 pilkkoo siRNA-dupleksin sense-juosteen (ei-ohjaava) samalla tavalla kuin se pilkkoo mRNA-substraatteja 5,6 . Sense-juosteen pilkkomisen estäminen kemiallisella muokkauksella voi vähentää siRNA:n tehoa in vitro; kokeellinen konteksti on kuitenkin tärkeä, sillä siRNA:t, joiden sense-juosteet ovat erittäin stabiloituja (pilkkomattomia), voivat olla erittäin aktiivisia. Pienimolekyyliset lääkeaineet täyttävät lähes poikkeuksetta "Lipinskin säännöt", joihin kuuluvat korkea lipofilisyys ja enintään 500 molekyylipainon kriteerit. Jyrkässä ristiriidassa siRNA:t eivät luonnollisestikaan omaa näitä lääkeaineen kaltaisia ominaisuuksia suuren kokonsa (kaksi kierrosta nukleiinihapon kaksoiskierteestä), fosfodiesterirungon aiheuttaman lähes 40 anionisen varauksen ja suuren molekyylipainonsa (yli 13 kDa) vuoksi. Vesiliuoksessa, jossa niiden sokeri-fosfaattirunko on alttiina vedelle, siRNA:t ovat erittäin hydrofiilisiä ja voimakkaasti hydratoituneita. Lisäksi siRNA:t ovat epävakaita seerumissa seerumin nukleaasien hajotessa, mikä osaltaan vaikuttaa niiden lyhyeen puoliintumisaikaan in vivo 7 . Vaikka siRNA:iden molekyylipainoa ei voida pienentää, näistä molekyyleistä voidaan tehdä "lääkemäisempiä" käyttämällä harkitusti kemiallisia modifikaatioita oligoribonukleotidien sokereihin, selkärankaan tai emäksiin. Kemiallisesti muunnettuja siRNA-duplekseja on arvioitu solupohjaisissa kokeissa ja eläinmalleissa. Käsiteltäviä modifikaatioita ovat

**Tulos**

RNAi-terapiat: mahdollinen uusi lääkeaineiden luokka R E V I E W

**Esimerkki 1.1320**

Uusien sitoutumisfunktioiden löytäminen yhdistelmäkirjaston avulla pienistä proteiinirakenteista edellyttää tasapainoa sopivien mutaatioiden välillä, jotta voidaan luoda suotuisia molekyylien välisiä vuorovaikutuksia ja säilyttää samalla molekyylin sisäinen eheys. Paikkakohtaisia rajoituksia on olemassa ei-paikkakohtaisessa gradientissa monimuotoisesta konservoituneeseen kehittyneissä vasta-ainerepertuaareissa, mutta muissa kuin vasta-ainetelineissä tätä strategiaa ei yleensä toteuteta yhdistelmäkirjastoissa. Huolimatta siitä, että vinoutuneita aminohappojakaumia, joissa on tyypillisesti paljon tyrosiinia, seriiniä ja glysiiniä, on alettu käyttää laajemmin synteettisissä telineissä, näitä jakoja sovelletaan edelleen pääasiassa tasaisesti moninaisiin kohtiin. Vaikka fibronektiinidomeeneissa ja DARPineissä olevat valikoidut kohdat ovat osoittaneet hyötyvänsä kohdekohtaisesta suunnittelusta, niitä ei ole arvioitu perusteellisesti. Luonnollisten kirjastojen ja synteettisten telinekirjastojen monimuotoisuusjakaumien välisen eron innoittamana oletimme, että löytämisen ja evoluution tuloksena syntyneissä sidosaineissa olisi aminohappojen monimuotoisuuden ei-paikallinen, paikkakohtainen gradientti. Hydrofiilisen fibronektiinidomeenin yhteydessä tapahtuvan tehokkaan evoluution kanssa sopusoinnussa olevien paikkakohtaisten monimuotoisuuksien tunnistamiseksi kehitettiin ja sekvensoitiin >10 5 sitojaa kuuteen kohteeseen. Evolutiivisesti suotuisat aminohappojakaumat 25:ssä kohteessa paljastavat Shannonin entropiat (vaihteluväli: 0,3-3,9; mediaani: 2,1; keskihajonta: 1,1), jotka tukevat diversiteettigradienttihypoteesia. Paikkakohtaiset rajoitukset kehittyneissä sekvensseissä ovat yhteensopivia komplementaarisuuden, vakauden ja konsensusvinoumien kanssa. Paikkakohtaisesti rajoitetun monimuotoisuuden toteuttaminen mahdollistaa nanomolaarisen affiniteetin sitojien suoran valinnan, mikä validoi tehokkaan strategian molekyylien välisten ja sisäisten vuorovaikutusvaatimusten tasapainottamiseksi kussakin paikassa.

**Tulos**

Suuren läpimitan ligandien löytäminen paljastaa paikkakohtaisen monimuotoisuuden asteittaisen vaihtelun laajasti kehittyneissä hydrofiilisissä fibronektiinidomeeneissa.

**Esimerkki 1.1321**

Taustaa: Influenssapandemian sattuessa tiedetään vain vähän siitä, millaisia käyttäytymisreaktioita voidaan odottaa. Alankomaalaiselle otokselle tehtiin kyselytutkimus, joka sisälsi kysymyksiä, jotka perustuivat riskin havaitsemisen teorioihin, erityisesti PMT:hen. Vaikka pelko influenssapandemian mahdollisesta esiintymisestä oli suuri, osallistujat eivät tunteneet olevansa hyvin perillä asioista. Yleislääkäreitä ja paikallisia terveysviranomaisia pidettiin luotettavina tietolähteinä, ja kiireellisimpänä pidetty tieto koski sitä, mihin suojatoimenpiteisiin olisi ryhdyttävä. Osallistujat ilmoittivat aikovansa noudattaa suojatoimenpiteitä koskevia suosituksia. Vastausaktiivisuus ja itsetehokkuus olivat kuitenkin vähäisiä. Voidaan odottaa sopeutumattomia käyttäytymismalleja. Sairastuneiden henkilöiden määrän lisääntymisen ja koulujen sulkemisen odotetaan myös johtavan työvoiman vähenemiseen. Osallistujat ilmoittivat haluavansa viruslääkkeitä, vaikka niiden tarjonta olisi riittämätöntä. Paikallisilta terveysviranomaisilta tulevissa terveyttä suojaavaa käyttäytymistä koskevissa viesteissä olisi ennakoitava tasapaino yli- ja alireagoinnin välillä. Lisäksi on epäselvää, miten työntekijät reagoivat, kun terveydenhuollon ammattilaisten antamat suojautumissuositukset ovat ristiriidassa yrityksen toimintatapojen kanssa.

**Tulos**

Käyttäytymisaikomukset influenssapandemian varalta

**Esimerkki 1.1322**

Viruspopulaatioiden tautidynamiikka eri ekosysteemilajeissa pitää tutkimusintressit yllä vuosisatojen ajan. Tässä tutkimusartikkelissa on pyritty ymmärtämään laadullista käyttäytymistä virusinfektiomallissa, jossa on lytisiä ja ei-lytisiä immuunivasteita, häiritsemällä satunnaisuudella (valkoinen kohina) Ljapunovin tekniikan avulla. Vuorovaikutuksessa olevien populaatioiden virustartunnan sukupuuttoon kuolemisen ja pysyvyyden edellytykset on löydetty, analysoitu ja tuettu numeerisilla simulaatioilla. Lisäksi on esitetty sovellus HIV-infektiomalliin, jotta mallia voidaan vertailla eri mallinnusmenetelmillä. Tämän asiakirjan tutkimustulokset paljastavat, että tutkimus, joka sisältää ympäristön satunnaisvaihtelut, osoittautuu ihanteelliseksi tavaksi tuoda esiin matemaattisen mallin kvalitatiivinen analyysi, joka kuvaa todellisen maailman skenaariota.

**Tulos**

Satunnaisuuden vaikutukset virustartuntamalliin sovelluksen kanssa

**Esimerkki 1.1323**

 Aikuisten, jotka eivät työskennelleet taudinpurkauksen aikana, henkinen ja fyysinen terveys, ahdistus ja elämäntyytyväisyys olivat huonommat.  Sen tunnistaminen, kenen terveyteen ja hyvinvointiin häiriöt vaikuttavat enemmän, mahdollistaa kohdennetumman avun antamisen.  Kiinasta saatu varhainen näyttö voi auttaa maita, jotka harkitsevat eristämispolitiikan toteuttamista COVID-19:n hillitsemiseksi. Arvioimme tavallisten aikuisten terveyttä ja hyvinvointia sen jälkeen, kun COVID-19-epidemiaa oli Kiinassa rajoitettu yhden kuukauden ajan. Tutkimme 20.-21. helmikuuta 2020 369 aikuista 64:ssä Kiinan kaupungissa, joissa vahvistettujen koronavirustapausten määrä vaihteli, heidän terveydentilastaan, ahdistuksestaan ja elämäntyytyväisyydestään. Osallistujista 27 prosenttia työskenteli toimistossa, 38 prosenttia turvautui työskentelyyn kotoa käsin ja 25 prosenttia lopetti työnteon taudinpurkauksen vuoksi. Ne, jotka lopettivat työnteon, raportoivat huonommasta psyykkisestä ja fyysisestä terveydentilasta sekä ahdistuksesta. Vakavuus yksilön kotikaupungissa ennustaa hänen elämäntyytyväisyyttään, ja tämä suhde riippuu yksilöiden olemassa olevista kroonisista terveysongelmista ja heidän liikuntatunneistaan. Todistuksemme tukee tarvetta kiinnittää huomiota niiden ihmisten terveyteen, joihin virus ei epidemiologisesti vaikuttanut, erityisesti niiden ihmisten osalta, jotka lopettivat työnteon taudinpurkauksen aikana. Tuloksemme korostavat, että fyysisesti aktiiviset ihmiset saattavat olla alttiimpia hyvinvointiongelmille työsulun aikana. Poliittiset päättäjät, jotka harkitsevat rajoittavien toimenpiteiden käyttöönottoa COVID-19:n hillitsemiseksi, voivat hyötyä tällaisten terveys- ja hyvinvointivaikutusten ymmärtämisestä.

**Tulos**

Kunkin kirjoittajan sähköpostiosoite

**Esimerkki 1.1324**

Taustaa: Proenkefaliinia (PENK) on ehdotettu uudeksi munuaisten toiminnan biomarkkeriksi. Tutkimme plasman PENK:n diagnostista ja prognostista hyödyllisyyttä verrattuna neutrofiiligeelatinaasiassosioituneeseen lipokaliiniin (NGAL) ja arvioituun glomerulussuodatusnopeuteen (eGFR) septisillä potilailla. Menetelmät: Tutkimukseen osallistui yhteensä 167 septistä potilasta: 99:llä oli sepsis, 37:llä septinen sokki ja 31:llä epäilty sepsis. PENK- ja NGAL-pitoisuudet mitattiin ja GFR arvioitiin käyttämällä isotooppilaimennusmassaspektrometrialla jäljitettävää-Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) -tutkimusta ja kolmea Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) -yhtälöä: CKD-EPICr, CDK-EPICysC ja CKD-EPICr-CysC. PENK-, NGAL- ja eGFR-tuloksia verrattiin sepsiksen vaikeusasteen, akuutin munuaisvaurion (AKI) esiintymisen tai puuttumisen ja kliinisten tulosten mukaan. Tulokset: PENK-, NGAL- ja eGFR-tulokset liittyivät merkittävästi sepsiksen vaikeusasteeseen ja erosivat merkittävästi potilaiden välillä, joilla oli AKI ja joilla ei ollut AKI:tä, vain sepsisryhmässä (kaikki P < 0,05). PENK oli NGAL:a parempi AKI:n (P = 0,022) ja munuaisten korvaushoidon (RRT) ennustamisessa (P = 0,0085). Riippumatta eri eGFR-yhtälöiden vaihtelevasta GFR-luokasta, PENK:llä oli vakio ja merkitsevä yhteys kaikkiin eGFR-yhtälöihin. Toisin kuin NGAL, PENK:hen ei vaikuttanut tulehdus ja se ennusti 30 päivän kuolleisuutta. Päätelmät: PENK on erittäin herkkä ja objektiivinen AKI:n ja RRT:n biomarkkeri, ja se on hyödyllinen septisten potilaiden ennusteen ennustamisessa. Diagnostisen kestävyytensä ja eloonjäämistä ennustavan voimansa ansiosta PENK on lupaava biomarkkeri tehohoitoympäristössä, myös sepsiksessä.

**Tulos**

Alkuperäinen artikkeli Kliinisen kemian proenkefaliini, neutrofiiligeelatinaasi-assosioitunut lipokaliini ja arvioitu glomerulusfiltraatioaste sepsistä sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.1325**

Graafinen tiivistelmä Keskeiset seikat d Sitoutuminen kaikkiin influenssa A:n alatyyppeihin neutralisoimalla kausi- ja pandemiakannat d Käyttää harvinaista VH:ta (VH6-1) ja sisältää vähän somaattisia mutaatioita d Hyvin konservoitunut epitooppi, joka käsittää fuusiopeptidin ja hydrofobisen uran d Ylivoimainen terapeuttinen ikkuna verrattuna oseltamiviiriin eläimillä Vastaavuus zhuq@medimmune.com (Q.Z.), john.skehel@crick.ac.uk (J.J.S.) Lyhyesti Sellaisen ihmisen monoklonaalisen vasta-aineen tunnistaminen, joka reagoi tehokkaasti kaikkien influenssa A:n hemagglutiniinin alatyyppien kanssa, avaa tietä immunoterapian kehittämiselle influenssaviruksen saaneille ihmisille. Numerot 5JW5 5JW4 5JW3 KX398429 KX398468 TIIVISTELMÄ Influenssavirus on edelleen uhka, koska se kykenee välttämään rokotteen aiheuttaman immuunivasteen antigeenisen ajelehtimisen vuoksi. Tässä raportissa kuvaamme MEDI8852:n, ihmisen monoklonaalisen vasta-aineen (mAb), joka reagoi tehokkaasti kaikkien influenssa A:n hemagglutiniinin (HA) alatyyppien kanssa, eristämisen, evoluution ja rakenteen. MEDI8852 käyttää raskaanketjuista VH6-1-geeniä, ja sen teho ja laajuus ovat suuremmat kuin muiden kantasoluvasta-aineiden. MEDI8852 tehoaa hiiriin ja fretteihin, ja sen terapeuttinen ikkuna on parempi kuin oseltamiviirin. Fab-valmisteen kiteinen analyysi yksinään tai kompleksissa H5- tai H7-HA-proteiinien kanssa paljastaa, että MEDI8852 sitoutuu CDR:ien koordinoidun liikkeen kautta erittäin konservoituneeseen epitooppiin, joka käsittää fuusiodomeenissa olevan hydrofobisen uran ja suuren osan fuusiopeptidistä, mikä erottaa sen muista rakenteellisesti karakterisoiduista ristiinreagoivista vasta-aineista. MEDI8852:n neutraloinnin ennennäkemätön laajuus ja teho tukevat sen kehittämistä influenssaviruksen tartuttamien ihmisten immunoterapiana.

**Tulos**

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

**Esimerkki 1.1326**

Tarkoitus - Rintasyövän diagnosointiin ja hoitoon liittyy lisääntynyt tulehdusaktiivisuus, joka voi aiheuttaa sairausoireita. Tutkimme, lieventääkö emotionaalinen hyväksyntä proinflammatoristen sytokiinien ja itse raportoitujen sairausoireiden välistä yhteyttä äskettäin rintasyöpädiagnoosin saaneilla naisilla. Menetelmät-Naiset (N = 136), joilla oli diagnosoitu 0-III-vaiheen rintasyöpä edeltävien 6 kuukauden aikana, antoivat plasmanäytteitä ja täyttivät FACT: Fyysisen hyvinvoinnin asteikon sekä tunteiden hyväksynnän asteikon 3 kuukauden välein 2 vuoden ajan. Kullakin ajankohdalla määrittelimme interleukiini (IL)-6:n, IL-8:n, IL-10:n ja tuumorinekroositekijä (TNF)-α:n pitoisuudet käyttäen erittäin herkkää multiplex-määritystä. Tulokset - Korkeampi TNF-α:n keskiarvo kaikissa aikapisteissä ennusti korkeampia keskimääräisiä sairausoireita. Yksittäisissä aikapisteissä korkeammat IL-6- ja IL-8-pitoisuudet olivat yhteydessä korkeampiin sairausoireisiin. Keskimääräinen emotionaalinen hyväksyntä kaikissa aikapisteissä hillitsi keskimääräisen IL-8:n ja sairausoireiden välistä suhdetta, ja sairausoireet pysyivät jatkuvasti korkeina naisilla, joiden emotionaalinen hyväksyntä oli heikko, vaikka IL-8-tasot olivat alhaiset. Yksittäisissä aikapisteissä emotionaalinen hyväksyntä hillitsi positiivisesti IL-8:n ja TNF-α:n korrelaatioita sairausoireiden kanssa siten, että näiden \* proinflammatoristen sytokiinien korkeampien pitoisuuksien ja korkeampien sairausoireiden väliset yhteydet heikkenivät, kun emotionaalinen hyväksyntä oli korkea. Johtopäätökset - Ensimmäistä kertaa osoitettiin, että emotionaalinen hyväksyntä lieventää sytokiinien ja sairausoireiden välisiä yhteyksiä rintasyöpäpotilailla diagnoosin ja hoidon jälkeisessä ajassa. Tunneperäisen hyväksynnän ja sairausoireiden välinen yhteys poikkesi merkitsevästi nollasta, mutta oli suhteellisen pieni verrattuna sairausoireiden laajuuteen. Tulokset viittaavat siihen, että tunteiden säätelyyn vaikuttaminen voi auttaa katkaisemaan tulehduksen ja sairausoireiden välisen kierteen rintasyöpää sairastavilla naisilla. Osallistujiin kuului 136 naisen otos (ikä = 56 vuotta ± 9,8; keskimääräinen aika diagnoosin ja ensimmäisen käynnin välillä = 1,7 kuukautta, vaihteluväli = 0,2 -5,2 kuukautta), joilla oli diagnosoitu rintasyöpä vaiheessa 0 (n = 25), I (n = 55), IIA (n = 31), IIB (n = 15), IIIA (n = 7) tai IIIB (n = 1). Demografiset lisätiedot on esitetty taulukossa 1 . Osallistujat rekrytoitiin Arizonan syöpäkeskuksen monialaisesta rintojen onkologian klinikasta. Tutkimushenkilöstö tunnisti peräkkäiset (aikataulurajoitusten puitteissa), mahdollisesti vaatimukset täyttävät potilaat sairauskertomusten avulla, ja tietoinen suostumus saatiin Arizonan yliopiston ihmissuojelukomitean hyväksymien menettelyjen mukaisesti ennen tietojen keräämistä. Kelpoisuuskriteerit olivat: invasiivisen rintasyövän (vaihe 0-3) uusi diagnoosi tai ensimmäinen uusiutuma/toinen primaarinen syöpä, tutkimukseen osallistuminen kuuden kuukauden kuluessa syöpädiagnoosista ja englannin kielen lukutaito. Kaikki tavanomaiset syöpähoidot olivat sallittuja, samoin lisälääkitys. Poissulkukriteerit olivat: alle 21-vuotiaat, kyvyttömyys antaa tietoista suostumusta. Itseraportointikyselylomakkeet ja plasmanäytteet kerättiin ensimmäisellä tutkimuskäynnillä ja sen jälkeen noin kolmen kuukauden välein kahden vuoden ajan, enintään yhdeksän tiedonkeruupisteen ajan (aikapisteiden keskimääräinen lukumäärä = 7,6). Keräysajankohtia ei ankkuroitu keskeisiin kohtiin Reed et al.

**Tulos**

Emotionaalinen hyväksyntä, tulehdus ja sairausoireet kahden ensimmäisen vuoden aikana rintasyöpädiagnoosin jälkeen HHS Public Access HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.1327**

Interferoni-γ (IFN-γ) on yksi tärkeimmistä synnynnäisen immuniteetin vasteista, joka torjuu monien ihmisvirusten, kuten ihmisen herpesvirusten, aiheuttamia infektioita. Ihmisen N-myc-interaktori (Nmi) -proteiini, jonka on osoitettu olevan vuorovaikutuksessa transkription signaalinmuuntimen ja aktivaattorin (STAT) proteiinien, kuten STAT1:n, kanssa, on tärkeä IFN-γ:n indusoiman STAT1-riippuvaisen transkription aktivoimiseksi monissa geeneissä, jotka ovat vastuussa IFN-γ:n aiheuttamista immuunivasteista. Herpesvirusten koodaamien proteiinien ei kuitenkaan ole raportoitu olevan vuorovaikutuksessa Nmi:n kanssa ja estävän IFN-γ-immunivasteiden Nmi-välitteistä aktivoitumista, jotta immuunipuolustus voisi välttyä IFN-γ-vasteilta. Tässä tutkimuksessa osoitamme vahvaa näyttöä siitä, että ihmisen sytomegaloviruksen (HCMV), ihmisen herpesviruksen, UL23-proteiini on spesifisesti vuorovaikutuksessa Nmi:n kanssa. Vuorovaikutus tunnistettiin hiiva-kaksoishybridiseulonnalla ja yhteisimmunoprecipitaatiolla ihmissoluissa. Havaitsimme, että kun Nmi oli sitoutunut UL23:een, se ei ollut yhteydessä STAT1:een, mikä viittaa siihen, että Nmin sitoutuminen UL23:een häiritsee Nmin vuorovaikutusta STAT1:n kanssa. UL23:a yliekspressoivissa soluissa havaitsimme a) merkittävästi vähentyneitä Nmi- ja STAT1-pitoisuuksia ytimissä, paikoissa, joissa nämä proteiinit vaikuttavat IFN-γ:n stimuloimien geenien transkription indusoimiseksi, ja b) IFN-γ:n stimuloimien geenien transkription indusoimisen vähentyneitä tasoja. UL23-puutteelliset HCMV-mutantit indusoivat IFN-γ-stimuloitujen geenien korkeampaa transkriptiota ja osoittivat matalampia tittereitä kuin vanhemmuus- ja kontrollirevertanttivirukset, jotka ilmentävät toimivaa UL23:a IFN-γ-käsitellyissä soluissa. Näin ollen UL23 näyttää olevan suoraan vuorovaikutuksessa Nmi:n kanssa ja estävän Nmi:n ja siihen liittyvän STAT1-proteiinin ydintranslokaatiota, mikä johtaa IFN-γ:n indusoimien vasteiden vähenemiseen ja viruksen vastustuskyvyn lisääntymiseen IFN-γ:tä vastaan. Tuloksemme korostavat edelleen UL23-Nmi-vuorovaikutusten roolia PLOS Pathogens | https://doi.

**Tulos**

Ihmisen sytomegalovirus UL23 estää interferoni-γ:n stimuloimien geenien transkriptiota ja estää antiviraaliset interferoni-γ-vasteet vuorovaikutuksessa ihmisen N-myc-interaktoriproteiinin kanssa.

**Esimerkki 1.1328**

Taustaa: Mycoplasma pneumoniae (Mp) -bakteerin aiheuttaman keuhkokuumeen (CAP) diagnosointia lapsilla on vaikeuttanut vaikeus saada toipilasseerumia ja aikarajoitteet. Tässä tutkimuksessa tutkittiin takautuvasti kahta diagnostista määritystä, jotka kohdistuvat Mp-vasta-aineeseen ja Mp-DNA:han. Menetelmät: Yhteensä 3146 lapsella diagnosoitiin kliinisesti CAP ja vahvistettiin rintakehän röntgenkuvauksella maaliskuun 2015 ja helmikuun 2016 välisenä aikana Hebein maakunnan (Kiina) lastensairaalassa. Sekä seerumi- että ysköksenäytteet kerättiin 24 tunnin kuluessa heidän sisäänpääsystään. Mp-vasta-aine tutkittiin passiivisella hiukkasagglutinaatiomäärityksellä, ja pariseerumien vasta-ainetitterien nelinkertainen tai suurempi nousu tai yksittäisen seerumin 1:160-titteri määritettiin serologisesti positiiviseksi. Ysköksenäytteiden Mp-DNA testattiin multiplex-PCR-menetelmällä nimeltä GeXP-assay (multiplex-PCR yhdistettynä automatisoituun kapillaarielektroforeesiin). M. pneumoniae -tartunnan jälkeisen oireettoman kuljetuksen aiheuttamien väärien positiivisten tulosten poistamiseksi epäjohdonmukaiset näytteet testattiin reaaliaikaisella isotermisellä transkriptiovälitteisellä RNA-vahvistusmäärityksellä (SAT). Luokitusten välinen yksimielisyystesti tehtiin 3146 CAP-potilaalle, ja korkein kappa-arvo oli kouluikäisillä lapsilla 0,783. GeXP- ja serologisella määrityksellä määritetyt tulokset olivat ristiriidassa 6,29 %:ssa (198/3146) tapauksista. Kaikki 19 GeXP(+)/Serologia (-) -näytettä ja satunnaisesti valitut 27 näytettä 179 GeXP(-)/Serologia (+) -näytteestä testattiin SAT-määrityksellä, ja SAT- ja GeXP-määrityksen välillä havaittiin 97,8 prosentin diagnoosin vastaavuus, mutta ei serologisen määrityksen kanssa. Lisäksi potilaat, jotka havaittiin vain serologisesti tai vain multiplex-PCR:llä, olivat huomattavasti nuorempia kuin ne, joiden molemmat menetelmät olivat positiivisia (3,0 ja 1,5 vuotta vs. 5,0 vuotta, p < 0. 01). Virus-Mp-koinfektion osuus oli 37,0 % (97/262), ja se oli yleisempää talvella ja keväällä (p < 0,05) sekä lapsiryhmässä (p < 0,01) verrattuna puhtaasti Mp-positiivisiin. Joissakin lasten CAP-tapauksissa Mp-laboratoriodiagnoosi oli epäjohdonmukainen serologian ja multiplex-PCR-määrityksen välillä. SAT-määrityksellä varmistettuna GeXP osoitti herkempää ja luotettavampaa suorituskykyä verrattuna serologiseen määritykseen. Lisäksi multiplex-PCR:n käyttö voisi antaa enemmän tietoa asiaan liittyvistä patogeeneistä CAP:n kliinistä arviointia varten.

**Tulos**

Vertailututkimus GeXP-pohjaisen multiplex-PCR:n ja serologisen määrityksen välillä Mycoplasma pneumoniae -bakteerin havaitsemiseksi lapsilla, joilla on yhteisössä hankittu keuhkokuume.

**Esimerkki 1.1329**

Tarkoitus: Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa tekijät, jotka liittyvät kuolemaan 6 kuukautta tehohoitoyksiköstä kotiutumisen jälkeen, ja kehittää käytännöllinen kuolleisuusriskipisteytys korinvälisen kalvohapetuksen (ECMO) avulla hoidetuille akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS) sairastaville potilaille. Arvioimme myös pitkäaikaisesti eloonjääneiden terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQL), hengitystieoireita sekä ahdistuksen, masennuksen ja traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) esiintyvyyttä. Menetelmät: Analysoitiin tiedot 140 ECMO-hoidetusta ARDS-potilaasta, jotka otettiin vastaan kolmessa ranskalaisessa teho-osastossa (2008-2012). Teho-osastolta eloonjääneisiin, joihin otettiin yhteyttä [6 kuukautta teho-osastolta kotiutumisen jälkeen, arvioitiin HRQL-, psykologinen ja PTSD-tilanne. Tulokset: ARDS:n pääasialliset etiologiat olivat bakteerit (45 %), influenssa A[H 1 N 1 ] (26 %) ja postoperatiiviset (17 %) keuhkokuumeet. Kuusi kuukautta teho-osastolta kotiutumisen jälkeen 84 (60 %) potilasta oli edelleen elossa. Monimuuttujaisen logistisen regressioanalyysin perusteella muodostettiin PRESERVE (PRedicting dEath for SEvere ARDS on VV-ECMO) -pisteytys (0-14 pistettä) kahdeksan ECMOa edeltävän parametrin avulla, joita olivat ikä, painoindeksi, immuunipuutostila, makuuasento, mekaanisen ventilaation kesto, sepsikseen liittyvä elinten vajaatoiminnan arviointi, tasopaine ja positiivinen uloshengityksen loppupaine. Kuuden kuukauden kuluttua ECMO:n aloittamisesta eloonjäämisen kumulatiivinen todennäköisyys oli 97, 79, 54 ja 16 prosenttia PRESERVE-luokissa 0-2, 3-4, 5-6 ja C7 (p \ 0,001). Kuuden kuukauden kuluttua eloonjääneistä 80 prosentilla HRQL-arviointi osoitti tyydyttävän mielenterveyden, mutta jatkuvia fyysisiä ja emotionaalisia vaikeuksia, joista 34, 25 ja 16 prosenttia ilmoitti ahdistuneisuus-, masennus- tai PTSD-oireista. Päätelmät: PRESERVE-pisteytys saattaa auttaa teho-osaston lääkäreitä valitsemaan sopivia ECMO-ehdokkaita vaikean ARDS-potilaan joukosta. Tulevissa tutkimuksissa olisi myös keskityttävä fyysiseen ja psykososiaaliseen kuntoutukseen, joka voisi parantaa tämän väestönosan HRQL:ää.

**Tulos**

PRESERVE-kuolleisuusriskipisteytys ja analyysi pitkäaikaistuloksista vakavan akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän korpuksen ulkopuolisen kalvohapetuksen jälkeen Seitsemän päivän profiilin julkaisu

**Esimerkki 1.1330**

Taustaa. Hengitystieinfektioviruksen (RSV) on todettu olevan osallisena aikuisten keuhkokuumeen (CAP) etiologiassa. Tutkimme RSV-infektiota chileläisillä aikuisilla, joilla oli CAP, käyttämällä suoraa viruksen osoittamista, reaaliaikaista käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (rtRT-PCR) ja serologiaa (mikroneutralisaatiomääritys). Menetelmät. RSV:tä, muita hengitystieviruksia ja bakteereja tutkittiin perinteisillä ja molekyylitekniikoilla 18 vuoden ikäisillä aikuisilla, jotka saapuivat CAP:n vuoksi Santiagon Chilen terveydenhuoltolaitoksiin helmikuusta 2005 joulukuuhun 2007. Tulokset. Kaikilta 356:lta ilmoittautuneelta CAP-tautia sairastavalta aikuiselta otettiin akuutti verinäyte ilmoittautumisen yhteydessä, ja 184:ltä otettiin toipilasverinäyte. RSV todettiin 48 tapauksessa (13,4 %). Immunofluoresenssimäärityksessä ja viruksen eristämisessä havaittiin kussakin vain yksi infektio (0,2 %), kun taas rtRT-PCR oli positiivinen 32 tapauksessa (8,9 %) ja serologia positiivinen 20 tapauksessa (10,8 %). CAP:n kliiniset ominaisuudet olivat samanlaiset RSV-tartunnan saaneissa ja muissa kuin RSV-tartunnan saaneissa tapauksissa. RSV-spesifinen geometrinen keskimääräinen seerumin neutraloiva vasta-ainetitteri (GMST) oli merkittävästi alhaisempi 48 RSV-tartunnan saaneessa tapauksessa kuin 308 ei-RSV-tartunnan saaneessa aikuisessa (GMST log 2:ssa: RSV/A 8,1 vs. 8,9 ja RSV/B 9,3 vs. 10,4; P , ,02). Päätelmät. RSV-infektio on yleinen chileläisillä aikuisilla, joilla on CAP. Mikroneutralisaatiomääritys oli yhtä herkkä kuin rtRT-PCR RSV-infektion havaitsemisessa, ja se on hyvä lisämääritys diagnostiseen tutkimukseen. Korkeat RSV-spesifiset seerumin neutraloivien vasta-aineiden pitoisuudet liittyivät suojaan yleistä ja vakavaa infektiota vastaan. Rokotteen kehittäminen voisi ehkäistä RSV:hen liittyvää CAP:tä aikuisilla.

**Tulos**

Neutraloivien vasta-aineiden merkitys aikuisilla, joilla on hengitystieoireyhtymäviruksen aiheuttama yhteisöperäinen keuhkokuume.

**Esimerkki 1.1331**

HKU1 on ihmisen beetakoronavirus, joka aiheuttaa lievän mutta yleistyneen hengitystiesairauden 1 ja joka on sukua zoonoottisille SARS 2 ja MERS 3 -beetakoronaviruksille, joilla on korkea kuolleisuusaste ja pandemian mahdollisuus. Solutropismi ja isäntäalue määräytyvät osittain koronaviruksen piikkiproteiinin (S-proteiini) 4 perusteella, joka sitoo solureseptoreita ja välittää kalvofuusion. Koska se on suurin tunnettu luokan I fuusioproteiini, sen koko ja laaja glykosylaatio ovat estäneet koko ektodomeenin rakennetutkimukset, mikä estää sen toiminnan molekyylitason ymmärtämisen ja rajoittaa tehokkaiden toimenpiteiden kehittämistä. Tässä esitellään trimeerisen HKU1 S -proteiinin 4,0 Å:n resoluution rakenne, joka määritettiin yhden hiukkasen kryoelektronimikroskopialla. Fuusiota edeltävässä konformaatiossa reseptoria sitovat alayksiköt S1 lepäävät fuusiota välittävien alayksiköiden S2 yläpuolella estäen niiden konformaatiomuutoksen. Yllättäen S1:n C-terminaaliset domeenit ovat toisiinsa kiinnittyneitä ja muodostavat laajoja kvaternäärisiä vuorovaikutuksia, jotka tukkivat pintoja, joiden tiedetään muissa koronaviruksissa sitovan proteiinireseptoreita. Nämä piirteet yhdessä kahden proteaasikohdan sijainnin kanssa, joiden tiedetään olevan tärkeitä koronaviruksen sisäänpääsyn kannalta, tarjoavat rakenteellisen perustan, joka tukee mallia, jossa kalvofuusio tapahtuu reseptorin sitoutumisen ja proteolyyttisen pilkkoutumisen kautta tapahtuvan asteittaisen S-proteiinin epävakautumisen avulla. Näiden tutkimusten pitäisi myös toimia perustana betakoronaviruksen rokoteimmunogeenien rakennepohjaiselle suunnittelulle. Isännän proteaasit prosessoivat betakoronaviruksen S-proteiinit S1- ja S2-alayksiköiksi 5 . Muiden luokan I virusfuusion proteiinien tavoin nämä kaksi alayksikköä trimeroituvat ja taittuvat metastabiiliin esifuusiokonformaatioon. S1-alayksikkö vastaa reseptorin sitoutumisesta, kun taas S2-alayksikkö välittää kalvofuusion. Koronaviruksilla on S1:ssä tyypillisesti kaksi domeenia, jotka voivat sitoutua isännän reseptoreihin: amino (N)-terminaalinen domeeni (NTD) ja karboksi (C)-terminaalinen domeeni (CTD), joista jälkimmäinen tunnistaa SARS-CoV:n ja MERS-CoV:n proteiinireseptorit 6,7 . Vaikka nämä yksittäiset domainit on karakterisoitu rakenteellisesti, täydellisen piikin organisaatiota ei ole vielä määritetty, mikä estää S-proteiinin toiminnan mekaanisen ymmärtämisen. Tässä esitämme HKU1:n S-proteiinin ektodomeenin rakenteen, joka on määritetty kryoelektronimikroskopialla (kryo-EM) 4,0 Å:n resoluutiolla ( Kuva 1a ja laajennetut tiedot, kuvat 1 ja 2 ja laajennettu taulukko 1 ). Proteiinikonstruktiossa on C-terminaalinen T4-fibritiinin trimerisaatiomotiivi ja mutatoitunut S1/S2-furiinin pilkkomiskohta (laajennetut tiedot, kuva 3 ). S1-alayksikkö omaksuu laajennetun konformaation, jossa on lyhyitä linkkereitä domeenien ja aladomeenien välillä (kuva 1b) . S1 NTD:llä (aminohapot 14-297) on vahva rakenteellinen ja sekvenssihomologia naudan koronaviruksen (BCoV) S1 NTD:n kanssa (laajennettu kuva 4) , joka tunnistaa glykosyloitujen solupintareseptorien 8 asetyloituja sialiinihappoja. BCoV S1 NTD:n glykaanin sitoutumiskohta on konservoitu HKU1 S1 NTD:ssä, ja se sijaitsee trimerin kärjessä, joka on suunnattu kohti kohdesoluja. HKU1 S1:n osoitettiinkin äskettäin sitovan O-asetyloitua sialiinihappoa.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen piikkiproteiinin esifuusiorakenne

**Esimerkki 1.1332**

Vastasyntyneiden immuunijärjestelmän kypsymättömyys on syynä vasikoiden korkeaan sairastuvuuteen, ja ternimaidon saanti on ratkaisevan tärkeää passiivisen immuniteetin hankkimiseksi. Patogeneesiä edistävät syntymän aikana kertyvät reaktiiviset happilajit, jos niiden torjunta on riittämätöntä. Flavonoli kversetiinillä on antioksidatiivisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia, jotka voivat parantaa vastasyntyneen terveyttä. Tämän työn tavoitteena oli tutkia kversetiiniruokinnan vaikutuksia vastasyntyneiden vasikoiden metabolisiin, antioksidatiivisiin ja tulehdusparametreihin, jotta voitaisiin selvittää, voisiko kversetiini kompensoida riittämätöntä ternimaidon saantia. Kaksikymmentäkahdeksan vastasyntynyttä vasikkaa jaettiin kahteen ruokintaryhmään, joille annettiin ternimaitoa tai maitopohjaista äidinmaidonkorviketta ensimmäisenä ja toisena päivänä ja sen jälkeen maidonkorviketta. Päivästä 2 alkaen seitsemälle vasikalle ruokintaryhmää kohti annettiin lisäksi kversetiiniaglykonia (50 mg/(kg ruumiinpainoa × päivä)). Verinäytteet otettiin toistuvasti flavonolien, glukoosin, laktaatin, kokonaisproteiinin, albumiinin, urean, esteröimättömien rasvahappojen, triglyseridien, kolesterolin, insuliinin, glukagonin, kortisolin, immunoglobuliinien, fibrinogeenin, haptoglobiinin ja seerumin amyloidi A:n pitoisuuksien mittaamiseksi plasmasta. Plasman antioksidatiivisen tilan arvioimiseksi analysoitiin troloxin ekvivalentti antioksidatiivinen kapasiteetti, plasman rautapelkistyskyky, tiobarbituurihapon reaktiiviset lajit ja F2-isoprostanit. Maksakudoksesta mitattiin kasvainnaekroositekijän, interleukiini-1α:n, interleukiini-1β:n, seerumin amyloidi A:n, haptoglobiinin, fibrinogeenin, Creactive-proteiinin, katalaasin, glutationiperoksidaasin ja superoksididismutaasin mRNA:n ilmentyminen päivänä 8. Plasman flavonolipitoisuudet olivat havaittavissa vain kversetiiniruokinnan jälkeen ilman eroja ternimaidon ja äidinmaidonkorvikkeen välillä. Plasman glukoosi, laktaatti, kokonaisproteiini, immunoglobuliinit, triglyseridit, kolesteroli, troloxin ekvivalentti antioksidatiivinen kapasiteetti ja tiobarbituurihapon reaktiiviset lajit olivat korkeampia ternimaitoruokinnan jälkeen. Ruumiinlämpö, ulosteen nestemäisyys ja plasman kortisoli- ja PLOS ONE | Kilpailevat intressit: Haptoglobiini oli korkeampi formula- kuin ternimaitoa saaneissa ryhmissä. Maksan tumorinekroositekijän mRNA-ekspressio oli korkeampi kversetiiniruokinnan jälkeen ja C-reaktiivisen proteiinin ekspressio oli korkeampi äidinmaidonkorvikkeen ruokinnan jälkeen. Tiedot vahvistavat, että ternimaito parantaa vastasyntyneen terveyttä, ja osoittavat, että kversetiiniruokinta ei voi korvata riittämättömän ternimaidon saantia. Kversetiinilisäys vastasyntyneillä vasikoilla eri ruokavalion suhteen PLOS ONE |

**Tulos**

Vastasyntyneiden maitovasikoiden kversetiiniruokinta ei voi kompensoida ternimaidon puutetta: Tutkimus aineenvaihdunnallisista, antioksidatiivisista ja tulehduksellisista ominaisuuksista.

**Esimerkki 1.1333**

5 g/l) juomaveden kautta johtaa Fischer 344 -rottien paksusuolessa lisääntyneisiin preneoplastisiin leesioihin (niin sanottuihin poikkeaviin kryptapesäkkeisiin) sekä ateroskleroottisten leesioiden esiintymiseen näiden eläinten aortassa. Koeryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa vaurioiden muodostumisessa rottien paksusuolessa ja aortassa, mikä viittaa siihen, että annetuissa koeolosuhteissa l-karnitiinilla, jonka pitoisuus juomavedessä on enintään 5 g/l, ei ole haitallisia vaikutuksia Fischer 344 -rottien ruoansulatuskanavaan ja verisuonistoon. Tiivistelmä l-karnitiinia, joka on rasvahappojen hapettumisen keskeinen komponentti, käytetään nykyään laajalti ravintolisänä, jolla väitetään olevan rasvanpoltto- ja suorituskykyä parantavia ominaisuuksia, vaikka toistaiseksi ei olekaan olemassa näitä väitteitä tukevia vakuuttavia tietoja. Lisäksi eksogeenisen lisäravinteen ja biologisen hyötyosuuden välillä on käänteinen suhde, toisin sanoen melko suuret suun kautta otetut annokset eivät imeydy täysin, ja näin ollen merkittävä määrä karnitiinia jää suolistoon. Ihmisen ja rotan enterobakteerit voivat hajottaa imeytymättömän l-karnitiinin trimetyyliamiiniksi tai trimetyyliamiini-N-oksidiksi, joka tietyissä olosuhteissa voi muuttua tunnetuksi karsinogeeniksi N-nitrosodimetyyliamiiniksi. Viimeaikaiset havainnot viittaavat siihen, että trimetyyliamiini-N-oksidi saattaa olla osallisena myös ateroskleroottisten vaurioiden kehittymisessä. Sen vuoksi tutkimme, oliko erilaisten l-karnitiinipitoisuuksien (0, 1, 2 ja Elektroninen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

ORGANISMIN TOKSISUUS JA MEKANISMIT Kroonisen l-karnitiinilisän vaikutus preneoplastisten ja ateroskleroottisten leesioiden muodostumiseen urospuolisten F344-rottien paksusuolessa ja aortassa.

**Esimerkki 1.1334**

Aktivoidut hiirten sytotoksiset T-solut ilmentävät NKG2D-reseptoria. Tämä reseptori tunnistaa päähistokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan I kaltaisia molekyylejä, jotka ilmentyvät infektoituneiden solujen pinnalla, ja se lisää T-solujen välittämää sytotoksisuutta. NKG2D-välitteisen lisäyksen merkitystä keskushermoston virusinfektioiden puhdistumisessa ei ole tutkittu. Kirjoittajat havaitsivat Theilerin hiiren enkefalomyeliittivirusmallia käyttäen, että NKG2D-positiiviset CD8+-sytotoksiset T-solut pääsevät aivoihin, että NKG2D-ligandit ilmentyvät aivoissa akuutin infektion aikana ja että NKG2D-ligandien tunnistamisen keskeyttäminen hoitamalla toimintaa estävällä vasta-aineella heikentää keskushermostosta tapahtuvan viruspuhdistuman tehokkuutta. Journal of NeuroVirology (2008) 14, 261-266.

**Tulos**

NKG2D edistää picornaviruksen tehokasta puhdistumista akuutisti infektoituneista hiiren aivoista.

**Esimerkki 1.1335**

Taustaa: Vuonna 2003 puhjenneen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aikana poikkeukselliset infektioiden torjuntatoimenpiteet rajoittivat lääketieteellisen hoidon saatavuutta Suur-Toronton alueella. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, liittyikö näiden infektioiden torjuntatoimenpiteiden ajanjakso muutoksiin väestön kokonaiskuolleisuudessa, joka johtui muista syistä kuin SARSista. Menetelmät: Kuolemanrekisteritietojen havainnointitutkimus, jossa käytettiin Poissonin regressiota ja keskeytettyä aikasarja-analyysiä kaikkien syiden kuolleisuuslukujen tarkastelemiseksi (pois lukien SARSista johtuvat kuolemantapaukset) ennen SARS-epidemian puhkeamista, sen aikana ja sen jälkeen. Ontarion väestö ryhmiteltiin Suur-Toronton alueeseen (N = 2,9 miljoonaa) ja muuhun Ontarioon (N = 9,3 miljoonaa) sen perusteella, kuinka paljon kliinisiä palveluja oli rajoitettu SARS-epidemian aikana. : Suur-Toronton alueella kuolleisuus ei muuttunut merkittävästi ennen SARS-epidemian puhkeamista, sen aikana ja sen jälkeen vuonna 2003 verrattuna vastaaviin ajanjaksoihin vuosina 2002 ja 2001. SARS-epidemian aikana kaikkien syiden kuolleisuuden suhdeluku oli 0,99 [95 prosentin luottamusväli (CI) 0,93-1,06] verrattuna vuoteen 2002 ja 0,96 [95 prosentin CI 0,90-1,03] verrattuna vuoteen 2001. Keskeytetyn aikasarja-analyysin mukaan kuolleisuusluvuissa ei havaittu merkittävää muutosta Suur-Toronton alueella SARS-epidemian aikana. Päätelmät: Sairaanhoitopalvelujen saatavuuden rajoituksilla ei ollut havaittavaa vaikutusta väestön lyhytaikaiseen kuolleisuuteen Toronton vuoden 2003 SARS-epidemian aikana. Vaikutuksia sairastuvuuteen ja pitkäaikaiskuolleisuuteen ei arvioitu. Influenssasta tai muista taudinaiheuttajista johtuvien tulevien tartuntatautiepidemioiden hillitsemiseksi on otettava huomioon vaikutukset keskeisten terveydenhuoltopalvelujen saatavuuteen.

**Tulos**

Osoite: 1 Centre for Research on Inner City Health, Keenan Research Centre in the Li Ka Shing Knowledge (Keenanin tutkimuskeskus Li Ka Shing Knowledge)

**Esimerkki 1.1336**

Enterovirus-71-viruksen kaltaisten hiukkasten ilmentäminen, puhdistaminen ja karakterisointi. World J Gastroenterol 2006; 12(6): 921-927 Tiivistelmä TAVOITE: Enterovirus 71:n (EV71) on epäilty olevan etiologinen tekijä, joka on vastuussa viimeaikaisista käsi-, suu- ja sorkkatautiepidemioista, joihin liittyy vakavia neurologisia sairauksia Aasian ja Tyynenmeren alueella. Kokoonpanoprosessin oletettiin tapahtuvan viruksen proteaasi 3CD:n organisoiman P1-esiasteen proteolyyttisen prosessoinnin kautta. Tämän hypoteesin testaamiseksi rakensimme 3 rekombinanttibaculovirusta: Bac-P1, joka ilmentää P1:tä; Bac-3CD, joka ilmentää 3CD:tä; ja Bac-P1-3CD, joka ilmentää P1:tä ja 3CD:tä yhdessä. Sekä Bac-P1-3CD:n yksittäinen infektio että Bac-P1:n ja Bac-3CD:n samanaikainen infektio johtivat P1:n oikeaan pilkkoutumiseen yksittäisten proteiinien VP0, VP1 ja VP3 tuottamiseksi, kun taas ensin mainittu menetelmä tuotti enemmän VLP:tä. Rakenneproteiinit kasautuivat soluissa viruksen kaltaisten hiukkasten (VLP) klustereiksi, jotka muistuttivat aitoja EV71-hiukkasaggregaatteja. Ultrasentrifugipuhdistuksen jälkeen dispergoituneet VLP:t eivät eronneet aidosta viruksesta koon, ulkonäön, koostumuksen ja pintaepitooppien suhteen, kuten määritettiin SDS-PAGE:lla, Western blotilla, läpäisyelektronimikroskopialla ja immunogoldimerkinnällä. Tietomme viittaavat ensimmäistä kertaa siihen, että hyönteissoluissa EV71:n rakenneproteiinit käyttävät samanlaista prosessointi- ja kokoamisreittiä kuin poliovirus. Hiukkasten morfologian ja koostumuksen säilyminen viittaa siihen, että VLP voi olla arvokas rokotekandidaatti EV71-epidemioiden ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Enterovirus-71-viruksen kaltaisten hiukkasten ilmentäminen, puhdistaminen ja karakterisointi

**Esimerkki 1.1337**

Elektronimikroskopiaa (EM) olisi käytettävä etulinjassa taudinaiheuttajien havaitsemisessa hätätilanteissa ja bioterrorismissa sen nopeuden ja tarkkuuden vuoksi. EM-diagnostiikkalaboratorioiden määrä on kuitenkin vähentynyt huomattavasti, ja yhä useammilla ihmisillä on vaikeuksia EM-tulosten kanssa. Siksi virusten rakenteen ja morfologian tutkimuksesta on tullut tärkeää EM-diagnostiikassa. EM:llä on useita teknisiä etuja, ja sen pitäisi olla keskeinen väline virusten kliinisessä diagnostiikassa, erityisesti silloin, kun taudinaiheuttajat ovat tuntemattomia tai niitä ei epäillä. Tässä artikkelissa tarkastelemme EM:n historiallista panosta virologiaan ja sen käyttöä virusten erilaistamisessa, virusten spesifisten antigeenien lokalisoinnissa, viruksen ja solun vuorovaikutuksessa ja viruksen morfogeneesissä. On olennaista, että EM-tutkimukset perustuvat valo- tai konfokaalimikroskopiasta saatuihin kliinisiin ja kattaviin patogeneesitietoihin. Lisäksi artefaktien tai väärien tulosten välttäminen on välttämätöntä, jotta voidaan hyödyntää täysimääräisesti EM:n edut ja minimoida sen rajoitukset. elektronimikroskopia, viruksen rakenne, viruksen morfologia, virusdiagnoosi Viittaus: Zhang Y, Hung T, Song J D, et al. Electron microscopy: essentials for viral structure, morphogenesis and rapid diagnosis.

**Tulos**

TIETO KINA Elektronimikroskopia: virusten rakenteen, morfogeneesin ja nopean diagnoosin kannalta olennainen osa.

**Esimerkki 1.1338**

Taustaa: On epävarmaa, vaikuttavatko tietolähteet terveyttä suojaavaan käyttäytymiseen influenssapandemioiden tai muiden uusien tartuntatautiepidemioiden aikana. Menetelmät: Kesäkuussa 2009 tehdyistä 1 001 hongkongilaisen aikuisen poikkileikkauspuhelinhaastatteluista saatuja tietoja testattiin teoriasta ja aineistosta johdettuja oletettuja yhteyksiä luottamuksen (viralliseen/informaaliseen) tietoon, ymmärryksen, itsetehokkuuden, havaitun alttiuden ja huolen, käsihygienian ja sosiaalisen etäisyyden välillä käyttäen rakenneyhtälömallinnusta, jossa käytettiin moniryhmävertailuja. Tärkeimmät tulokset: Luottamus influenssaa koskevaan viralliseen (hallitus/media) tietoon oli yhteydessä suurempaan raportoituun ymmärrykseen A/H1N1-viruksen aiheuttajasta (b = 0,36) ja A/H1N1-viruksen ennaltaehkäisyyn liittyvään itsetehokkuuteen (b = 0,25), jotka puolestaan olivat yhteydessä suurempaan käsihygienian määrään (vastaavasti b = 0,19 ja b = 0,23). Luottamus epäviralliseen (interpersonaaliseen) tietoon oli negatiivisessa yhteydessä koettuun henkilökohtaiseen A/H1N1-alttiuteen (b = 20,21), joka oli negatiivisessa yhteydessä koettuun itsetehokkuuteen (b = 20,42), mutta positiivisessa yhteydessä influenssasta huolehtimiseen (b = 0,44). Luottamus epäviralliseen tietoon oli positiivisesti yhteydessä influenssasta huolestumiseen (b = 0,16), mikä puolestaan oli yhteydessä suurempaan sosiaaliseen etäisyyteen (b = 0,36). Moniryhmävertailut osoittivat sukupuolieroja poluilla, jotka kulkevat luottamuksesta viralliseen tietoon A/H1N1-taudin syyn ymmärtämiseen, luottamuksesta epäviralliseen tietoon A/H1N1-taudin syyn ymmärtämiseen ja A/H1N1-taudin syyn ymmärtämisestä koettuun itsetehokkuuteen. Johtopäätökset/merkitys: Luottamus hallituksen tai tiedotusvälineiden antamaan tietoon oli vahvemmin yhteydessä suurempaan itsetehokkuuteen ja käsienpesuun, kun taas luottamus epäviralliseen tietoon oli vahvasti yhteydessä koettuun terveysuhkaan ja välttämiskäyttäytymiseen. Riskiviestinnässä olisi otettava huomioon sukupuolierojen vaikutus.

**Tulos**

Tilannetietoisuus ja terveydensuojelutoimet A(H1N1)-influenssapandemiaa vastaan Hongkongissa: Poikkileikkaustutkimus

**Esimerkki 1.1339**

Puutteellisesta vesihuollosta, sanitaatiosta ja hygieniasta johtuvat tartuntataudit (esim. kolera, leptospiroosi, giardiaasi) ovat edelleen merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja erityisesti alhaisen tulotason maissa. Ilmasto- ja säätekijöiden tiedetään vaikuttavan tartuntatautien leviämiseen ja leviämiseen, ja tilastollisia ja matemaattisia mallinnuksia kehitetään jatkuvasti sään ja ilmaston vaikutuksen tutkimiseksi veteen liittyviin tauteihin. Menetelmällisistä lähestymistavoista on tehty vain vähän kriittisiä analyysejä. Tavoitteenamme on tarkastella ja tehdä yhteenveto tilastollisista ja mallinnusmenetelmistä, joita on käytetty sään ja ilmaston vaikutusten tutkimiseen veteen liittyviin tartuntatauteihin, jotta voidaan tunnistaa rajoitukset ja tietämyspuutteet uusien menetelmien kehittämisessä. Teimme järjestelmällisen katsauksen vuosina 2000-2015 julkaistuihin englanninkielisiin julkaisuihin. Hakusanoina käytettiin käsitteitä, jotka liittyivät veteen liittyviin tauteihin, säähän ja ilmastoon, tilastollisiin, epidemiologisiin ja mallinnusmenetelmiin. Löysimme 102 kokotekstiä, jotka täyttivät kriteerit ja otettiin mukaan analyysiin. Yleisimmin käytetyt menetelmät ryhmiteltiin kahteen ryhmään: prosessipohjaiset mallit (PBM) ja aikasarja- ja spatiaalinen epidemiologia (TS-SE). PBM-menetelmiä käytettiin yleensä silloin, kun tutkittavan patogeenin biofysikaalinen mekanismi tunnettiin suhteellisen hyvin (esim. Vibrio cholerae); TS-SE-menetelmiä käytettiin yleensä silloin, kun erityiset ympäristömekanismit olivat epäselviä (esim. kampylobakteeri). Esille nousi tärkeitä tietoja ja metodologisia haasteita, joilla on vaikutuksia veteen liittyvien infektioiden seurantaan ja valvontaan. Yleisimpiä rajoituksia olivat seuraavat: keskeisten tekijöiden (esim. biologinen mekanismi, demografinen heterogeenisuus, ihmisten käyttäytyminen) huomiotta jättäminen, raportoinnin vääristymät, heikko tietojen laatu ja altistumisen kollineaarisuus. Menetelmissä ei myöskään useinkaan tehty eroa ympäristötekijöiden/ PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi välillä eri aikaviiveiden (esim. potilaan fysiologia, raportoinnin vääristymät, terveydenhuollon saatavuus) välillä.

**Tulos**

Haasteet, jotka liittyvät menetelmien kehittämiseen sään ja ilmaston vaikutusten kvantifioimiseksi veteen liittyviin tauteihin: Systemaattinen katsaus

**Esimerkki 1.1340**

Taustaa: Alustavat tulokset viittaavat siihen, että hinkuyskätartuntaa voitaisiin harkita imeväisillä kausiluonteisen hengitystie-synktioviruksen (RSV) puhkeamisen aikana. Menetelmät: Analysoimme kliinisiä piirteitä ja laboratoriolöydöksiä hinkuyskää sairastavilla imeväisillä, jotka joutuivat sairaalaan akuuttien hengitystieoireiden vuoksi kausiluonteisen RSV-epidemian aikana, ja teimme retrospektiivisen yhden keskuksen tutkimuksen 19:stä hinkuyskää sairastavasta imeväisikäisestä (6 poikaa; keski-ikä 72 päivää) ja 19:stä vastaavasta kontrolliryhmästä (RSV-bronkioliitti), jotka joutuivat sairaalaan lokakuusta 2008 huhtikuuhun 2010 välisenä aikana. B. pertussis ja RSV havaittiin nenänielun pesuista Real Time-PCR:llä. Tulokset: Hinkuyskää sairastavia imeväisiä imetettiin harvemmin kuin RSV-bronkioliittia sairastavia imeväisiä (63,2 % vs. 89,5 %; p <0,06). Kliinisesti merkitsevästi harvemmilla hinkuyskää sairastavilla imeväisillä kuin kontrolleilla oli useampia hinkuyskän jaksoja (63,2 % vs. 0,0 %; p < 0,001), ja heillä oli myös harvemmin kuumetta sairaalaan tullessa (15,8 % vs. 68,4 %; p < 0,01), uniapneaa (52,6 % vs. 10,5 %; p < 0,006) ja syanoosia (52,6 % vs. 10,5 %; p < 0,006). Keuhkokuumetta sairastavilla imeväisillä ei ollut useammin poikkeavia rintaääniä auskultaatiossa kuin RSV-bronkioliittia sairastavilla imeväisillä (0 % vs. 42,1 %; p < 0,005). Veren absoluuttiset lymfosyytti- ja eosinofiilimäärät olivat korkeammat B. pertussis -tautia sairastavilla imeväisillä kuin bronkioliittia sairastavilla kontrolleilla (23886 ± 16945 vs. 10725 ± 4126 solua/mm 3 , p < 0,0001 ja 13 653 ± 10 430 vs. 4730 ± 2400 solua/mm 3 , p < 0,001). Kahden B. pertussis -isolaatin molekyylianalyysi ptxA1-, ptxP3- ja prn2-geenien osalta osoitti geenivarianttien esiintymisen. Päätelmät: Kun pikkulapset joutuvat sairaalahoitoon akuuttien hengitystieoireiden vuoksi, lääkäreiden tulisi epäillä hinkuyskäinfektiota, etsiä erityisiä kliinisiä oireita, tutkia lymfosyytti- ja eosinofiilimäärät ja siten diagnosoida infektio riittävän ajoissa hoidon mahdollistamiseksi.

**Tulos**

Bordetella pertussis akuuttien hengitystieoireiden vuoksi sairaalahoitoon otetuilla imeväisillä on edelleen huolenaihe.

**Esimerkki 1.1341**

Taustaa: Aiemmat tiedot viittaavat siihen, että ulosteen S100A12:lla on kliinistä hyötyä kroonisen ruoansulatuskanavan tulehduksen (idiopaattinen tulehduksellinen suolistosairaus) biomarkkerina sekä ihmisillä että koirilla, mutta ruoansulatuskanavan taudinaiheuttajien vaikutusta ulosteen S100A12-pitoisuuksiin ei tunneta. S100A12:n roolia lois- ja virusinfektioissa on myös vaikea tutkia perinteisissä eläinmalleissa, koska jyrsijöiltä puuttuu S100A12:n ilmentyminen. Näin ollen tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ulosteen S100A12-pitoisuuksia vertailumallina pennuilla, joilla oli suolistoperäisiä loisia (Cystoisospora spp., Toxocara canis, Giardia sp.) ja virustekijöitä, joita tavataan usein ja joiden tiedetään aiheuttavan ruoansulatuskanavan oireita koirilla (coronavirus, parvovirus). Menetelmät: Pistemäiset ulostenäytteet kerättiin 307 pennulta [mediaani-ikä (vaihteluväli): 7 (4-13) viikkoa; 29 eri rotua] ranskalaisissa jalostuskenneleissä, ja ulostenäytteille annettiin pistemäiset pistemäärät (semikvantitatiivinen järjestelmä; pistemäärät 1-13). Ulostenäytteistä tutkittiin Cystoisospora spp. (C. canis ja C. ohioensis), Toxocara canis, Giardia sp. sekä koirien koronavirus (CCV) ja parvovirus (CPV). S100A12-pitoisuudet mitattiin kaikista ulostenäytteistä talon sisäisellä radioimmunomäärityksellä. Tilastolliset analyysit suoritettiin käyttämällä ei-parametrisia 2-ryhmä- tai moniryhmävertailuja, ei-parametrista korrelaatioanalyysia, nimellisten muuttujien välisen assosiaation testausta ja monimuuttujaisen sekamallin rakentamista. Tulokset: Ulosteen S100A12-pitoisuudet vaihtelivat välillä < 24-14,363 ng/g. Univariaattianalyysi osoitti, että ulosteen S100A12-pitoisuudet olivat kohonneet vain Cystoisospora spp. -bakteeria erittävillä koirilla (P = 0,0384) ja parvovirustartunnan saaneilla koirilla (P = 0,0277), kun taas koronavirustartunnan saaneiden koirien ulosteen S100A12-pitoisuudet olivat pienentyneet (P = 0,0345). Minkään yksittäisen enteropatogeenin irtoaminen ei kuitenkaan vaikuttanut ulosteen S100A12-pitoisuuksiin monimuuttuja-analyysissä (kaikki P > 0,05) tässä tutkimuksessa. Ainoastaan ulosteen pistemäärällä ja rodun koolla oli vaikutusta ulosteen S100A12-pitoisuuksiin monimuuttuja-analyysissä (P < 0,0001). Päätelmät: Tässä tutkimuksessa testatun yksittäisen enteropatogeenin aiheuttama infektio ei todennäköisesti muuta ulosteen S100A12-pitoisuuksia, ja nämä alustavat tiedot ovat tärkeitä jatkotutkimuksia varten, joissa arvioidaan ulosteen S100A12-pitoisuuksia koirilla tai käytettäessä ulosteen S100A12-pitoisuuksia biomarkkerina potilailla, joilla on krooninen idiopaattinen maha-suolikanavan tulehdus.

**Tulos**

Valikoitujen ruoansulatuskanavan loisten ja virusten vaikutus pentujen ulosteen S100A12-pitoisuuksiin mahdollisena vertailumallina.

**Esimerkki 1.1342**

Vuosi ensimmäisen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttaman tartuntatapauksen jälkeen ei ole päästy yksimielisyyteen parhaasta ehdotettavasta hoidosta. Maailman terveysjärjestö sekä useat muut kansalliset virastot työskentelevät edelleen erilaisten kliinisten lähestymistapojen parissa, jotta MERS-CoV-infektiossa voitaisiin toteuttaa asianmukaisin hoito. Vertailimme kahden MERS-CoV-tartunnan saaneen potilaan synnynnäisiä ja adaptiivisia immuunivasteita ymmärtääkseen vasteen taustalla olevia mekanismeja ja ehdottaaksemme mahdollisia terapeuttisia lähestymistapoja. Tässä tutkimuksessa käytettiin kahden potilaan ensimmäisen viikon bronkoalveolaarista huuhtelua (BAL) ja ensimmäisen kuukauden seerumia. Kvantitatiivinen polymeraasiketjureaktio (qRTPCR) suoritettiin sen jälkeen, kun RNA oli uutettu MERS-CoV-infektoituneiden potilaiden ja kontrollipotilaiden BAL-soluista. BAL-nestettä ja seerumia käytettiin sytokiinien ja kemokiinien erittymisen arviointiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä. Ensimmäinen potilas kuoli nopeasti kolmen viikon teho-osastolla olon jälkeen, toinen potilas toipuu edelleen infektiosta. Potilas, jolla oli huono lopputulos (potilas 1), ei potilasta 2 verrattuna edistänyt tyypin 1 interferonin (IFN) ja erityisesti IFNa:n eritystä vasteena MERS-CoV:n kaksoissäikeiselle RNA:lle (dsRNA). IFNa:n puuttuminen, jonka tiedetään edistävän antigeenin esittelyä vasteena viruksille, heikentää voimakkaan antiviraalisen adaptiivisen Th-1-immuunivasteen kehittymistä. Tätä vastetta välittävät IL-12 ja IFNc, jotka vähentävät viruksen puhdistumista; näiden molempien välittäjäaineiden tasot olivat alentuneet potilaalla 1. Lopuksi vahvistamme aiemmat in vitro -löydökset siitä, että MERS-CoV voi saada aikaan IL-17-tuotantoa ihmisissä. Viruksen dsRNA:n tunnistaminen isännän toimesta määrittää lopputuloksen MERS-CoV-infektion alkuvaiheessa. Korostamme IFNa:n kriittistä roolia tässä alkuvaiheessa vahvan immuunivasteen organisoimiseksi ja tuomme esiin merkittäviä perusteluja varhaisen IFNa-hoidon osoittamiseksi MERS-CoV-infektion aikana.

**Tulos**

Erilainen immuunivaste kahdella MERS-CoV-tartunnan saaneella potilaalla: Voimmeko siirtyä penkistä vuodeosastolle?

**Esimerkki 1.1343**

Triton X-100:n vaikutuksia hemoglobiinin (Hb) ominaisuuksiin ja ribaviriinin hallittuun vapautumiseen tutkittiin UV-Vis-spektrin, fluoresenssispektrin, zeta-potentiaalin, johtavuuden, korkean suorituskyvyn nestekromatografian (HPLC) ja kuvamorfologian menetelmillä Hb/ribaviriini/H2O-järjestelmässä. Triton X-100:n pitoisuuden kasvaessa järjestelmässä Hb:n luontainen fluoresenssin voimakkuus, synkroninen fluoresenssin voimakkuus, fluoresenssipolarisaatio, zeta-potentiaali ja morfologia muuttuivat vähitellen, ja Hb:n pinnalla sijaitseva ribaviriini dissosioitui ja vapautui ulos. Kun Triton X-100:n pitoisuus oli suurempi kuin 1 × 10 -5 mol⋅L -1 , Triton X-100:n ja Hb:n välinen vuorovaikutus oli voimakkaampi. Hb purkautui ja denaturoitui. Pieni määrä Triton X-100:a voi suojata Hb:tä ribaviriinin vaikutuksilta.

**Tulos**

Triton X-100:n vaikutukset hemoglobiinin ominaisuuksiin ja lääkkeen hallittu vapautuminen hemoglobiini/ribaviriini/H 2 O -järjestelmässä

**Esimerkki 1.1344**

Päivystysosasto on olennainen osa kansanterveydellistä reagointisuunnitelmaa akuuttien hengitystieinfektioiden torjumiseksi. Tehokas hengityshygienia päivystyspoliklinikalla on välttämätöntä vaarallisten hengitystiepatogeenien, kuten influenssan, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän, lintuinfluenssan ja bioterrorismin taudinaiheuttajien leviämisen rajoittamiseksi, erityisesti kun otetaan huomioon, että nämä taudinaiheuttajat eivät välttämättä ole välittömästi tunnistettavissa. Tehokkaiden hengitysteiden valvontatoimenpiteiden ylläpitäminen on erityisen haastavaa päivystyspoliklinikalla, koska potilaat ovat ahtaasti paikalla, henkilökunta ja resurssit ovat riittämättömiä ja immuunipuutteisten potilaiden määrä kasvaa jatkuvasti. Tartunnan uhka ei koske ainoastaan päivystyspotilaita vaan myös vierailijoita, terveydenhuollon työntekijöitä ja sairaalahoitopotilaita. Hengityselinsairauksien mahdolliset fyysiset tartuntakohteet ulottuvat sairaalan ulkopuolisesta hoidosta potilastukikohtaan, odotushuoneeseen, päivystyspoliklinikan hoitoalueelle ja koko sairaalaan. Tässä artikkelissa esitetään yhteenveto kirjallisuudessa saatavilla olevista uusimmista tiedoista, jotka koskevat hengityshygieniaa päivystyspoliklinikalla, mukaan lukien hallinnolliset, potilas- ja oikeudelliset kysymykset. Aina kun mahdollista, annetaan erityisiä suosituksia ja viitteitä tautien torjunta- ja ehkäisykeskusten käytännön tietoihin. Hallinnolliset kysymykset -osiossa kuvataan koordinointia kansanterveyslaitosten kanssa, tehokkaan laitossuunnittelun menettelyjä ja terveydenhuoltohenkilöstön suojelutoimenpiteitä (koulutus, henkilöstön optimointi ja rokotukset). Potilashoitoa koskevassa osassa käsitellään mahdollisesti tartunnan saanutta päivystyspotilasta, mukaan luettuina ensihoitopalveluja koskevat kysymykset, luokittelun suunnittelu ja potilaan kuljetus. Oikeudelliset kysymykset'' käsittelee yleisen turvallisuuden ja potilaan yksityisyyden välistä vuorovaikutusta. Ensihoitolääkärit ovat ratkaisevassa asemassa mahdollisesti tappavien hengitystiepatogeenien varhaisessa tunnistamisessa, hoidossa ja rajoittamisessa. Tämän lyhyen yhteenvedon pitäisi auttaa lääkäreitä ja hallintohenkilöstöä ymmärtämään, kehittämään ja toteuttamaan asianmukaisia toimintatapoja ja menettelyjä hengityshygienian käsittelemiseksi päivystyspoliklinikalla.

**Tulos**

Hengityshygienia päivystysosastolla C L I N I C A L

**Esimerkki 1.1345**

Olemme kehittäneet lintujen koronaviruksen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) käänteisgeneettisen järjestelmän, jossa IBV:n genomia vastaava täyspitkä cDNA on lisätty rokoteviruksen genomiin T7-promoottorisekvenssin ohjaamana. Vaccinia-viruksen käyttö IBV:n täyspitkän cDNA:n vektorina tarjoaa sen edun, että IBV:n cDNA:han voidaan tehdä muutoksia homologisella rekombinaatiolla, jota käytetään usein sekvenssien lisäämiseen ja poistamiseen vaccinia-viruksen genomista. Tässä kuvataan ohimenevän dominoivan valinnan käyttöä menetelmänä, jolla IBV:n cDNA:han voidaan lisätä muutoksia. Olemme käyttäneet sitä menestyksekkäästi tiettyjen nukleotidien korvaamiseen, genomialueiden poistamiseen ja kokonaisten geenien vaihtamiseen. Tarttuvia rekombinantti-IBV:itä tuotetaan in situ, kun muunnettua IBV-cDNA:ta sisältävä rokoteviruksen DNA transfektoidaan soluihin, jotka on infektoitu T7-dna-riippuvaista RNA-polymeraasia ilmentävällä rekombinantti-rokoviruksella.

**Tulos**

Transienttinen dominoiva valinta rekombinantti-infektiivisten keuhkoputkentulehduksen koronavirusten muuntamiseksi ja tuottamiseksi.

**Esimerkki 1.1346**

Tässä tutkimuksessa raportoimme kahden nykyaikaisen ihmisen koronaviruksen OC43-kannan (HCoV-OC43) täydellisen genomisekvenssin, jotka havaittiin vuosina 2003 ja 2004. Vertailevia geneettisiä analyysejä tehtiin kiertävistä kannoista ja HCoV-OC43:n prototyyppikannasta (ATCC VR759). Huomionarvoista on, että täydellisten genomien ja erityisesti BE03- ja BE04-kantojen spike-geenien välillä havaittiin odotettua vähemmän samankaltaisuutta. Tämä havainto viittaa siihen, että Belgiassa liikkui vuosina 2003 ja 2004 kaksi geneettisesti erilaista HCoV-OC43-kantaa. Kolmen muun vuoden 2003 ja kahden muun vuoden 2004 HCoV-OC43-kannan piikkigeenisekvensointi ja myöhempi fylogeneettinen analyysi vahvistavat tämän oletuksen. Verrattuna ATCC:n prototyyppiseen HCoV-OC43-kantaan kaikkien nykyisten kantojen piikkiproteiinin potentiaalisessa pilkkoutumiskohdan sekvenssissä on merkittävä aminohapposubstituutio, joka palauttaa N-RRXRR-C-motiivin, joka liittyy naudan koronavirusten piikkiproteiinin lisääntyneeseen pilkkoutuvuuteen. Kuvaamme tässä yhteydessä erityispiirteitä, jotka liittyvät kiertäviin HCoV-OC43-kantoihin, ja annamme merkittävää näyttöä HCoV-OC43:n geneettisestä vaihtelusta. D

**Tulos**

Geneettisesti erilaisten nykyisten ihmisen koronaviruksen OC43-kantojen levinneisyys.

**Esimerkki 1.1347**

Teaser Tässä katsauksessa kerrotaan viimeaikaisista edistysaskelista solunsisäisessä toimituksessa ja raportoidaan mekanismeista, joiden avulla lääkkeet voivat saavuttaa kohteensa tehokkaasti, jolloin saadaan älykkäämpiä lääkkeitä, jotka saavuttavat kohteensa alkuperäisen biologisen hyötyosuuden säilyttäen. Nanomateriaalien ja lääkkeiden solunsisäinen toimitus on herättänyt kasvavaa tutkimuskiinnostusta pääasiassa niiden tärkeiden vaikutusten ja toimintojen vuoksi useissa organelleissa. Tiettyihin organelleihin kohdistamalla voidaan hoitaa tai vähentää diabeteksen, syövän, infektio- ja autoimmuunisairauksien oireita. Biologisten ja kemiallisten ominaisuuksien virittäminen mahdollistaa sellaisten funktionalisoitujen nanomateriaalien luomisen, joiden solunsisäinen imeytyminen on tehostunut, jotka pystyvät välttämään ennenaikaista lysosomin hajoamista ja saavuttamaan tietyn kohteen. Tässä esitellään viimeaikaisia edistysaskeleita solunsisäisissä toimitusmekanismeissa, joiden avulla lääkkeet voivat saavuttaa kohteensa tehokkaammin.

**Tulos**

Nanomateriaalien tehostetun solunsisäisen levittämisen strategiat

**Esimerkki 1.1348**

Kehitettiin kiinteän faasin kolloidisen kullan immunoelektronimikroskopiatekniikka (IGEM) naudan koronaviruksen (BCV) havaitsemiseksi, ja sen osoitettiin olevan spesifinen. Tätä testiä verrattiin kolmeen muuhun diagnostiseen testiin käyttäen viittätoista ulostenäytettä. Naudan koronavirus havaittiin kahdessa näytteessä suoralla elektronimikroskopialla (DEM), kolmessa näytteessä immunosorbenttielektronimikroskopialla, viidessä näytteessä hemadsorptio-eluutio-hemagglutinaatiomenetelmällä ja kuudessa näytteessä IGEM-menetelmällä. Yhdeksänkymmentäneljä ulostenäytettä tutkittiin DEM- ja IGEM-menetelmillä. IGEM-testissä BCV:tä sisältäviksi todetuista 26 näytteestä vain 14 oli positiivisia DEM-testissä. IGEM-tekniikka on yksinkertainen, tehokas ja muita tekniikoita vähemmän altis epäspesifisille reaktioille.

**Tulos**

Immunogold-elektronimikroskopiatekniikan arviointi naudan koronaviruksen havaitsemiseksi.

**Esimerkki 1.1349**

Taustaa: Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) aiheutti maailmanlaajuisen paniikin korkean sairastuvuuden ja kuolleisuuden vuoksi vuosina 2002 ja 2003. Pian tappavan taudin puhkeamisen jälkeen angiotensiinikonvertaasin 2 (ACE2) tunnistettiin SARS-CoV-piikkiproteiinin toimivaksi solureseptoriksi in vitro ja in vivo. ACE2 ei kuitenkaan yksinään riitä siihen, että isäntäsoluista tulisi alttiita SARS-CoV-infektiolle, ja muut isäntätekijät saattavat olla mukana SARS-CoV-piikkiproteiini-ACE2-kompleksissa. Tulokset: Isännän solunsisäinen filamenttinen sytoskelettiproteiini vimentiini tunnistettiin immunoprecipitaatiolla ja LC-MS/MS-analyysillä kemiallisen ristisidonnan jälkeen Vero E6 -soluissa, joita oli esi-inkuboitu SARS-CoV-piikkiproteiinilla. Lisäksi virtaussytometriatiedot osoittivat, että solupinnan vimentiinitaso nousi 16,5 prosenttia sen jälkeen, kun SARS-CoV:n läpäiseviä Vero E6 -soluja oli käsitelty SARS-CoV:n viruksen kaltaisilla hiukkasilla (VLP). SARS-CoV-piikkiproteiinin ja isännän pinnan vimentiinin välinen suora vuorovaikutus vahvistettiin lisäksi far-Western-blottauksella. Lisäksi vasta-aineen neutralointitesti ja shRNA-kopiointikokeet osoittivat vimentiinin tärkeän roolin SARS-CoV VLP:iden ja viruksen piikkiproteiinin sitoutumisessa soluihin ja ottamisessa. Päätelmät: Vimentiinin ja SARS-CoV-piikkiproteiinin välillä havaittiin suora vuorovaikutus viruksen sisäänpääsyn aikana. Vimentiini on potentiaalinen viruslääkkeiden torjuntakohde SARS-CoV-infektioherkkyyden ehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

**Tulos**

Pintavimentiini on kriittinen SARS-CoV:n soluun pääsyn kannalta.

**Esimerkki 1.1350**

Hiukkasmainen ilmansaaste on vakava ongelma Pekingissä. Hiukkasten, joiden aerodynaaminen halkaisija on alle 10 μm (PM 10 ), vuotuinen pitoisuus, joka vaihteli 141-166 μg m - 3 vuosina 2000-2004, voi olla erittäin haitallinen ihmisten terveydelle. Tässä asiakirjassa esiteltiin PM 10 -saasteiden kuolleisuus- ja sairastavuusvaikutukset tilastotietojen ja epidemiologisen altistumis-vastefunktion perusteella. Terveydelle aiheutuvien taloudellisten kustannusten arvioitiin viiden vuoden aikana olevan 1670-3655 miljoonaa Yhdysvaltain dollaria vuodessa, mikä vastaa noin 6,55 prosenttia Pekingin bruttokansantuotteesta vuosittain. Kokonaiskustannukset jaettiin kahteen osaan, jotka johtuivat paikallisista päästöistä ja kaukokulkeutuneesta saastumisesta. Paikallisten päästöjen osuus oli suurin kokonaiskustannuksista, ja sen osuus oli keskimäärin 3,60 prosenttia BKT:stä. Kulkeutuvan saasteen osuutta ei kuitenkaan voida jättää huomiotta, ja muiden alueiden suhteellinen osuus kokonaiskustannuksista voi olla noin 45 prosenttia. Kansanterveyden suojelemiseksi olisi ehdotettava energiapolitiikkaa ja tehokkaita toimenpiteitä hiukkasten ja erityisesti PM 2,5 -hiukkasten vähentämiseksi Pekingissä. Pekingin hallituksen on myös tehtävä yhteistyötä muiden paikallishallintojen kanssa hiukkasmaisen ilmansaasteiden korkean taustatason vähentämiseksi.

**Tulos**

Pekingin kaupunkialueiden hiukkasmaisen ilman epäpuhtauksien terveysperusteinen arviointi vuosina 2000-2004.

**Esimerkki 1.1351**

Vakavan akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (SARS) aiheuttaman koronaviruksen (SARS-CoV) IgG-, IgM- ja IgA-tasot seerumissa määritettiin sarjaan immunofluoresenssivasta-ainemäärityksillä 30:ltä SARS-potilaalta. IgG:n serokonversio (keskimäärin 10 päivää) tapahtui samanaikaisesti tai 1 päivää aikaisemmin kuin IgM:n ja IgA:n serokonversio (molempien keskimäärin 11 päivää). IgG voitiin havaita jo 4 päivää sairauden puhkeamisen jälkeen. Aikaisin aika, jolloin nämä kolme vasta-ainetta saavuttivat huipputasot, oli samanlainen (keskimäärin 15 päivää). Korkea IgG-taso (1:800) saattoi säilyä yli 3 kuukautta. Neutralointivasta-aineiden kinetiikka, joka saatiin viidellä SARS-potilaalla SARS-CoV TW1 -kannan 100 kudosviljelmien infektiivisellä annoksella (TCID 50 ), oli lähes samansuuntainen kuin IgG:n vasta-aineiden kinetiikka. IgG-, IgM- ja IgA-vasteiden kinetiikassa ei ollut merkittäviä eroja niiden potilaiden välillä, joilla oli tai ei ollut perussairauksia, steroidi- tai suonensisäistä immunoglobuliinihoitoa tai mekaanista ventilaatiota.

**Tulos**

IgM-, IgA-, IgG- ja neutralisaatiovasta-aineiden kronologinen kehitys SARS-koronaviruksen aiheuttaman infektion jälkeen.

**Esimerkki 1.1352**

Maailman terveysjärjestö asetti syyskuussa 2014 etusijalle kliinisen arvioinnin toipumisplasman (CP) käytöstä Ebola-virustautien (EVD) hoidossa nykyisessä taudinpurkauksessa, joka vaikuttaa pääasiassa Guineassa, Sierra Leonessa ja Liberiassa. Kussakin näistä maista aloitettiin satunnaistamattomat vertailevat kliiniset tutkimukset. Guinean Conakryssa toteutettuun Ebola-Tx-tutkimukseen osallistui 102 potilasta 7. heinäkuuta 2015 mennessä; vakavia haittavaikutuksia ei havaittu. Sierra Leonessa tehtyyn Ebola-CP-tutkimukseen ja Liberiassa tehtyyn EVD001-tutkimukseen on osallistunut vain vähän potilaita. Vaikka tehoa koskevia tietoja ei ole vielä saatavilla, nykyinen kenttäkokemus tukee CP:n turvallisuutta, hyväksyttävyyttä ja toteutettavuutta EVD-hoitona. Tarvitaan pidempiaikaista seurantaa sekä tietoja muista kuin koeympäristöistä ja näyttöä toimenpiteen laajennettavuudesta. Taudinpurkauksen yhteydessä saatu CP on helpoimmin saatavilla oleva EVD-vasta-aineiden lähde. Kunnes tehokkaita viruslääkkeitä tai monoklonaalisia vasta-aineita saadaan, CP:tä on syytä arvioida edelleen.

**Tulos**

Ebola Convalescent Plasman käyttö Ebola-virustautien hoitoon resurssirajoitteisissa ympäristöissä: Näkemys kentältä

**Esimerkki 1.1353**

Yhden lauseen tiivistelmä: Kiinassa ilmenneen uudenlaisen koronavirustyypin (2019-nCoV) aiheuttama maailmanlaajuinen hätätilanne korostaa koronavirusten suurta zoonoosipotentiaalia ja kansainvälisen yhteistyön tarvetta viruksen leviämisen estämiseksi. Ihmiseen tarttuva uudentyyppinen koronavirus (2019-nCoV) ilmaantui Kiinan Wuhanissa joulukuun 2019 lopussa. Epidemian tunnistamisen jälkeen infektio levisi nopeasti, ja siihen liittyi yhden kuukauden aikana yli 31 000 vahvistettua tapausta ja 638 kuolemantapausta. Molekyylianalyysit viittaavat siihen, että 2019-nCoV on voinut olla peräisin lepakoista välittäjäisäntien välityksellä, mikä korostaa koronavirusten suurta zoonoottista potentiaalia.

**Tulos**

Koronavirukset: uusien kehittyvien zoonoosien paradigma.

**Esimerkki 1.1354**

Taustaa: APP:t eivät ole ainoastaan systeemisiä tulehduksen välittäjiä, vaan ne ilmentyvät myös eri kudoksissa paikallisena reaktiona tulehdusärsykkeisiin. Tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan haptoglobiinin (Hp), lipopolysakkaridia sitovan proteiinin (LBP), C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja laktoferriinin (Lf) esiintymistä ja muutoksia APP:ien luminaalisissa keuhkopitoisuuksissa vasikoilla, joilla oli Chlamydia (C.) psittaci -bakteerin kokeellisesti aiheuttama akuutti hengitystiesairaus. Tulokset: Taudinaiheuttajan inokulaatio bronkiaalisesti johti johdonmukaiseen hengitystiesairauteen. Tartunnan saaneiden vasikoiden (n = 13) laskimoverestä arvioitiin plasman proteiinien ja seerumin LBP-pitoisuudet i) ennen altistusta ja ii) kahdeksan kertaa 14 päivän kuluessa inokulaatiosta (dpi). Kliinisen sairauden lisääntyminen korreloi merkittävästi veren LBP- ja albumiinipitoisuuksien lisääntymisen ja vähenemisen kanssa, jotka molemmat vahvistavat systeemisen akuutin faasin vasteen. Keuhkoputkien huuhtelunestettä (BALF) otettiin kaikista 13 vasikasta, jotka olivat saaneet C. psittaci -tartunnan kokeellisesti 4, 9 ja 14 dpi:n aikana, sekä kuudesta terveestä vasikasta, jotka eivät olleet saaneet tartuntaa. Naudan seerumin albumiinin (BSA), Hp:n, LBP:n, CRP:n ja Lf:n pitoisuudet BALF:ssä määritettiin ELISA-menetelmällä. Tartunnan saaneilla eläimillä LBP:n ja Hp:n absoluuttiset pitoisuudet BALF:ssä korreloivat merkittävästi hengitystiepisteiden kanssa. BALF:n osamäärä [LBP]/[BSA] oli suurimmillaan akuutisti infektoituneissa eläimissä (4 dpi), laski ajasta riippuvaisesti toipumisvaiheessa (9-14 dpi) ja oli merkittävästi korkeampi verrattuna terveisiin kontrolleihin. Hp:n ja Lf:n pitoisuudet BALF:ssä sekä [Hp]/[BSA]- ja [Lf]/[BSA]-kertoimet pienenivät tutkimuksen aikana tartunnan saaneilla eläimillä, mutta eivät koskaan olleet suurempia kuin terveillä kontrolleilla. CRP-pitoisuuksissa ja [CRP]/[BSA]-kertoimessa ei ollut merkittäviä eroja tartunnan saaneiden ja terveiden eläinten välillä tai tartunnan aikana. Päätelmät: Yhteenvetona voidaan todeta, että LBP:n absoluuttiset pitoisuudet veressä ja BALF:ssä sekä BALF:n [LBP]/[BSA]-kvotientti vastasivat täydellisesti hengitystiesairauden kliinistä kulkua infektion jälkeen. LBP:n lisäksi Hp:n ja Lf:n soveltuvuutta nautojen hengitystieinfektioiden paikallisiksi biomarkkereiksi ja niiden roolia paikallisessa vasteessa taudinaiheuttajille on syytä tutkia tarkemmin, kun taas CRP:llä ei näytä olevan merkitystä nautojen keuhkojen paikallisissa puolustusmekanismeissa.

**Tulos**

Akuutin faasin proteiinit vasikoiden hengitystieinfektion paikallisina biomarkkereina

**Esimerkki 1.1355**

Unfolded protein response (UPR) säätää solun proteiinien laskostuskapasiteettia endoplasmisessa retikulumissa (ER) tarpeen mukaan. IRE1 on eukaryoottisolujen konservoitunein UPR-anturi. On kuitenkin edelleen kiistanalaista, käyttävätkö nisäkkäiden ja hiivan IRE1 yhteistä mekanismia ER-stressin tunnistamiseen. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että hiivan tavoin ihmisen IRE1a:n ER-lumenaalinen domeeni (hIRE1a LD) sitoo peptidejä tyypillisellä aminohappovääristymällä. Peptidit ja taittumattomat proteiinit sitoutuvat hIRE1a LD:n MHC:n kaltaiseen uraan ja aiheuttavat allosterisia muutoksia, jotka johtavat sen oligomerisaatioon. Oligomerisaation rajapinnassa olevan hydrofobisen laastarin mutaatio irrotti peptidien sitoutumisen hIRE1a LD:hen sen oligomerisaatiosta, mutta säilytti kuitenkin peptidien aiheuttaman allosteerisen kytkennän domeenin sisällä. Tärkeää on, että hIRE1a LD:n oligomerisaation heikentäminen poisti IRE1:n aktiivisuuden elävissä soluissa. Tuloksemme antavat näyttöä IRE1:n aktivoitumisen yhdistävästä mekanismista, joka nojaa unfolded protein binding -indusoituun oligomerisaatioon.

**Tulos**

Nisäkkäiden IRE1:n aktivoituminen tapahtuu epämuodostuneen proteiinin aiheuttaman konformaatiokytkimen avulla.

**Esimerkki 1.1356**

, aiheuttavat iäkkäillä vakavamman taudin, mutta ikään liittyvää alttiutta sääteleviä molekyylimekanismeja on tutkittu edelleen huonosti. Korkea ikä oli merkittävästi yhteydessä SARSiin liittyvien kuolemantapausten lisääntymiseen, mikä johtui pääasiassa varhais- ja myöhäisvaiheen akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ja keuhkofibroosin puhkeamisesta. Iäkkäiden mutta ei nuorten hiirten infektio rekombinanttiviruksilla, jotka sisälsivät varhaisista ihmis- tai palmusivetti-isolaateista peräisin olevia piikkiglykoproteiineja, johti kuolemaan, johon liittyi ARDS:ään liittyviä patologisia muutoksia. Iäkkäillä hiirillä havaittiin suurempi määrä eri tavoin ilmentyviä geenejä kuin nuorilla hiirillä, joiden vasteet olivat merkittävästi viivästyneet. Erot tappavien ja ei-tappavien virusfenotyyppien välillä iäkkäillä hiirillä voivat johtua pikemminkin eroista isännän vasteen kinetiikassa kuin viruksen kinetiikasta. SARS-CoV-infektio indusoi useita interferoni-, sytokiini- ja keuhkojen haavanparannusgeenejä sekä useita ARDS:n puhkeamiseen liittyviä geenejä. Kuolleilla hiirillä oli myös ainutlaatuisia transkriptioprofiileja immuunivasteen, apoptoosin, solusyklin hallinnan ja stressin osalta. ARDS:ään liittyvät sytokiinit olivat merkittävästi säänneltyjä eläimissä, joilla esiintyi keuhkojen patologiaa ja kuolemaan johtavaa tautia, kun taas samoilla eläimillä ACE2-reseptorin alaregulaatio oli havaittavissa. Nämä tiedot viittaavat siihen, että suhteettoman voimakkaan isännän synnynnäisen immuunivasteen laajuus ja kinetiikka vaikuttivat vakavaan hengitystiestressiin ja kuolemaan. Vaikka ARDS:n patofysiologiaa sääteleviä molekyylimekanismeja ei vielä tunneta ikääntyneillä eläimillä, nämä tutkimukset paljastavat strategian, jonka avulla voidaan selvittää geneettiset reitit, joiden avulla SARS-CoV-infektio aiheuttaa muutoksia isännän vasteessa ja johtaa kuolemaan.

**Tulos**

Akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään liittyvien sytokiinien varhainen esiinnousu edistää kuolemaan johtavaa tautia vakavan akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän koronavirusinfektion vanhuushiirimallissa ᰔ

**Esimerkki 1.1357**

Syövän ja tarttuvien tautien yleistymisen jatkuessa uusien ja kehittyneempien hoitomuotojen kehittäminen on edelleen lääketieteellisen tutkimuksen ensisijainen tavoite. Kehittymässä oleva alusta näiden sairauksien hoidossa on peptidikokoonpanon avulla muodostettujen materiaalien käyttö, jossa bulkkimateriaali itsessään toimii terapeuttisena aineena. Korkeamman järjestyksen peptidirakenteet, joilla on määritelty kemia, pystyvät kohdentumaan, tunnistamaan ja sisäistämään soluja. Viimeaikaisia suunnittelupyrkimyksiä on tehty peptidien kokoamisella muodostettujen materiaalien nanokokoluokan määrittelyn hyödyntämiseksi syöpä- ja mikrobisolujen kohdentamiseksi ja rokotteina toimimiseksi. Tässä katsauksessa keskitytään koottuihin peptidimateriaaleihin, jotka osallistuvat aktiivisesti syövän ja tarttuvien tautien kannalta tärkeisiin biologisiin prosesseihin ja saavat aikaan odotetun toiminnallisen tuloksen.

**Tulos**

Peptidikokoonpanosta saatavat materiaalit: kohti syövän ja tarttuvien tautien hoitoa

**Esimerkki 1.1358**

Spongiformiselle rappeutumiselle on ominaista hermokudoksen tyhjeneminen, johon liittyy hermosolujen kuolema ja glioosi. Vaikka spongiforminen rappeutuminen on prionisairauksien tunnusmerkki, tätä patologiaa esiintyy myös Alzheimerin tautia, Lewyn kappaleen diffuusia tautia, HIV-infektiota ja Canavanin spongiformista leukodystrofiaa sairastavien potilaiden aivoissa. Se, että näissä erilaisissa sairauksissa esiintyy samoja tuloksia, viittaa siihen, että keskushermoston spongiformisen muutoksen ja neurodegeneraation taustalla on oltava yhteisiä solumekanismeja. Aivokudosten immunohistokemiallinen analyysi paljastaa lisääntynyttä ubikitiini-immunoreaktiivisuutta spongiformisen muutoksen alueilla ja niiden ympärillä, mikä viittaa ubikitiini-proteasomijärjestelmän toimintahäiriön osallisuuteen spongiformisen neurodegeneraation patogeneesissä. Yhteyttä poikkeavan ubikitinaation ja spongiformisen neurodegeneraation välillä on vahvistettu havaitsemalla, että E3-ubikitiini-proteiiniligaasi mahogunin ring finger-1:n (Mgrn1) nollamutaatio aiheuttaa eläimillä autosomaalisesti resessiivisesti periytyvän spongiformisen neurodegeneraation muodon. Viimeaikaiset tutkimukset ovat alkaneet viitata siihen, että epänormaali ubikitinaatio voi muuttaa solunsisäistä signalointia ja solun toimintoja proteasomista riippuvaisten ja proteasomista riippumattomien mekanismien kautta, mikä johtaa spongiformiseen rappeutumiseen ja hermosolujen kuolemaan. Spongiformiseen neurodegeneraatioon liittyvien patogeenisten polkujen tarkempi selvittäminen helpottanee uusien rationaalisten hoitomuotojen kehittämistä prionisairauksien, HIV-infektion ja muiden spongiformisten rappeutumissairauksien hoitoon. transmissible spongiform encephalopathy (TSE); retroviral infection; mahogunin ring finger-1 (Mgrn1); oxidative stress; autophagy; endocytic trafficking NIH Public Access

**Tulos**

Ubikitiini-proteasomijärjestelmä spongiformisissa rappeutumissairauksissa

**Esimerkki 1.1359**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) vastaisten serologisten testien optimaalisten raja-arvojen määrittämiseksi arvioimme ELISA IgG:n, ELISA IgA:n, IFA IgM:n ja IFA IgG:n suorituskykyä käyttäen 138 seeruminäytettä 49:ltä MERS-CoV-tartunnan saaneelta potilaalta ja 219:ltä rRT-PCR-negatiiviselta MERS-CoV:lle altistuneelta terveydenhuoltohenkilökunnalta ja potilaalta otettuja seeruminäytteitä. Suorituskykyanalyysi tehtiin kahta eri tarkoitusta varten: (1) neutralointiaktiivisuuden ennustaminen MERS-CoV-infektoituneilla potilailla ja (2) MERS-CoV-infektioiden epidemiologinen seuranta MERS-CoV:lle altistuneiden henkilöiden keskuudessa. Arvioidaksemme suorituskykyä seerumin keräysajan mukaan käytimme neutralointiaktiivisuuden ja infektiodiagnoosin arvioinnissa "päivää sairauden alkamisen jälkeen (dpoi)" ja "päivää altistumisen jälkeen (dpex)". Serologisten testien suorituskyky parani näytteenottoajan viivästyessä, ja se maksimoitui serokonversiojakson jälkeen. Neutralointiaktiivisuuden ennustamisessa ELISA IgG -testien suorituskyky oli optimaalinen, kun käytettiin 21 dpoi:n jälkeen kerättyjä seerumeita OD-suhteen 0,4 raja-arvoilla (herkkyys 100 % ja spesifisyys 100 %), ja ELISA IgA -testien suorituskyky oli optimaalinen, kun käytettiin 14 dpoi:n jälkeen kerättyjä seerumeita OD-suhteen 0,2 raja-arvoilla (herkkyys 85,2 % ja spesifisyys 100 %). MERS-CoV-infektion diagnosoinnissa ELISA IgG:n suorituskyky oli optimaalinen käyttämällä 28 dpexin jälkeen kerättyjä seerumeita OD-suhteen 0,2 raja-arvolla (herkkyys 97,3 % ja spesifisyys 92,9 %). Nämä uudet raja-arvot ovat huomattavasti alhaisempia kuin aiemmin ehdotetut arvot (ELISA IgG OD-suhde 1,1, herkkyys 34,8 % ja spesifisyys 100 % tässä aineistossa), ja suorituskykytiedot auttavat serologisten testien käytännön käyttöä MERS:n hoidossa.

**Tulos**

Ehdotetut uudet MERS-CoV-vasta-aineiden ELISA-titterien taitekohdat: serologisten testien suorituskyvyn analyysi.

**Esimerkki 1.1360**

Typpioksidisyntaasin (NOS) aktiivisuutta katkarapujen Fenneropenaeus chinensis (Osbeck) ja Marsupenaeus japonicus (Bate) hemosyyteissä tutkittiin valkoisen laikun oireyhtymäviruksen (WSSV) aiheuttaman infektion jälkeen sen ominaisuuksien määrittämiseksi vastauksena virusinfektioon. Ensin määritettiin NOS-aktiivisuus katkarapujen hemosyyteissä NBT:n pelkistymisen ja solujen konformaatiomuutosten avulla. Lisäksi katkarapujen NOS-aktiivisuuden vaihtelua WSSV:n lihaksensisäisen tartunnan jälkeen arvioitiin analysoimalla L-sitrulliini- ja kokonaisnitriitti/nitraattipitoisuuksia (molemmat NO-johdannaisia). Tulokset osoittivat, että NOS-aktiivisuus F. chinensis -lajin hemosyyteissä lisääntyi hieman 0-12 tunnin kuluttua haasteesta, mikä näkyi L-sitrulliinin (11,15 § 0,10 - 12,08 § 0,64 M) ja kokonaisnitriitti/nitraattipitoisuuksien (10,45 § 0,65 - 12,67 § 0,52 M) vaihteluissa. Sen jälkeen se laski jyrkästi kokeen loppuun asti (84 tuntia haasteen jälkeen), jolloin L-sitrulliinin pitoisuus oli 84 tunnin kohdalla 1,58 § 0,24 M ja nitriitin/nitraatin kokonaispitoisuus 2,69 § 0,70 M. Tämän jälkeen L-sitrulliinin pitoisuus laski jyrkästi kokeen loppuun asti (84 tuntia haasteen jälkeen). LPS-stimuloitu NOS-aktiivisuus pysyi vakiona kokeen aikana. M. japonicus -lajin NOS-aktiivisuus kasvoi kuitenkin Wrst 72 h:n aikana haasteen jälkeen, L-sitrulliinin ja kokonaisnitriitin/nitraatin pitoisuudet kasvoivat 7,82 § 0,77:stä 0 h:n kohdalla 10,79 § 0,50 M:iin 72 h:n kohdalla ja 8,98 § 0,43:sta 0 h:n kohdalla 11,20 § 0,37 M:iin 72 h:n kohdalla. Sen jälkeen se laski kokeen loppuun asti (216 h haasteen jälkeen), ja L-sitrulliinin ja kokonaisnitriitin/nitraatin pitoisuudet olivat 216 h:n kohdalla 5,66 § 0,27 ja 4,68 § 0,16 M. Vielä tärkeämpää on, että M. japonicus -lajissa havaittiin LPS:n stimuloiman NOS-aktiivisuuden ilmeinen lisääntyminen 48 tunnin kuluttua haasteesta, mikä oli noin neljä kertaa suurempi kuin terveiden katkarapujen kontrolliryhmässä. Kahden katkarapulajin välisen NOS-aktiivisuuden eron mukaisesti myös katkarapujen kumulatiivinen kuolleisuus oli erilainen. Kaikki kuolevuuskokeessa mukana olleet F. chinensis -lajin katkaravut kuolivat 66 tunnissa eli paljon nopeammin kuin M. japonicus -lajin katkaravut, joiden kumulatiivinen kuolevuus oli 100 prosenttia 240 tunnin kuluttua. Tässä raportoitujen tietojen perusteella voidaan olettaa, että NOS-aktiivisuus F. chinensis- ja M. japonicus -lajin katkarapujen hemosyyteissä reagoi WSSV-infektioon eri tavoin, mikä saattaa olla yksi syy F. chinensis- ja M. japonicus -lajien erilaiseen alttiuteen WSSV-infektiolle.

**Tulos**

Tutkimukset typpioksidisyntaasin aktiivisuudesta katkarapujen Fenneropenaeus chinensis ja Marsupenaeus japonicus hemosyyteissä valkoisen pisteen oireyhtymävirusinfektion jälkeen.

**Esimerkki 1.1361**

Keuhkojen biologiaa koskevassa perus- ja translaatiotutkimuksessa on löydetty useita erikoistuneita tai fakultatiivisia esisolutyyppejä, jotka ovat vastuussa solujen vaihtumisesta, uusiutumisesta ja korjaamisesta. Keuhkojen esisolupopulaatioiden (LPC) eristäminen on kuvattu useilla eri menetelmillä, ja joitakin niistä on sovellettu menestyksekkäästi terveeseen ihmisen keuhkokudokseen. Tavoitteenamme oli ymmärtää, miten erilaiset soluviljelyolosuhteet voivat vaikuttaa in vitro LPC-solujen fenotyyppiin ihanteellisen niche-tyyppisen mikroympäristön luomiseksi. Tutkittiin erilaisten alustojen (esim. fibronektiini, gelatiini, laminiini) vaikutusta ja kolmiulotteisen/kaksiulotteisen (3D/2D) viljelyvaihtoehdon vaikutusta normaalista aikuisen ihmisen keuhkobiopsianäytteestä keuhkosferoideina (LS) eristettyjen LPC-solujen biologiaan. Sovelsimme sferoidiviljelyjärjestelmää valikoivana/induktiivisena vaiheena progenitorisoluviljelyssä, kuten monissa biologisissa järjestelmissä on kuvattu. Tiedot osoittivat, että LS:n sisällä on niche-tyyppinen proepiteelinen mikroympäristö, joka on erittäin herkkä 3D-viljelyjärjestelmälle ja vaikuttaa merkittävästi aikuisten LPC-solujen fenotyyppiin enemmän kuin viljelyalusta. LS:t suosivat epiteelin fenotyyppejä ja LPC:n ylläpitoa ja sisältävät soluja, jotka reagoivat herkemmin erityisiin sitoutumisstimulaatioihin kuin 2D-monikerrosviljelmät, ja erittävät samalla omaleimaisia parakriinisiä tekijöitä. Olemme osoittaneet ensimmäistä kertaa tietojemme mukaan, miten 3D-LS-kasvatus voi vaikuttaa LPC-epiteelin fenotyyppiin ja tuottaa voimakkaita parakriinisiä signaaleja, joilla on ominainen sekretominen profiili verrattuna 2D-monikerrosolosuhteisiin. Nämä havainnot viittaavat uusiin lähestymistapoihin ex vivo LPC:iden ylläpitämiseksi perus- ja translaatiotutkimuksissa. STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE 2016;5:1-11 MERKITYS Keuhkon niche-tyyppinen mikroympäristö luotiin ex vivo keuhkosfäärin sisälle. Pneumosfäärillä on omaleimainen sekretominen profiili verrattuna kaksiulotteiseen viljelyyn. Kolmiulotteisen viljelyn vaihto vaikuttaa merkittävästi keuhkojen progenitorien fenotyyppiin. Keuhkojen esiasteet pneumosfäärissä olivat sitoutuneempia epiteelilinjoihin.

**Tulos**

Ihmisen keuhkosferoidit in vitro - keuhkojen esisolujen in vitro -pesäkkeinä, joilla on erityiset parakriiniset ja plastisuusominaisuudet.

**Esimerkki 1.1362**

Glycyrrhizinillä (GL) tiedetään olevan erilaisia immunomoduloivia vaikutuksia, ja sitä on pitkään käytetty kliinisesti antiallergisena ja hepatiittia ehkäisevänä aineena. Vaikka GL:n tehoa keuhkojen tulehdussairauksia vastaan on odotettu, GL:n vaikutus keuhkoihin on ymmärretty huonosti. Keuhkojen fibroblastien tiedetään tuottavan voimakkaasti tulehdusta aiheuttavia kemokiineja, IL-8:a ja eotaksiini 1:tä, jotka houkuttelevat neutrofiilejä ja eosinofiilejä voimakkaasti tulehduksen aikana. Sen vuoksi tutkimme GL:n vaikutuksia näiden kemokiinien tuotantoon käyttämällä ihmisen sikiön keuhkojen fibroblastisolulinjaa HFL-1, jota stimuloitiin TNFa:lla ja IL-4:llä. Lisäksi tarkastelimme GL:n rakenne-aktiivisuussuhteita, jotta voisimme tutkia lisää hyödyllisiä yhdisteitä. 18a,h-GL esti IL-8:a annosriippuvaisesti ja esti eotaksiini 1:tä hieman. 18a,h-Glycyrrhetic acid (GA) ei estänyt IL-8:aa, mutta esti eotaksiini 1:tä. 18a,h-glycyrrhetic acid monoglukuronidin (MGA) vaikutus muistutti 18a,h-GL:n vaikutusta, mutta oli heikompi. Sekä 3h-[(2-O-h-d-glukopyranuronosyyli-h-d-glukopyranuronosyyli)oksi]-18h-11-deokso-oleaani-12-en-30-oehappo (11deokso-GL) että 3h-[(2-O-h-d-glukopyranuronosyyli-h-d-glukopyranuronosyyli)oksi]-oleaani-11,13(18)-dien-30-oehappo (hetero-GL) osoittivat inhiboivaa aktiivisuutta, johon liittyi merkittävää sytotoksisuutta. 3h-[(2-O-h-d-glucopyranuronosyyli-h-d-glukopyranuronosyyli)oksi]-18h-oleaani-9,12-dien-30-oehappo (homo-GL) ei ollut sytotoksinen, mutta sen aktiivisuus oli lievä kuten 18a,h-GL:n. 3h-[(2-O-h-d-glukopyranuronosyyli-h-d-glukopyranuronosyyli)oksi]-oleaani-11,13(18)-dien-30-oli (hetero-30-OH-GL) ja 3h-[(2-O-h-d-glukopyranuronosyyli-h-d-glukopyranuronosyyli)oksi]-18h-oleaani-9,12-dien-30-oli (homo-30-OH-GL) osoitti voimakkaita inhiboivia 1567-5769/$ - katso etusivu D itorisia vaikutuksia pitoisuuksilla, jotka olivat pienempiä kuin 18a,h-GL:llä, eikä niillä ollut merkittävää sytotoksisuutta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että GL:ään liittyvät yhdisteet vähentävät tehokkaasti kemokiinituotantoa ja että GL-muunnetut yhdisteet, mukaan lukien hetero-30-OH-GL ja homo-30-OH-GL, vaikuttavat kaikkein hyödyllisimmiltä, kun otetaan huomioon niiden inhiboiva kyky, jolla on vähemmän sytotoksisuutta. D

**Tulos**

Glysyrritsiini ja siihen liittyvät yhdisteet vähentävät IL-8:n ja eotaksiini 1:n tulehduskemokiinien tuotantoa ihmisen keuhkofibroblastisolulinjassa.

**Esimerkki 1.1363**

Steroidien aiheuttama osteonekroosi (SAON) saattaa aiheuttaa luun romahduksen ja johtaa myöhemmin nivelen tekonivelleikkaukseen. Ydindekompressiota (CD) pidetään tehokkaana hoitona varhaisvaiheen SAON:n hoidossa, mutta ennuste on epätyydyttävä, koska luun korjautuminen on epätäydellistä. Lisäkilpirauhashormoni[1-34] (PTH ) on osoittanut positiivista tehoa luun muodostumisen edistämisessä. Siksi arvioimme PTH:n vaikutuksia CD:n vaikutusten parantamiseen varhaisvaiheen SAONissa. Distaalinen reisiluun CD suoritettiin kaksi viikkoa osteonekroosin indusoimisen tai injektion antamisen jälkeen, ja kymmenelle ON-indusoidusta kanista annettiin kuuden viikon PTH [1-34]-hoito ja muille, mukaan lukien ON-indusoidut ja ei-indusoidut kanit, annettiin injektioainetta. Magneettikuvaus vahvisti, että ajoittainen PTH:n anto paransi SAON:ia CD-hoidon jälkeen. Mikro-CT osoitti lisääntynyttä luunmuodostusta tunnelissa. Luun korjaantuminen tehostui, kun tyhjien osteosyyttipesäkkeiden ja nekroosipesäkkeiden pinta-ala pieneni, mikä johti tunnelin huippukuormituksen ja jäykkyyden lisääntymiseen. Lisäksi PTH suurensi luuytimen verisuonten keskihalkaisijaa ja lisäsi verisuonten määrää tunneleissa sekä lisäsi BMP-2:n, RUNX2:n, IGF-1:n, bFGF:n ja VEGF:n ilmentymistä sekä seerumin OCN- ja VEGF-tasoja. Näin ollen PTH[1-34] tehostaa CD:n tehoa osteogeneesiin ja neovaskularisaatioon, mikä edistää luun ja verisuonten korjausta SAON-mallissa. OPEN ACCESS -sitaatti: (2017) PTH[1-34] parantaa ydindekompression vaikutuksia varhaisvaiheen steroidien aiheuttaman osteonekroosin mallissa tehostamalla luun korjausta ja revaskularisaatiota. PLoS ONE 12(5): e0178781. https://doi.org/10.

**Tulos**

PTH[1-34] parantaa ydindekompression vaikutuksia varhaisvaiheen steroidien aiheuttamassa osteonekroosimallissa tehostamalla luun korjausta ja revaskularisaatiota.

**Esimerkki 1.1364**

Meneillään oleva uusi koronavirus-pandemia on levinnyt nopeasti vuoden 2020 alussa ja aiheuttanut kymmeniä tuhansia kuolemantapauksia, yli miljoona tapausta ja laajoja sosioekonomisia häiriöitä. Koska rokotetta ei ole saatavilla ja monet kansalliset terveydenhuoltojärjestelmät ovat saavuttaneet tai ylittäneet kapasiteettinsa, tarvitaan kiireellisesti toimenpiteitä tartunnan rajoittamiseksi. Vaikka ollaan laajalti yhtä mieltä siitä, että matkustusrajoitukset ja muiden kuin välttämättömien yritysten ja koulujen sulkeminen ovat hyödyllisiä paikallisen ja alueellisen leviämisen rajoittamiseksi, suositukset kasvosuojusten käytöstä väestölle eivät ole yhtä johdonmukaisia kansainvälisesti. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin kasvonsuojainten merkitystä COVID-19-viruksen leviämisen hillitsemisessä väestössä ja arvioitiin epidemian leviämismallien avulla tartuntojen ja kuolemantapausten kokonaisvähenemistä eri skenaarioissa. Tarkastelimme erityisesti kasvonaamioiden optimaalista käyttöä, kun resurssit ovat rajalliset, ja tutkimme erilaisia kysynnän ja tarjonnan dynamiikkoja. Havaitsimme, että kasvonaamarit voivat vähentää tartuntoja ja kuolemantapauksia, vaikka niiden suojavaikutus olisikin rajallinen, ja ne voivat viivästyttää epidemian huippuajankohtaa. Havaitsimme johdonmukaisesti, että naamioiden satunnainen jakelu väestössä oli suboptimaalinen strategia, kun resurssit olivat rajalliset. Iäkkäiden henkilöiden peittämisen priorisointi oli hyödyllisempää, kun taas käytettävissä olevien resurssien jakaminen diagnosoitujen tartuntatapausten hoitoon auttoi lieventämään tilannetta useissa eri skenaarioissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että kasvonaamioiden käyttö, erityisesti sellaisen taudinaiheuttajan osalta, jonka oireeton kulkeutuminen on suhteellisen yleistä, voi tehokkaasti lieventää jonkin verran taudin leviämistä, kun taas resurssien ollessa rajalliset voidaan optimoida lieventämistoimet tasapainottamalla tarjontaa haavoittuvien terveiden henkilöiden ja oireilevien henkilöiden välillä. SARS-CoV-2:n nopea maailmanlaajuinen leviäminen ja siitä seurannut koronaviruspandemia on johtanut kiireellisiin toimiin tartunnan rajoittamiseksi ja lieventämiseksi, mikä on aiheuttanut merkittäviä ja laajalle levinneitä sosioekonomisia häiriöitä. Huhtikuun 3. päivään 2020 mennessä maailmanlaajuisesti on raportoitu yli miljoona tapausta ja yli 60 000 kuolemantapausta, ja leviäminen jatkuu suurimmassa osassa maailmaa [1]. Vaikka infektio on usein oireeton tai siihen liittyy vain lieviä oireita monilla ihmisillä [2, 3], se voi aiheuttaa vakavia ja hengenvaarallisia sairauksia heikentyneen immuunijärjestelmän omaaville ja vanhuksille, ja kuolemantapausten osuus on yli 10 prosenttia jälkimmäisessä ryhmässä [3] [4] [5] . Viruksen nopea leviäminen on herättänyt huolta siitä, että terveydenhuoltojärjestelmillä ei ole riittäviä resursseja eivätkä ne kykene kantamaan COVID-19-tautia sairastavien potilaiden hoidosta aiheutuvaa taakkaa, mikä johtaa sairastuvuuden ja kuolleisuuden merkittävään lisääntymiseen. On olemassa kiireellinen tarve . CC-BY-NC 4.0 Kansainvälinen lisenssi Se on saatavissa tekijän/rahoittajan luvalla, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. on (jota ei ole vertaisarvioitu) Tämän esipainoksen tekijänoikeuden haltija .

**Tulos**

Kasvonaamarin käyttö väestössä ja resurssien optimaalinen kohdentaminen COVID-19-pandemian aikana.

**Esimerkki 1.1365**

Taustaa: Saudi-Arabian kuningaskunnassa on ollut vuodesta 2012 lähtien pitkäaikainen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronaviruksen taudinpurkaus. Terveydenhuollon työntekijät muodostavat merkittävän tartuntariskiryhmän. Tavoitteet: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Saudi-Arabian kuningaskunnan terveydenhuoltohenkilöstön tietämystä, asenteita, infektioiden torjuntakäytäntöjä ja koulutustarpeita MERS-koronaviruksen ja muiden uusien tartuntatautien suhteen. Menetelmät: 1500:aa Saudi-Arabian terveysministeriön terveydenhuoltohenkilöstöön kuuluvaa työntekijää pyydettiin täyttämään kyselylomake, joka oli kehitetty tutkimuksen tavoitteiden kattamiseksi 9. syyskuuta 2015 ja 8. marraskuuta 2015 välisenä aikana. Vastausprosentti oli noin 81 %. Vastausten yhteenvetona käytettiin kuvailevia tilastoja. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 1216 terveydenhuollon työntekijää. Sairaanhoitajia oli 56,5 % ja lääkäreitä 22 %. Yleisimmät MERS-koronavirusta (MERS-CoV) koskevan tiedon lähteet olivat terveysministeriön (MOH) muistio (74,3 %). Vain (47,6 %) lääkäreistä, (30,4 %) sairaanhoitajista ja (29,9 %) muista terveydenhuollon työntekijöistä oli tietoinen siitä, että oireeton MERS-CoV oli kuvattu. Noin puolet vastaajista, joille oli tehty MERS-CoV-tutkimus, ilmoitti, että heidän työsuorituksensa heikkeni, kun heillä epäiltiin olevan MERS-CoV, ja lähes kaksi kolmasosaa ilmoitti, että heillä oli psykologisia ongelmia tänä aikana. Lähes kaksi kolmasosaa terveydenhuollon työntekijöistä (61,2 %) ilmoitti olevansa huolissaan siitä, että he voivat saada MERS-CoV:n potilailta. Päätelmät: Tietämys uusista tartuntataudeista oli heikko, ja lisä- ja koulutusohjelmia tarvitaan erityisesti henkilökohtaisten suojavarusteiden, eristyksen ja infektioiden torjuntatoimenpiteiden käytöstä. Itseraportoidut infektioiden torjuntakäytännöt eivät olleet optimaalisia, ja ne näyttävät olevan yliarvioituja.

**Tulos**

Saudi-Arabian kuningaskunnan terveydenhuoltohenkilöstön tiedot, asenteet ja käyttäytyminen MERS-koronaviruksen ja muiden uusien tartuntatautien suhteen.

**Esimerkki 1.1366**

Tutkimme hermosäikeiden demyelinaation kulkua ja sitä seuraavaa remyelinaatiota lämpövamman jälkeen rotan selkäytimen dorsaalisessa funiculuksessa. Neljä viikkoa lämpökäsittelyn jälkeen havaitsimme normaalisti remyelinoituneiden aksonien lisäksi muutamia poikkeavasti remyelinoituneita aksoneita, joilla oli sekä CNS- että PNS-tyyppisiä myeliinitupia: CNS-tyyppiset myeliinitupet sijaitsivat aina PNS-tyyppisten tuppien sisällä. Tämä havainto osoittaa, että joissakin olosuhteissa Schwannin solut voivat muodostaa myeliinituppeja oligodendrosyyttien muodostamien myeliinituppien ympärille.

**Tulos**

Ileurol tholog a Aksonien poikkeava remyelinaatio lämpövamman jälkeen rotan selkäytimen dorsaalisessa funiculuksessa (selkäydin).

**Esimerkki 1.1367**

Taustaa: HIV-1-infektiossa tapahtuvan disulfidisidosten uudelleenmuokkauksen merkitys on kuvattu hyvin, mutta prosessi on edelleen puutteellisesti tunnettu. Tällä hetkellä tiedot on saatu pääasiassa käyttäen vakiintuneita solulinjoja ja/tai CXCR4-trooppisia laboratorioon mukautettuja viruskantoja. Epäselvyyttä on myös siitä, mitkä disulfidi-isomeraasit/reduktaasit ovat tärkeässä asemassa HIV-1:n pääsyssä, sillä proteiinidisulfidi-isomeraasi (PDI) ja/tai tioredoksiini (Trx) ovat osoittautuneet kahdeksi entsyymiksi, joita on useimmiten pidetty osallisina tässä prosessissa. Olemme laajentaneet aiempia havaintojamme ja muiden tekemiä havaintoja keskittymällä CCR5:tä käyttäviin HIV-1-kantoihin ja niiden luonnollisiin kohteisiin - ensisijaisiin ihmisen makrofageihin ja CD4+ T-lymfosyytteihin. Havaitsimme, että epäspesifinen tioli/disulfidivaihdon estäjä 5,5'-ditiobis(2-nitrobentsoehappo) (DTNB) vähensi merkittävästi HIV-1:n pääsyä solulinjoihin ja infektiota solulinjoissa, ihmisen monosyyttiperäisissä makrofageissa (MDM) ja myös fytohemagglutiniinilla (PHA) stimuloiduissa perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC). Myöhemmät tutkimukset tehtiin käyttämällä spesifisiä anti-PDI- tai Trx-monoklonaalisia vasta-aineita (mAb) HIV-1-kuoren pseudotyyppisissä ja villityyppisissä (wt) virusinfektiojärjestelmissä. Vaikka ihmisluovuttajien välillä havaittiin odotettua vaihtelua, Trx:llä näytti olevan suurempi merkitys kuin PDI:llä MDM:n HIV-1-infektiossa. Sitä vastoin PDI, mutta ei Trx, osallistui pääasiassa HIV-1:n pääsyyn ja infektioon CD4 + /CCR5 + T-solulinjassa PM-1 ja PHA-stimuloitujen primaaristen ihmisen T-lymfosyyttien osalta. Mielenkiintoista on, että sekä PDI että Trx esiintyivät MDM:n, PM-1:n ja PHA-stimuloitujen CD4+ T-solujen pinnalla. Trx:ää havaittiin kuitenkin huomattavasti vähemmän tuoreissa CD4+-lymfosyyteissä kuin PHA-stimuloiduissa soluissa. Päätelmät: Tuloksemme osoittavat selvästi tioli/disulfidivaihdon roolin HIV-1:n pääsyssä primaarisiin T-lymfosyytteihin ja MDM:ään. Ne osoittavat myös solutyyppispesifisyyden tiettyjen disulfidi-isomeraasien/reduktaasien osallistumisen osalta tähän prosessiin ja saattavat selittää aiemmin julkaistujen tutkimusten väliset erot. Vielä tärkeämpää in vivo -näkökulmasta on, että PDI:n ensisijainen käyttö voi olla merkityksellistä HIV-1:n tunkeutumiselle ja virusvarastojen perustamiselle lepääviin CD4+-soluihin, kun taas HIV-1-infektion kroonisissa vaiheissa raportoidut kohonneet Trx-tasot voivat helpottaa viruksen tunkeutumista makrofageihin ja auttaa ylläpitämään korkeaa viremiaa T-lymfosyyttien taantumisen aikana.

**Tulos**

Solutyyppikohtaiset vaatimukset tiolin/disulfidin vaihdolle HIV-1:n pääsyn ja tartunnan aikana

**Esimerkki 1.1368**

Yksisäikeinen RNA (ssRNA) on yksinkertaisin geneettisen molekyylin muoto, ja se muodostaa genomin joissakin viruksissa ja oletettavasti myös alkukantaisissa elämänmuodoissa. Eräs ssRNA-genomiin liittyvä synnynnäinen ja ratkaisematon ongelma on kuitenkin epäaktiivisen kaksisäikeisen RNA:n (dsRNA) muodostuminen replikaation aikana. Tässä käsittelimme tätä ongelmaa keskittymällä sekundaarirakenteeseen. Suunnittelimme systemaattisesti rakenteeltaan erilaisia RNA:ita ja havainnoimme dsRNA:n muodostumista replikaation aikana käyttämällä RNA-replikaasia (Q␤-replikaasi). Tuloksista poimimme yksinkertaisen säännön, joka koskee ssRNA-genomin replikaatiota, jossa dsRNA:n muodostuminen on vähäisempää (pienempi GC-luku silmukoissa), ja suunnittelimme sitten keinotekoisen RNA:n, joka koodaa ␤-galaktosidaasigeenin domeenia tämän säännön perusteella. Saimme myös todisteita siitä, että tämä sääntö hallitsee kaikkien tällä hetkellä tunnettujen bakteerien ja useimpien sienivirusten luonnollisia genomeja. Tämä tutkimus paljasti yhden sellaisen ssRNA-genomin rakenteellisen suunnitteluperiaatteen, joka replikoituu jatkuvasti siten, että dsRNA:ta muodostuu vähemmän.

**Tulos**

Suunnitteluperiaate yksisäikeiselle RNA-genomille, joka replikoituu vähemmän kaksoissäikeitä muodostamalla.

**Esimerkki 1.1369**

Johdanto - HIV-1 käyttää ohjelmoitua -1 ribosomaalista kehyssiirtoa tuottaakseen entsyymiensä esiasteen Gag-Pol:n, kun infektoituneiden solujen ribosomit kääntävät sen täyspitkän mRNA:n. Tämä lukukehyksen muutos tapahtuu niin sanotussa liukusekvenssissä, jota seuraa erityinen sekundäärirakenne, frameshift-stimulaatiosignaali. Tämä signaali kontrolloi frameshiftin tehokkuutta. HIV-1:n entsyymien synteesi on kriittinen viruksen replikaation kannalta, ja siksi -1 ribosomaalinen frameshift voisi olla uusien viruslääkkeiden kohteena. Käsitellyt aihealueet - Tässä katsauksessa tarkastellaan erilaisia lähestymistapoja, joita on käytetty HIV-1:n -1 frameshiftin toimintaan vaikuttavien lääkkeiden valinnassa. Näihin kuuluvat sellaisten kemiallisten yhdisteiden valinta ja muokkaus, jotka sitoutuvat spesifisesti frameshift-stimuloivaan signaaliin, tähän signaaliin kohdistuvien antisense-oligonukleotidien käyttö ja sellaisten yhdisteiden valinta, jotka moduloivat HIV-1 frameshiftiä käyttämällä bikistronisia reporttereita, joissa toisen cistronin ilmentyminen riippuu HIV-1 frameshiftistä. Asiantuntijalausunto - Lupaavin lähestymistapa on sellaisten yhdisteiden valinta ja muokkaaminen, jotka kohdistuvat erityisesti HIV-1 frameshift-stimuloivaan signaaliin. Frameshift-stimulaatiosignaaliin sitoutuvien antisense-oligonukleotidien käyttö on edelleen kyseenalaista. Bikistronisten raportoijien käyttö valitsee ensisijaisesti yhdisteitä, jotka muokkaavat frameshift-signaalia kohdentumalla ribosomeihin, mikä ei ole yhtä lupaavaa.

**Tulos**

Kehysten siirtymisen kohdentaminen ihmisen immuunikatoviruksessa

**Esimerkki 1.1370**

Raskaudenkeskeytyksen syistä virukset ja muut kuin tartuntatekijät ovat tärkeimpiä. Sekä koirien että kissojen osalta tutkimukset ja kliiniset todisteet osoittavat, että tiineyden menetys liittyy yhä useammin infektiosairauksiin, kuten herpesvirukseen, sekä myrkkyjen tai kemikaalien esiintymiseen eläimen ruokavaliossa ja ympäristössä. Endokriiniset syyt on otettava huomioon, kun käsitellään tiineyden menetystä. Tässä katsauksessa käsitellään viimeisintä tietämystä koiran ja kissan tiineyden menetyksistä, jotka johtuvat viruksista ja muista kuin infektioista. #

**Tulos**

Koiran ja kissan tiineyden menetys virusperäisten ja ei-infektiivisten syiden vuoksi: Katsaus

**Esimerkki 1.1371**

Sydän- ja verisuonitautien määrän maantieteelliset vaihtelut on yhdistetty yksittäisiin ilman epäpuhtauksiin. Sydän- ja verisuonitautien ja ilman epäpuhtauksien monitahoiselle seokselle altistumisen välisen yhteyden tutkiminen edellyttää kokonaisvaltaista lähestymistapaa. Arvioimme useille ilman epäpuhtauksille altistumisen ja sepelvaltimotaudin esiintyvyyden välistä suhdetta yleisessä väestöotoksessa. Keräsimme Lillen MONICA-rekisteristä (2008-2011) tietoja 3268 tapauksesta (ikähaarukka: 35-74). Johdimme 20 indikaattorin perusteella yhdistetyn ympäristöpisteytyksen (SEnv) kumulatiiviselle altistumiselle ilmansaasteille. Poissonin regressiomalleja käytettiin analysoitaessa yhtäältä CHD-tapausten ja toisaalta SEnv:n ja kunkin yksittäisen indikaattorin välistä yhteyttä (tarkasteltu kolmiportaisina, jossa T3 on saastunein). Mallit mukautettiin iän, sukupuolen, aluetason sosiaalisen huono-osaisuuden ja asuinalueen aluerakenteen mukaan. KHK:n ilmaantuvuus oli alueellisesti heterogeeninen (p=0,006). SEnv:n ja CHD:n ilmaantuvuuden välillä oli merkittävä positiivinen yhteys (trendi p=0,0151). KHK:n suhteelliset riskit [95 %:n indeksi] olivat 1,08 [0,98-1,18] ja 1,16 [1,04-1,29] SEnv-altistuksen 2. ja 3. tertiilin osalta. Yksittäisten epäpuhtauksien analyysissä PM 10, NO 2, kadmium, kupari, nikkeli ja palladium olivat merkitsevästi yhteydessä CHD-tapauksiin. Useat ilmansaasteet liittyivät lisääntyneeseen CHD-riskiin. Yksittäiset epäpuhtaudet, jotka heijastavat tieliikenteen saastumista, olivat voimakkaimmin yhteydessä CHD:hen. Nykyiset tuloksemme ovat yhdenmukaisia kirjallisuustietojen kanssa, jotka koskevat tieliikenteen vaikutusta CHD-riskiin kaupunkialueilla.

**Tulos**

Altistuminen useille ilman epäpuhtauksille ja sepelvaltimotaudin esiintyvyys: Hienojakoinen maantieteellinen analyysi

**Esimerkki 1.1372**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen (SARS-CoV) alkuperästä ja kehityshistoriasta on edelleen epävarmuutta ja keskustelua. SARS-TOR2-genomin noin 13 kb:n pituisen jakson sisältävien koronaviruksen DNA-sekvenssien evoluutioanalyysien perusteella esitämme todisteita siitä, että SARS-CoV:llä on rekombinanttihistoriaa tyypin I ja III koronavirusten linjojen kanssa. Tunnistimme vähintään viisi rekombinanttialuetta, joiden pituus vaihtelee 83-863 bp:n välillä ja joihin kuuluvat polymeraasi, nsp9, nsp10 ja nsp14. Tuloksemme ovat sopusoinnussa sen hypoteesin kanssa, että viruksen isäntä hyppää ja samalla lintujen ja nisäkkäiden koronavirukset lajittelevat uudelleen, mikä on analoginen skenaario aiempien influenssatapausten kanssa.

**Tulos**

Nukleotidisekvenssien evoluutioanalyysin perusteella saadut todisteet SARS-CoV:n rekombinanttihistoriasta.

**Esimerkki 1.1373**

Taustaa: Tämä johtuu pääasiassa testitulosten puuttumisesta tai viivästymisestä. Tavoitteenamme oli saada malli, jolla voitaisiin ennustaa SARS-CoV-2-infektio Brasilian valvontajärjestelmään ilmoitetuilla epäillyillä potilailla. Menetelmät: Analysoimme kansalliselle valvontajärjestelmälle ilmoitettuja epäiltyjä potilaita, jotka vastasivat seuraavaa tapausmääritelmää: potilaat, joilla oli hengitystieoireita ja kuumetta ja jotka matkustivat alueille, joilla oli paikallinen tai yhteisöllinen tartunta, tai jotka olivat läheisessä yhteydessä epäiltyyn tai vahvistettuun tapaukseen. Rutiininomaisesti kerättyjen muuttujien perusteella saatiin moninkertainen malli käyttämällä logistista regressiota. Validointiin käytettiin vastaanottimen käyttöominaiskäyrän alaista aluetta (AUC) ja tarkkuusindikaattoreita. Tulokset: Kuvasimme 1468 COVID-19-tapausta (vahvistettu RT-PCR:llä) ja 4271 potilasta, joilla oli muita sairauksia. Tietojen osajoukon avulla, johon kuului 80 prosenttia potilaista Sao Paulosta (SP) ja Rio Janeirosta (RJ), saatiin funktio, jonka AUC-arvo oli 95,54 prosenttia (95 prosentin CI: 94,41-96,67 prosenttia) COVID-19-diagnoosille ja tarkkuus 90,1 prosenttia (herkkyys 87,62 prosenttia ja spesifisyys 92,02 prosenttia). Validointitietokannassa, johon kuului 20 prosenttia muista SP- ja RJ-potilaista, mallin AUC oli 95,01 % (92,51 % -97,5 %) ja tarkkuus 89,47 % (herkkyys 87,32 % ja spesifisyys 91,36 %). Päätelmät: Saimme mallin, joka soveltuu COVID-19:n kliiniseen diagnoosiin rutiininomaisesti kerättyjen seurantatietojen perusteella. Tämän työkalun sovelluksia ovat muun muassa varhainen tunnistaminen erityishoitoa ja eristämistä varten, laboratoriokokeiden järkevä käyttö ja epidemiologisten suuntausten mallintaminen.

**Tulos**

SARS-CoV-2-tartuntojen ennustamismalli, joka perustuu Brasilian kolmen ensimmäisen kuukauden seurantatietoihin.

**Esimerkki 1.1374**

Tässä tutkimuksessa keskityttiin kansanterveystieteen maisterikurssiin, joten siinä käytettiin käytännönläheistä lähestymistapaa kansanterveyskoulutuksen ja kansanterveystyön rajapinnan tutkimiseen. Yleisesti käytetty "kolmen käytännön osa-alueen" kehys voisi tarjota vankan ja selkeän yhteyden koulutustarjonnan ja kansanterveysalan käytännön välille. Malli tarjoaa työntekijöille, yliopistolle, opiskelijoille ja mahdollisille rahoittajille helposti ymmärrettävän kehyksen, jonka avulla voidaan ymmärtää, miten maisterikoulutuksen moduulit voivat tukea osaamisen kehittämistä käytännön kontekstissa.

**Tulos**

Kansanterveyden kolme osa-aluetta: Kansainvälisesti merkityksellinen perusta kansanterveyskoulutukselle?

**Esimerkki 1.1375**

SARS-CoV:n patogeneesi on edelleen suurelta osin tuntematon. Tutkiaksemme SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiinin toimintaa olemme suorittaneet hiivakaksoishybridiseulontakokeen sellaisten soluproteiinien tunnistamiseksi, jotka voivat olla vuorovaikutuksessa SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiinin kanssa. Pyruvattikinaasin (maksa) havaittiin tässä kokeessa olevan vuorovaikutuksessa SARS-CoV-nukleokapsidiproteiinin kanssa. Näiden kahden proteiinin sitoutumisdomeenit määritettiin myös hiiva-kaksoishybridijärjestelmän avulla. SARS-CoV-nukleokapsidin ja solujen pyruvataasikinaasi (maksa) -proteiinien välinen fyysinen vuorovaikutus vahvistettiin edelleen GST-pull-down-testillä, yhteisimmunoprecipitaatiomäärityksellä ja konfokaalimikroskopialla. SARS-CoV-nukleokapsidiproteiini tukahdutti solujen pyruvataasikinaasiaktiivisuuden hepatoomasoluissa joko transientisti transfektoiduissa tai stabiilisti transfektoiduissa soluissa. PK:n puutteen punasoluissa tiedetään johtavan ihmisen perinnölliseen ei-sferosyyttiseen hemolyyttiseen anemiaan. On perusteltua olettaa, että PKL:n aktiivisuuden estyminen vuorovaikutuksen vuoksi SARS-CoV:n N-proteiinin kanssa aiheuttaa todennäköisesti hepatosyyttien kuoleman, joka johtaa seerumin alaniiniaminotransferaasin kohoamiseen ja maksan toimintahäiriöihin, joita on havaittu useimmilla SARS-potilailla. Tuloksemme viittaavat siis siihen, että SARS-CoV voi vähentää pyruvataasikinaasiaktiivisuutta nukleokapsidiproteiininsa välityksellä, mikä puolestaan voi aiheuttaa sairauden.

**Tulos**

SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiini on vuorovaikutuksessa solun pyruviittikinaasiproteiinin kanssa ja estää sen aktiivisuutta.

**Esimerkki 1.1376**

Tämän bibliografian ovat koonneet immunologit tämän julkaisun lopussa luetelluista lehdistä. Se perustuu tietokantaamme 1. huhtikuuta 1991 ja 31. maaliskuuta 1992 välisenä aikana syötettyyn kirjallisuuteen (artikkelit lisätään tietokantaan yleensä noin kahden ja puolen kuukauden kuluttua julkaisusta). Lisäksi kirjallisuusluettelo sisältää kaikki arvostelijoiden kommentoimat artikkelit; nämä viitteet on saatu useista kirjallisuustietokannoista ja ne on julkaistu arvostelujakson alun ja painoon menon välisenä aikana. Kirjallisuusluettelo on ryhmitelty aiheisiin, jotka liittyvät tämän numeron katsauksiin. 9 Kirjoitukset, joita arvioijat pitivät erityisen kiinnostavina. 0 9 Kirjoitukset, joita arvioijat pitivät erityisen kiinnostavina. Valittua artikkelia, esim. [7], seuraava hakasulkeissa oleva numero viittaa sen numeroon vastaavan katsauksen kommentoiduissa viitteissä.

**Tulos**

Nykyisen maailmankirjallisuuden kirjallisuusluettelo

**Esimerkki 1.1377**

Koronavirusgenomien 5′:n siirtymättömän alueen (UTR) johtava RNA sisältää kaksi stem-loop-rakennetta, joita kutsutaan nimillä SL1 ja SL2. Tässä osoitamme, että SL1 on toiminnallisesti ja rakenteellisesti kaksiosainen. Vaikka SL1:n ylemmän alueen on oltava parillinen, havaitsemme voimakasta geneettistä valikoitumista sellaisia viruksia vastaan, jotka sisältävät SL1:n epävakauttavan ekstrakelisen nukleotidin A35:n deletioinnin, ja suosimme genomeja, jotka sisältävät monipuolisen paneelin epävakauttavia kakkoskohdan mutaatioita, koska A35:n lähelle on tuotu ei-kanoninen emäspari. Virukset, jotka sisältävät destabiloivia SL1-ΔA35-mutaatioita, sisältävät myös yhden kahdesta spesifisestä mutaatiosta 3′ UTR:ssä. Terminen denaturointi ja imino-protonien liuottimenvaihtokokeet osoittavat, että SL1:n alempi puolisko on epästabiili ja että toisen kohdan SL1-ΔA35-substituutioille on ominaista yksi tai useampi villin tyypin SL1:n piirre. Ehdotamme "dynaamisen SL1:n" mallia, jossa SL1:n pohjalla on optimoitu labiliteetti, jota tarvitaan 5′ UTR:n ja 3′ UTR:n välisen fyysisen vuorovaikutuksen välittämiseen, joka stimuloi subgenomista RNA-synteesiä. Vaikka nämä SL1:n yleiset rakenteelliset ominaisuudet eivät ole konservoituneet nukleotidisekvenssitasolla, ne näyttävät olevan konservoituneita muissa koronavirusgenomeissa.

**Tulos**

Stem-Loop 1:n rakenteellinen epävakaus ohjaa 5′ UTR-3′ UTR -vuorovaikutusta koronaviruksen replikaatiossa.

**Esimerkki 1.1378**

Tavoite: Tarkastelimme sairaalan rakenteellisten ominaisuuksien ja järjestelmätason potilasturvallisuuteen ja infektioiden torjuntaan liittyvien toimien välistä suhdetta, jotta voitaisiin suunnitella potilasturvallisuutta edistävää kannustinrakennetta. Menetelmät: Tässä tutkimuksessa kerättiin kyselylomakkeella institutionaalisia tietoja sairaalainfrastruktuurista ja potilasturvallisuustoimien määrästä kaikista Japanin 1039 opetussairaalasta. Potilasturvallisuuteen liittyvät toimet keskittyivät kokouksiin ja konferensseihin, sisäisiin tarkastuksiin, henkilökunnan koulutukseen, vaaratilanteiden raportointiin ja infektioiden seurantaan. Käytettiin yleistettyä lineaarista mallinnusta. Tulokset: Tutkimuksen kohteena olleista 1039 sairaalasta 418 (40,2 %) sairaalaa osallistui tutkimukseen. Toimien määrä lisääntyi merkittävästi, yli 30 prosenttia, niissä sairaaloissa, joissa oli päätoimista henkilökuntaa potilasturvallisuuden ja infektioiden valvonnan alalla (P < 0,001 ja P < 0,01). Korkeat voittomarginaalit ennustivat myös potilasturvallisuusohjelmien lisääntymistä (P < 0,01). Hallinnollisen johtajuuden koettu puute liittyi toimintojen määrän vähenemiseen (P < 0,05), ja turvallisuusohjelmien taloudellisen taakan todettiin olevan suhteettoman suuri pienissä sairaaloissa (P < 0,05). Päätelmät: Sairaaloissa, joilla oli enemmän resursseja, potilasturvallisuus- ja infektioiden torjuntatoimet olivat levinneet laajemmalle. Sairaaloiden potilasturvallisuusohjelmien edistämiseksi on välttämätöntä, että poliittiset päättäjät vaativat, että potilasturvallisuuteen osoitetaan kokopäiväistä henkilökuntaa. Sairaaloille tarvitaan myös taloudellista tukea, jotta turvallisuusohjelmat olisivat kestäviä.

**Tulos**

Potilasturvallisuuteen ja infektioiden torjuntaan liittyviin järjestelmätason toimiin liittyvät tekijät

**Esimerkki 1.1379**

Fylogeneettiset analyysit ovat antaneet vahvaa näyttöä siitä, että eläinten ja ihmisten SARS-koronavirusten (SARS-CoV) piikkiproteiinin (S) aminohappomuutokset kahden zoonoosisiirron (2002/03 ja 2003/04) aikana ja niiden välillä ovat positiivisen valinnan tulosta. Vaikka useat tutkimukset tukevat sitä, että jotkin aminohappomuutokset eläin- ja ihmisvirusten välillä ovat seurausta lajien välisestä sopeutumisesta, neutraloivien vasta-aineiden (nAbs) roolia SARS-CoV:n evoluution vauhdittajana erityisesti lajien sisäisen siirron aikana ei tunneta. SARS-CoV-tartunnan saaneen eläimen ja ihmisen toipilasseerumin yksityiskohtainen tutkiminen voi antaa todisteita nAb-paineesta, joka voi johtaa strategioihin, joilla voidaan tehokkaasti estää viruksen evoluutio laajentamalla nAbien aktiivisuutta. Tässä tutkimuksessa osoitamme keskittymällä hallitsevaan neutralisaatioepitooppiin, että luonnollisen infektion aikana esiintyy samanaikaisia ja kantojen välisiä nAb-vasteita SARS-CoV:n piikkiproteiinia vastaan. Tämän epitoopin in vitro-immuunipaine, jossa käytettiin 2002/03-kantaspesifistä nAb 80R:ää, toisti dominoivan pakenemismutaation, joka esiintyi kaikissa 2003/04-eläin- ja ihmisviruksissa. Tutkittiin strategioita, joilla estetään tämä nAb:n karkaamisreitti/luontaisesti tapahtuva evoluutio tuottamalla laajoja nAb:eja (BnAb:eja), joilla on aktiivisuutta 80R:n karkaamismutaatioita ja sekä vuosien 2002/03 että 2003/04 kantoja vastaan. Rakenteeseen perustuvat aminohappomuutokset ainoastaan kevyen ketjun CDR-alueen (complementarity determining region) aktivointi-indusoidussa sytidiinideaminaasin (AID) "hot spotissa", jotka on tuotu sekoittamalla luonnossa esiintyvää, ei-immuunista ihmisen VL-ketjurepertuaaria tai kohdennetulla mutageneesillä, onnistuivat tuottamaan näitä BnAbseja. Nämä tulokset osoittavat, että nAb-välitteinen immuunipaine on todennäköisesti positiivisen valinnan liikkeellepaneva voima SARS-CoV:n lajinsisäisen leviämisen aikana. Yksittäisen VL CDR:n somaattinen hypermutaatio (SHM) voi merkittävästi laajentaa kantaspesifisen nAb:n aktiivisuutta. Tässä tutkimuksessa tutkittuja strategioita, erityisesti rakennetiedon käyttöä yhdessä ketjujen sekoittamisen ja hot-spot CDR-mutageneesin kanssa, voidaan hyödyntää neutralointiaktiivisuuden laajentamiseen, viruksen vastaisten nAb-hoitojen parantamiseen ja viruksen evoluution suoraan manipulointiin. Viittaus: (2008) Broadening of Neutralization Activity to Directly Block a Dominant Antibody-Driven SARS-Coronavirus Evolution Pathway. PLoS Pathog 4(11): e1000197. Tämä on avoin artikkeli, jota jaetaan Creative Commons Public Domain -julistuksen ehtojen mukaisesti, joiden mukaan teos on julkisesti saatavilla ja sen jälkeen vapaasti kopioitavissa, levitettävissä, siirrettävissä, muokattavissa, rakennettavissa tai muutoin käytettävissä mihin tahansa lailliseen tarkoitukseen.

**Tulos**

Neutralisointiaktiivisuuden laajentaminen, jotta voidaan suoraan estää hallitseva vasta-aineen aiheuttama SARS-koronaviruksen evoluutiopolku.

**Esimerkki 1.1380**

Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä ilmenee rintakehän kuvantamistutkimuksissa hypoksiana ja molemminpuolisina keuhkoinfektioina, jos sydämen vajaatoiminta ei ole riittävä syy tähän kliiniseen tilaan. Hoito on suurelta osin tukevaa, ja siinä keskitytään suojaavaan mekaaniseen ventilaatioon ja nesteiden ylikuormituksen välttämiseen. Potilaita, joilla on vaikea hypoksemia, voidaan hoitaa käyttämällä varhaisessa vaiheessa lyhytaikaista neuromuskulaarista salpausta, makuuasennossa tapahtuvaa ventilaatiota tai kehonulkoista membraanihapetusta. Hengitettävän typpioksidin käyttö on harvoin aiheellista, ja sekä β 2 -agonisteja että myöhäisiä kortikosteroideja on vältettävä. M ortaliteetti on edelleen noin 30 %.

**Tulos**

Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

**Esimerkki 1.1381**

Influenssavirukset ovat maailmanlaajuisesti merkittävä kansanterveysongelma. Vaikka influenssaa on tutkittu laajasti, monia näkökohtia ei vielä täysin ymmärretä, kuten isäntien sisäisen ja isäntien välisen dynamiikan vaikutuksia ja niiden vaikutusta käyttäytymisen muutokseen. Tässä kehitämme matemaattisia malleja, joissa on useita tartuntavaiheita, ja arvioimme parametreja isännän sisäisten tietojen perusteella tutkiaksemme käyttäytymisen muutoksen vaikutusta influenssadynamiikkaan. Jaamme tartunnan saaneen väestön kolmeen ja neljään ryhmään tartunnan iän perusteella, mikä vastaa viruskuorman irtoamista. Otamme huomioon viruksen irtoamista koskevat isännän sisäiset tiedot arvioidaksemme eri infektiovaiheiden tartunnan pituutta ja voimakkuutta. Tuloksemme osoittavat, että käyttäytymismuutokset, jotka johtuvat ulkoisista tapahtumista (esim. tiedotusvälineiden uutisoinnista) ja taudin oireista, viivästyttävät ja alentavat tehokkaasti epidemian huippua. Osoitamme, että viruksen irtoamisen ja oireiden dynamiikka tartunnan aikana ovat keskeisiä piirteitä, kun tarkastellaan epidemian torjuntastrategioita. Tämä tutkimus parantaa ymmärrystämme influenssavirustartunnan leviämisestä väestössä ja antaa tietoa emergenttien käyttäytymismallien vaikutuksesta ja niiden yhteydestä isäntien sisäiseen ja isäntien väliseen dynamiikkaan.

**Tulos**

Sisäisen ja isäntien välisen dynamiikan yhdistäminen influenssainfektiovaiheisiin perustuviin epidemiologisiin malleihin ja käyttäytymisen muutokseen.

**Esimerkki 1.1382**

Endoplasmisessa retikulumissa (ER) sokeriketju tuodaan aluksi vasta syntetisoituihin proteiineihin triantennaarisena tetradekasakkaridina (Glc3Man9GlcNAc2). Kiinnittynyt oligosakkaridiketju typistetään vaiheittain spesifisten glukosidaasien ja mannosidaasien vaikutuksesta. Näissä prosesseissa ohimenevästi ilmentyvät N-glykaanit toimivat prosessoinnin välituotteina signaaleina glykoproteiinien kohtaloiden määrittämiseksi, eli taittumisen, kuljetuksen tai hajoamisen määrittämiseksi useiden solunsisäisten lektiinien vuorovaikutuksen kautta. Monoglukosyloidut glykoformit ovat tässä järjestelmässä glykoproteiinien epätäydellisesti laskostuneiden tilojen tunnusmerkkejä, kun taas ulompi mannoosin trimmaus johtaa ER-assosioituneeseen glykoproteiinien hajoamiseen. Tässä katsauksessa esitetään viime aikoina esiin noussut näyttö tämän glykoproteiinien laadunvalvontajärjestelmän molekulaarisesta ja rakenteellisesta perustasta, jota säädellään solunsisäisten lektiinien, glykosidaasien ja glykosyylitransferaasien dynaamisella vuorovaikutuksella. Hiilihydraatti- ja lektiinivuorovaikutuksista on saatu atomitasolla rakenteellisia tilannekuvia röntgenkiteiden avulla. Molekyylit 2015, 20 2476 on karakterisoitu kvantitatiivisesti kompleksittomien triantennaaristen, runsaasti mannoosia sisältävien oligosakkaridien konformaatiokokonaisuuksia käyttämällä molekyylidynamiikkasimulointia yhdessä ydinmagneettisen resonanssispektroskopian kanssa. Nämä toisiaan täydentävät näkemykset tarjoavat uutta tietoa glykoproteiinien tunnistamisesta laadunvalvonnassa yhdistettynä N-glykaanien prosessointiin.

**Tulos**

molekyylit Rakenteelliset oivallukset glykoproteiinien laadunvalvonnasta ja N-glykaanin prosessoinnista endoplasmisessa retikulumissa.

**Esimerkki 1.1383**

Seuraavan sukupolven sekvensoinnin tuottama suurempi määrä sekvenssidataa yksityisissä ja julkisissa tietokannoissa asettaa uusia haasteita, jotka johtuvat sekvenssien vertailussa käytettävään kohdistukseen perustuvaan menetelmään liittyvistä rajoituksista. näin ollen nopeammille sekvenssianalyysialgoritmeille on suuri tarve. Tässä tutkimuksessa kehitimme kohdistuksesta vapaan algoritmin nopeampaa sekvenssianalyysia varten. lähestymistapamme uutuus on sumean integraalin sisällyttäminen Markovin ketjun kanssa sekvenssianalyysin kohdistuksesta vapaaseen malliin. menetelmä arvioi Markovin ketjun parametrit ottamalla huomioon kaikkien mahdollisten nukleotidiparien esiintymistiheydet kustakin DNA-sekvenssistä. näitä estimoituja Markovin ketjun parametreja käytettiin laskettaessa samankaltaisuutta kaikkien DNA-sekvenssien pareittaisten yhdistelmien välillä sumean integraalin algoritmin perusteella. tätä matriisia käytetään syötteenä pHYLIp-paketin naapuri-ohjelmalle fylogeneettisen puun rakentamiseksi. menetelmäämme testattiin kahdeksalla vertailutietoaineistolla ja talon sisäisesti tuotetuilla aineistoilla (18 s rDNA-sekvenssiä 11 arbuskulaariselta mykorritsasientä (AMF) ja 16 s rDNA-sekvenssiä 40:stä kasvien sisätiloista peräisin olevasta bakteeri-isolaatista). Tulokset osoittavat, että sumea integraalialgoritmi on tehokas ja toteuttamiskelpoinen linjauksista vapaa menetelmä sekvenssianalyysiin genomitasolla. Fylogeneettisten puiden analyysi ja taksonien vertaileva tutkimus ovat olennainen osa nykyaikaista molekyylibiologiaa. Fylogeneettinen rekonstruktio ja vertaileva sekvenssianalyysi ovat perinteisesti riippuvaisia useista tai pareittaisista sekvenssikohdistuksista. Suurten tietokokonaisuuksien analysoinnissa kohdistuksiin perustuvalla lähestymistavalla on kuitenkin useita rajoituksia. Korkeampien eukaryoottien koko genomin kohdistaminen voi ylittää laskennalliset resurssit. Lisäksi esimerkiksi genomien uudelleenjärjestelyjen ja duplikaatioiden kombinatoriikka tekee kokonaisten genomien kohdistamisen mahdottomaksi. Sen vuoksi tutkittavien genomien homologiset segmentit, jotka voidaan yhdenmukaistaa, on tunnistettava alkuvaiheessa. Seuraavan sukupolven sekvensointitekniikoilla tuotettuja suuria määriä sekvenssidataa on viime aikoina tullut saataville yksityisiin ja julkisiin tietokantoihin, mikä on luonut uusia haasteita, jotka johtuvat kohdistamiseen perustuviin lähestymistapoihin liittyvistä rajoituksista. Tämä sekvenssitiedon paljous lisää laskennallisen biologian genomivertailujen laskenta- ja aikavaatimuksia. Tämän vuoksi tarvitaan kipeästi nopeampia sekvenssianalyysialgoritmeja. Tätä varten on ehdotettu erilaisia menetelmiä, joilla voidaan poistaa kohdistukseen perustuvien lähestymistapojen rajoitukset 1-3 ja joita kutsutaan kohdistuksesta vapaiksi menetelmiksi. Kohdistuksesta vapaita menetelmiä käytetään paitsi fylogeneettisissä tutkimuksissa 4,5 , myös metagenomiikan 6-11 , säätelyelementtien 12-14 analysoinnissa, proteiinien luokittelussa 15,16 , sekvenssien kokoamisessa 17 , isoformien kvantifioinnissa transkriptomitiedoista 18 ja biomarkkereiden tunnistamisessa diagnostisissa testeissä 19 . Kohdistuksesta vapaat menetelmät voidaan jakaa kahteen laajaan kategoriaan: k-mer- tai sanafrekvenssiin perustuvat menetelmät ja vastaavuuden pituuteen perustuvat menetelmät 20 . K-mer- tai sanafrekvenssiin perustuvat menetelmät ovat varsin suosittuja ja niitä on tutkittu laajasti. K-meriin perustuvat menetelmät kehitettiin DNA-sekvenssien vertailuun, ja niissä lasketaan niiden osajonojen frekvenssit, joissa esiintyy k kirjainta vastaavissa sekvensseissä 21 . Viime aikoina on ehdotettu ja toteutettu monia k-meriin perustuvia menetelmiä sekvenssianalyysissä ja fylogeniassa, kuten feature frequency profile (FFP) 22 , return time distribution (RTD) 23 , frequency chaos game representation (FCGR) 24 , improved complete composition vector method (ICCV) 25 , composition vector (CV) 26 ja complete composition vector (CCV) 27 . Sekvenssivertailussa ICCV-menetelmä on tehokkaampi ja kestävämpi kuin CV- ja CCV-menetelmät. Toinen linjauksesta vapaan menetelmän luokka perustuu vastaavuuspituuteen, jossa käytetään kahden sekvenssin osajonojen samankaltaisuutta 28-31 . Esimerkkejä vastaavuuspituusmenetelmistä ovat: k-mismatch average common substring 32 , average common substring 28 , K r -menetelmä 28 jne. Näitä menetelmiä käytetään yleisesti merkkijonojen käsittelyssä tietotekniikassa. Tässä tutkimuksessa ehdotamme sumean integraalin 33 käyttämistä DNA-sekvenssien analysointiin Markovin ketjun 34 perusteella, joka voidaan luokitella k-mer- tai sanataajuusmenetelmäksi. Sumea integraalinen samankaltaisuusmenetelmä 35,36 antaa kahden DNA-sekvenssin välille samankaltaisuuspistemäärän, joka perustuu Markovin ketjun estimoituihin parametreihin. DNA-sekvenssi koostuu neljästä merkistä (A, T, G ja C). Ottaen tilaavaruudeksi S = {A, T, G, C} käytimme DNA-sekvenssien kuvaamiseen k:nnen askeleen siirtymätodennäköisyysmatriisia, sumeaa mittaa 37 ja sumeaa integraalia. Käytimme sumeaa integraalista samankaltaisuutta saadaksemme etäisyysmatriisin, jota käytettiin PHYLIP-paketin naapuri-ohjelmassa 38 fylogeneettisen puun rakentamiseen. Samanlaista sumean integraalin kaltaista samankaltaisuutta käytettiin 36 . Kuitenkin 36:n menetelmä piirrevektorin poimimiseksi DNA-sekvensseistä on erilainen kuin meidän menetelmämme. Sekä meidän menetelmässämme että 36:ssa uutettuja piirteitä käytetään sumean integraalisen samankaltaisuusanalyysin syötteenä. Ehdotettua menetelmää testataan 11 arbuskulaarisen mykorritsasienen isolaattien 18S rDNA-sekvensseillä ja 40 bakteeri-isolaatin 16S rDNA-sekvensseillä, ja sitä testataan myös seuraavilla vertailutietoaineistoilla: 41 nisäkkäiden mitokondriogenomia, 59 ebolaviruksen täydellistä genomia, 30 koronaviruksen täydellistä genomia, 30 bakteerin täydellistä genomia, 48 hepatiitti E -viruksen (HEV) täydellistä genomia, 24 nisäkkäiden eturauhasjaksoa, 58 genomitietoaineistoa eri lajeista ja 29 Escherichia/Shigellan täydellistä genomia. Menetelmää testattiin myös suurella nisäkkäiden tietokokonaisuudella. Lisäksi käytimme menetelmämme suorituskyvyn mittaamiseen ROC-käyrää (receiver operating characteristic) 39-41 vertaillaksemme muita Alfree-tietokannasta 2 löytyviä kohdistusvapaita menetelmiä. Yhdenmukaisuus voidaan nähdä myös tilastollisesta analyysistä, kuten ROC-käyristä lasketuista AUC-arvoista (area under the ROC), jotka on esitetty lisäaineistossa.

**Tulos**

Alignment-vapaa menetelmä DNA-sekvenssien klusterointiin käyttäen sumeaa integraalista samankaltaisuutta (Fuzzy integral similarity)

**Esimerkki 1.1384**

Lassa-virus (LASV) aiheuttaa ihmisissä Lassa-verenvuotokuumetta ja on merkittävä uhka kansanterveydelle Länsi-Afrikassa. Lassa-kuumeen nykyiset hoitokeinot ovat rajalliset, joten uusien vastatoimien kehittäminen on kiireellinen painopistealue. Tässä tutkimuksessa tunnistimme 102 seulotun yhdisteen joukosta losmapimodin, p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin (MAPK) estäjän, LASV-infektion estäjäksi. Losmapimodilla oli estävä vaikutus LASV:tä vastaan sen jälkeen, kun p38 MAPK:ta oli säädetty alaspäin, eikä sillä mielenkiintoisesti ollut vaikutusta muihin arenaviruksiin, jotka voivat aiheuttaa virusperäistä verenvuotokuumetta. Mekanistiset tutkimukset osoittivat, että losmapimodi esti LASV:n tunkeutumisen vaikuttamalla LASV:n glykoproteiinin vakaan signaalipeptidin (SSP) ja GP2-alayksikön rajapintaan ja estämällä siten pH-riippuvaisen virusfuusion. Aryyliheteroaryylibis-karboksiamidijohdannaisena losmapimodi edustaa uutta kemiallista rakennelmaa, jolla on LASV:n vastainen aktiivisuus, ja se tarjoaa uuden johtorakenteen LASV-fuusion estäjien tulevaa kehittämistä varten.

**Tulos**

Lassa-viruksen pääsyn estävän kliinisen yhdisteen losmapimodin tunnistaminen

**Esimerkki 1.1385**

Tartunnanaiheuttajan peruslisääntymisluku on keskimääräinen tartuntojen määrä, jonka yksi tapaus voi aiheuttaa tartuntajakson aikana naiivissa, tartunnattomassa populaatiossa. On hyvin tiedossa, että tämän luvun estimointi voi vaihdella useiden metodologisten seikkojen vuoksi, mukaan lukien erilaiset oletukset ja parametrien valinta, käytetyt mallit, käytetyt tietokokonaisuudet ja estimointijakso. Uuden koronavirustartunnan (2019-nCoV) leviämisen myötä lisääntymisluvun on todettu vaihtelevan, mikä heijastaa koronavirusepidemian leviämisen dynamiikkaa sekä tapausten ilmoittamisnopeutta. Koska ajan myötä muuttuvissa torjuntastrategioissa on ollut huomattavia vaihteluita ja koska havaitsemistekniikoita on kehitetty nopeasti, minkä ansiosta aika tartunnan/oireiden alkamisesta diagnoosiin on lyhentynyt, mikä on johtanut uusien koronavirustapausten nopeampaan vahvistamiseen, aiempia arvioitamme 2019-nCoV:n leviämisriskistä on tarkistettava. Käyttämällä ajasta riippuvia kontakti- ja diagnoosinopeuksia sovitimme aiemmin ehdottamamme dynaamisen siirtymämallin uudelleen 29. tammikuuta 2020 asti käytettävissä oleviin tietoihin ja arvioimme uudelleen tehokkaan päivittäisen lisääntymissuhteen, joka kvantifioi paremmin interventioiden kehitystä. Arvioimme, milloin tehokas päivittäinen lisääntymissuhde on laskenut alle 1:n ja milloin epidemiat saavuttavat huippunsa. Päivitetyt tuloksemme viittaavat siihen, että paras toimenpide on jatkuva ja tiukka itserajoitus. Epidemiat jatkavat kasvuaan ja voivat saavuttaa huippunsa pian, ja huippuajankohta riippuu suuresti käytännössä toteutetuista kansanterveystoimista.

**Tulos**

Päivitetty arvio uuden koronaviruksen (2019-nCov)-NC-ND-lisenssin leviämisriskistä (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.1386**

Taustaa: CPV-2c:stä (canine parvovirus type 2c) vapaana pidetty Taiwan on perustunut viimeisimpään raporttiin koirien parvovirus tyypin 2 (CPV-2) valvonnasta. Tammikuusta 2015 lähtien Taiwanissa on kuitenkin tehty ensimmäinen raportti CPV-2c:n esiintymisestä pennussa. CPV-2c-variantista Taiwanissa on tällä hetkellä vain vähän tietoa. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme aiemmin tunnistamattoman CPV-2c-variantin ja tutkimme CPV-2-varianttien jakautumista Taiwanissa. Menetelmät: Tammikuun 2014 ja huhtikuun 2016 välisenä aikana kerättiin uloste- tai peräsuolen pyyhkäisynäytteet 99 koirasta, joilla epäiltiin CPV-2-infektiota Taiwanissa. Kahdeksankymmentäkahdeksan tunnistettiin reaaliaikaisen PCR:n ja sekvenssianalyysin avulla joko CPV-2a-, -2b- tai -2c-varianttipositiivisiksi. Tulokset: 88 isolaatin sekvenssianalyysi vahvisti CPV-2c:n olevan hallitseva variantti (54,6 %), jonka jälkeen tulivat CPV-2b (26,1 %) ja . Fylogeneettinen analyysi osoitti, että viimeaikaiset CPV-2c-variantit ovat samankaltaisia kuin kiinalainen CPV-2c-kanta, mutta niitä voidaan pitää uusina aasialaisina CPV-2c-isolaatteina. Päätelmät: Tämä tutkimus antaa todisteita uuden CPV-2c-variantin olemassaolosta Taiwanissa.

**Tulos**

Uuden koirien parvoviruksen tyypin 2c tunnistaminen Taiwanissa.

**Esimerkki 1.1387**

Newcastlen taudin (ND) aiheuttajat sisältävän lintujen paramyxoviruksen serotyypin 1 (PMV1) kehityshistoriaa luonnehtii useiden kantojen synty sen jälkeen, kun tämän perheen virukset tunnistettiin ensimmäisen kerran 1920-luvulla. Huolimatta ND:n merkityksestä siipikarjateollisuudelle tiedetään vain vähän PMV1-kantojen syntytapahtumista ja sitä seuranneesta uusien kantojen leviämisestä ja evoluutiosta. Genotyyppi VI-PMV1 tunnistettiin ensimmäisen kerran 1980-luvulla, ja se on nimetty kyyhkysen paramyxovirus-1:ksi (PPMV1), koska se on epätavallisen spesifinen isäntä Columbiformes-lajin lajeille (Collins ym., 1996); se on tuona aikana aiheuttanut sekä kanojen että kyyhkysen panssaroitumista. Tässä tutkimuksessa käytimme evoluutioanalyysejä luonnehtimaan tämän nykyaikaisen PMV1-linjan syntyä. Osoitamme, että GVI-PMV1 syntyi lajienvälisen siirtymisen kautta Galliformes-heimosta (eli kanoista) Columbiformes-heimoon ja vakiintui nopeasti kyyhkypopulaatioihin. Tutkimuksemme paljastivat läheisen yhteyden viruksen ilmaantumisajankohdan ja tämän viruksen panzootti-tapahtumien välillä. Virus ilmestyi ensin Kaakkois-Euroopassa ja levisi nopeasti koko Euroopan mantereelle, josta tuli viruksen maailmanlaajuisen leviämisen keskus. Uusien viruksen geenisekvenssien avulla osoitamme, että Pohjois-Amerikassa nykyisin kiertävät GVI-PMV1-virukset ovat peräisin useista Euroopasta tulleista invaasiotapahtumista, joista yksi liittyy eksoottiseen eurooppalaiseen Columbiformes-lajiin, ja että olemassa olevat linjat ovat monipuolistuneet paikallisesti. Tämä tutkimus laajentaa käsitystämme onnistuneesta virusten ilmaantumisesta, joka on seurausta hiljattain ilmaantuneiden lintuvirusten lajien välisestä siirtymisestä ja leviämismalleista, mikä voi parantaa tietoisuutta tämän ja muiden tärkeiden lintupatogeenien seurannasta ja tautien torjunnasta.

**Tulos**

Lintujen paramyxoviruksen genotyypin VI serotyypin 1 onnistunut vakiintuminen ja maailmanlaajuinen leviäminen lajienvälisen siirtymisen jälkeen.

**Esimerkki 1.1388**

Taustaa: Influenssan kaltaisten sairauksien (ILI) arvioidaan aiheuttavan vuosittain miljoonia kuolemantapauksia. Tästä tautitaakasta huolimatta ILI:n etiologiset syyt on kuvattu huonosti monilla maantieteellisillä alueilla. Menetelmät: Tutkimus aloitettiin huhtikuussa 2010, ja siihen otettiin mukaan henkilöt, jotka täyttivät ILI:n kriteerit, viidessä Mexico Cityn sairaalassa. Arvioinnit suoritettiin ilmoittautumisen yhteydessä ja 28. päivänä, jolloin kerättiin kliiniset tiedot ja nenänielusta otettu näyte (tai lapsilta nenänielusta otettu aspiraatti). Näytteet testattiin multipleksi-PCR:llä 15 viruspatogeenin varalta ja reaaliaikaisella PCR:llä influenssan varalta. Tulokset: Ensimmäisen vuoden aikana tutkimukseen osallistui 1065 henkilöä, joista 55 prosenttia oli sairaalahoidossa; 24 prosenttia kaikista tutkittavista oli lapsia. Yksi tai useampi taudinaiheuttaja havaittiin PCR:llä 64 prosentissa tutkittavista, yleisimmin rinovirus (25 % kaikista isolaateista) ja influenssa (24 % isolaateista). Kuusi prosenttia tutkittavista kuoli, ja heistä 54 prosentilla ei tunnistettu taudinaiheuttajaa. Rhinovirus oli yleisin taudinaiheuttaja kuolleiden joukossa, vaikka se ei ollutkaan suurin kuolemantapausten määrä. Päätelmät: Influenssan lisäksi useat muut hengitystievirukset aiheuttavat merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta aikuisten ja lasten keskuudessa Mexico Cityssä. Näiden taudinaiheuttajien havaitseminen voisi olla hyödyllistä antibioottihoidon mukauttamisessa vakavissa tapauksissa. ß

**Tulos**

Influenssan ja muiden influenssan kaltaisten sairauksien kliiniset ominaisuudet ja tulokset Mexico Cityssä.

**Esimerkki 1.1389**

Bakteeri- ja virusinfektioita esiintyy varhain ja toistuvasti koko elämän ajan, ja ne aiheuttavat siten huomattavan tautitaakan. Sen lisäksi, että infektiot aiheuttavat kliinisiä oireita, niillä on myös ehdotettu olevan mahdollinen rooli astmaoireyhtymän kehittymisessä myöhemmin elämässä. On kuitenkin edelleen epäselvää, paljastavatko bakteeri- ja virusinfektiot astmariskissä olevilla lapsilla isäntätekijöitä vai aiheuttavatko ne suoraan astmaa. Molemmat näkökohdat voisivat olla perusteltuja, mutta taustalla olevat mekanismit ovat monimutkaisia ja huonosti tunnettuja. Viime aikoina on korostettu bakteerimikrobiston merkitystä. Tietoja on kuitenkin vielä niukasti, ja lopullisia johtopäätöksiä varten tarvitaan tulevia tutkimuksia. Tässä katsauksessa käsitellään nykytietämystä viruksista ja bakteereista, jotka infektoivat ja kolonisoivat hengitysteitä ja limakalvopintoja, mukaan lukien niiden vaikutusajankohta, infektioon liittyvät isäntätekijät ja niiden vaikutus lapsuusiän astmaan. Lapsuusiän astma voi olla seurausta isännän muuttuneen alttiuden ja infektiotekijöiden yhdistelmästä.

**Tulos**

Synnytystä edeltävät ja lapsuuden infektiot: vaikutukset lapsuusiän astman kehittymiseen ja hoitoon.

**Esimerkki 1.1390**

Viruksen kuoriglykoproteiinit ovat oligomeerisia, ja niiden kvaternäärirakenne on kriittinen niiden kalvofuusioaktiivisuuden kannalta. Tyypillisesti luokan I fuusioproteiinien transmembraaniglykoproteiinit sisältävät oligomerisaatiodomeenit ja pintaglykoproteiinit (SU) ovat monomeerisiä. Aiemmin on kuitenkin osoitettu [J. Biol. Chem. 277 (2002) 19727], että hiiren hepatiittikoronaviruksen (MHV) SU muodostaa dimeerejä, dimerisaatiodomeeni on päällekkäin reseptoria sitovan domeenin (RBD) kanssa, ja että tämä dimeeritila on tärkeä sitoutumiselle reseptorimolekyyleihin, jotka aloittavat soluihin pääsyn. Olemme aiemmin ilmentäneet SARS-CoV SU:n erilaisia liukoisia fragmentteja ja tunnistaneet vakaasti taittuneita fragmentteja (jäännökset 272-537), jotka sisältävät RBD:n [Biochem. Biophys. Res. Commun. 312 (2003) 1159]. Tässä luonnehdimme näitä ja muita fragmentteja tarkemmin ja pyrimme tunnistamaan mahdolliset dimerisaatiodomeenit ja niiden roolin kalvofuusiossa. Osoitamme, että SU ja lyhyempi 260 aminohapon N-terminaalinen fragmentti (jäännökset 17-276), joka taittuu itsenäisesti, muodostavat dimeerejä. Toisin kuin aiemmin luonnehdittu MHV:n SU-dimerisaatio, tämä fragmentti on ylävirtaan ja erillään RBD:stä. Sen poistaminen poisti S-välitteisen solukalvofuusion, mutta säilytti SU-reseptorin sitomistoiminnon, mikä viittaa mahdollisuuteen, että sillä on rooli viruksen sisäänpääsymekanismin reseptorin sitomisen jälkeisissä vaiheissa. Mielenkiintoista on, että koko liukoinen S:n ektodomeeni (Se), joka sisältää dimerisaatiodomeenin mutta ei transmembraanidomeenia eikä sytoplasman häntää, muodostaa trimeerejä, mikä viittaa trimerisaatiodomeenin olemassaoloon TM-alayksikössä sen prefuusio-tilassa, joka voi johtaa korkeamman asteen multimeeristen rakenteiden muodostumiselle epäsuotuisaan konformaatioon. Nämä tulokset osoittavat SU-dimeerien ja Se-trimeerien olemassaolon ja viittaavat mahdollisuuteen, että niiden roolista sisäänpääsyssä on tuntematon mekanismi. Ne myös karakterisoivat edelleen S-välitteistä kalvofuusiota, ja niillä voi olla merkitystä viruksen sisäänpääsymekanismien ymmärtämisessä sekä terapeuttisten aineiden ja rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

SARS-CoV S-glykoproteiinin oligomerisaatio: N-terminaalin dimerisaatio ja ektodomeenin trimerisaatio.

**Esimerkki 1.1391**

Taustaa: Uudet tartuntataudit ovat merkittävä riski kansanterveydelle. Jotta näitä tauteja voitaisiin hoitaa tehokkaasti, tarvitaan menetelmiä taudinaiheuttajien nopeaan havaitsemiseen. Kehitimme äskettäin uusia menetelmiä virusten RNA-sekvenssien nopeaan määrittämiseen, RDV ver1.0 ja ver2.0. Osoitimme, että näillä menetelmillä pystyttiin havaitsemaan samanaikaisesti monien eri virusten cDNA-fragmentteja ilman sekvenssispesifisiä alukkeita. Joitakin viruslajeja, kuten flavivirukseen kuuluvaa Yokose-virusta (YOKV), ei kuitenkaan voitu havaita tavanomaisilla menetelmillä. Tavoite: RDV-menetelmää muutettiin edelleen PCR-alkuaineita sisältävien ehdokkaiden määrän vähentämiseksi. Tutkimuksen suunnittelu: Alukesarjat supistettiin 256:een parannetussa RDV ver3.0 -menetelmässä, ja teoriassa kaikki viruksen cDNA-fragmentit, jotka on ligoitu kahdella adaptorilla kahden restriktioentsyymin suorittaman pilkkomisen jälkeen, voitaisiin monistaa PCR-vaiheessa suoraa sekvensointia varten. Tulokset: Onnistuimme saamaan 118 YOKV:n cDNA-fragmenttia 141 sekvenssifragmentista. CDNA-fragmentit kattoivat viruksen genomin eri osat. Päätelmät: Pystyimme vähentämään RDV-menetelmässä käytettävien PCR-alukesarjojen yhdistelmiä. Tällä RDV-menetelmällä ver3.0 on potentiaalia havaita tunnettujen ja tuntemattomien RNA-virusten virusten cDNA-fragmentteja nopeasti ja kätevästi.

**Tulos**

Ligaatiovälitteinen monistus viruksen RNA-sekvenssien nopeaa ja tehokasta määrittämistä varten (RDV)

**Esimerkki 1.1392**

Princess Cruises -risteilyaluksella puhkesi COVID-19-tauti tammi-helmikuussa 2020. Matemaattisen mallinnuksen ja aikasarjatietojen avulla, jotka kuvaavat taudinpurkauksen kulkua matkustajien ja miehistön jäsenten keskuudessa, kuvaamme, miten tartuntamahdollisuudet vaihtelivat taudinpurkauksen aikana. Arviomme keskimääräisestä lisääntymisluvusta suljetussa ympäristössä saavutti jopa arvoja ~11, mikä on korkeampi kuin keskimääräiset arviot, jotka on raportoitu yhteisöllisen tason tartuntadynamiikasta Kiinassa ja Singaporessa (likimääräinen vaihteluväli: 1,1e7). Tuloksemme viittaavat siihen, että R t laski huomattavasti verrattuna alkuvaiheen arvoihin sen jälkeen, kun Japanin hallitus otti käyttöön tehostetun karanteenivalvonnan. Viimeisimmät arviot R t:stä saavuttivat arvot, jotka olivat suurelta osin alle epidemiakynnyksen, mikä osoittaa, että Diamond Princess -aluksella ei todennäköisesti esiintynyt uuden koronaviruksen sekundaarista taudinpurkausta.

**Tulos**

-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).-NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Infectious Disease Modelling 5 (2020) 264e270.

**Esimerkki 1.1393**

Sadan vuoden jälkeenkin Golgin laitteisto on edelleen suuri haaste solubiologian alalla. Tämä koskee erityisesti kuljetusta ja proteiinien lajittelua. Esimerkiksi siitä, miten rahtivalkuaiset kulkeutuvat tämän organellin läpi, käydään edelleen keskustelua. On korostettu antero- ja retrogradisten kuljetusvesikkelien roolia. Niiden on ehdotettu kuljettavan lastia cisternasta toiseen ja kierrättävän komponentteja, joita tarvitaan seuraaviin kuljetuskierroksiin. Vaihtoehtoisesti lastin anterogradinen siirtyminen tapahtuu pikemminkin sisternakalvoissa kuin kuljetusvesikkelissä. Nämä membraanit kootaan ja kypsyvät cis-trans-suunnassa. Tällöin retrogradisten kuljetusvesikkelien on kierrätettävä kaikki Golgin laitteen komponentit, ja tämä edellyttää erittäin dynaamista ja tehokasta lajittelukoneistoa. Tässä keskustelemme proteiinien lajittelun mahdollisista mekanismeista cisternaalisen kypsymisen yhteydessä ja ehdotamme, että yhteinen mekanismi riittää selittämään sekä rahdin kuljetuksen että paikallaan olevien proteiinien lajittelun. ß 1998 Elsevier Science B.V. Kaikki oikeudet pidätetään.

**Tulos**

Proteiinien lajittelu Golgin kompleksissa

**Esimerkki 1.1394**

Vasikan vasikan verenvuotosuoliston tulehdus on vasikoiden kuolemaan johtava oireyhtymä, jonka etiologiaa ei ole tunnistettu, ja siitä on viime aikoina tullut merkittävä huolenaihe vasikkateollisuudessa Yhdysvaltojen keskilännen osavaltioissa. Yleisten suolistopatogeenien mahdollisen osuuden määrittämiseksi tässä taudissa tutkittiin 40 vasikkaa, joilla oli hemorraginen suolitulehdus (tapaukset), ja 25 lypsyvasikkaa, joilla oli diagnosoitu suolistoinfektio (kontrolli). Vasikat olivat negatiivisia useiden tunnettujen suolistopatogeenien suhteen lukuun ottamatta patogeenisiä Escherichia coil -isolaatteja, jotka ilmaisivat useita virulenssiominaisuuksia. Määrittääksemme, onko tällaisilla isolaateilla merkittävä yhteys vasikoiden hemorragiseen suolitulehdukseen, vertasimme patogeenisen E. coli -bakteerin esiintyvyyttä 40 vasikan vasikoissa vastaavanlaisen E. coilin esiintyvyyteen lypsävasikoissa, joilla oli diagnosoitu kolibakteeritauti saman vuodenajan aikana. Kahdesta vasikkaryhmästä peräisin olevia Escherichia coil -isolaatteja testattiin useiden patogeenisyyteen liittyvien E. coil -ominaisuuksien eli verotoksiinien, lämpöstabiilin enterotoksiinin (STa), lämpökestoisen enterotoksiinin, enterohemolysiinin, K99-fimbriumin antigeenien, hemagglutinaatioaktiivisuuden ja Hep-2-kudosviljelysoluihin kiinnittymisen osalta. ST a:ta tuottavia Escherichia coil -bakteereita eristettiin yleisemmin vasikoista, joilla oli verenvuototulehdus (45 %), kuin lypsävasikoista, joilla oli suolitulehdus (12 %) ( P < 0,05 ). Tutkittiin erilaisia E. coilin kiinnittymismalleja Hep-2-kudosviljelysoluihin. E. coil, joka osoitti aggregaattista kiinnittymismallia, oli yleisemmin edustettuna vasikan vasikoissa (32 %) kuin lypsävasikoissa (8 %). Havaitsimme, että STa-tuotannon ja K99-pillerin ilmentymisen välillä ei ollut korrelaatiota vasikanvasikoista talteen otettujen enterotoksisten E. coli (ETEC) -isolaattien välillä. Tämä saattaa viitata K99-negatiivisten ETEC:ien ilmaantumiseen, mikä on todennäköisesti seurausta K99-pohjaisten rokotteiden laajasta käytöstä.

**Tulos**

Patogeenisen Escherichia coli -bakteerin merkitys vasikan vasikan verenvuotosuolistulehduksen etiologiassa.

**Esimerkki 1.1395**

Graafinen tiivistelmä Keskeistä d Herpesviruksen aiheuttama sytoplasmisen mRNA:n hajoaminen aiheuttaa transkriptiomuutoksia d mRNA:n hajoamisen ja transkription välinen palautemekanismi edellyttää solun hajoamistekijöitä d Herpesviruksen geenit välttävät mRNA:n hajoamisen aiheuttamaa transkriptionaalista repressiota Lyhyesti Gammaherpesvirukset koodaavat endonukleaasia, joka indusoi solun mRNA:n hajoamista. Abernathy ym. osoittavat, että virusnukleaasin käynnistämä mRNA:n hajoaminen johtaa solutranskription repressioon ja vähentyneeseen RNA-polymeraasi II:n (RNAPII) rekrytointiin. RNAPII:lla transkriboidut virusgeenit välttyvät tältä transkription repressiolta, mikä osoittaa, miten virukset käyttävät tätä mRNA:n hajoamisen ja transkription välistä palautemekanismia hyödykseen. Gamma-herpesvirukset koodaavat sytoplasmaattista mRNA:han kohdistuvaa endonukleaasia SOXia, joka pilkkoo useimmat solujen mRNA:t. Solun 5 0 -3 0 mRNA:n eksonukleaasi Xrn1 hajottaa pilkkoutuneet fragmentit, jolloin solun geeniekspressio estyy ja viruksen on helpompi kiertää isännän puolustusmekanismit. Osoitamme, että nisäkässolut reagoivat tähän laajalle levinneeseen sytoplasmisen mRNA:n hajoamiseen muuttamalla RNA-polymeraasi II:n (RNAPII) transkriptiota ytimessä. Mittaamalla RNAPII:n rekrytointia promoottoreihin ja nascent mRNA-synteesiä havaittiin, että suurin osa geenien vaikutuksista on transkriptiivisesti repressoituja SOX:ää ilmentävissä soluissa. Transkriptiopalautetta ei tapahdu vastauksena alkuperäiseen viruksen endonukleaasin aiheuttamaan pilkkoutumiseen, vaan sen sijaan solun eksonukleaasien pilkkomien fragmenttien hajottamiseen. Erityisesti Xrn1:n katalyyttistä aktiivisuutta tarvitaan transkriptionaaliseen repressioon. Erityisesti on huomattava, että viruksen mRNA:n transkriptio pakenee hajoamisen aiheuttamaa repressiota, ja tämä pako edellyttää Xrn1:tä. Nämä tulokset osoittavat, että mRNA:n hajoamisnopeus vaikuttaa transkriptioon ja että gamma-herpesvirukset käyttävät tätä palautemekanismia viruksen geeniekspression helpottamiseksi.

**Tulos**

Virusnukleaasit aiheuttavat mRNA:n hajoamisen ja transkription takaisinkytkennän nisäkässoluissa Artikkeli Virusnukleaasit aiheuttavat mRNA:n hajoamisen ja transkription takaisinkytkennän nisäkässoluissa

**Esimerkki 1.1396**

Solukuolemaprosesseja ihmisen astroviruksen lisääntymisen aikana CaCo-2-soluissa ja niiden taustalla olevia mekanismeja tutkittiin. Morfologisia ja biokemiallisia muutoksia, jotka ovat tyypillisiä apoptoosille, analysoitiin infektoituneissa soluissa käyttämällä eri tekniikoita, kuten DAPI-värjäystä, sub-G 0 /G 1 -tekniikkaa ja TUNEL-määritystä. Apoptoosin puhkeaminen oli suoraan verrannollinen viruksen infektiokertaisuuteen. Transientti-ekspressiokokeet osoittivat suoran yhteyden astroviruksen ORF1a:n koodaamien proteiinien ja apoptoosin induktion välillä. Astroviruksen genomin tietokoneanalyysi paljasti, että ORF1a:n koodaamassa ei-rakenteellisessa proteiinissa p38, jonka funktio on tuntematon, on kuoleman domeeni. Apoptoosin estokokeet viittasivat kaspaasi 8:n osallistumiseen apoptoosivasteeseen, ja ne johtivat supernatanttiin vapautuneiden virusjälkeläisten infektiivisyyden vähenemiseen. Päätelmämme on, että isäntäsolujen apoptoottinen kuolema näyttää olevan välttämätöntä ihmisen astroviruksen tehokkaalle replikaatiolle ja hiukkasten kypsymiselle. D

**Tulos**

Apoptoosi astroviruksella infektoituneissa CaCo-2-soluissa

**Esimerkki 1.1397**

Synnynnäisellä ja adaptiivisella immuniteetilla on ratkaiseva merkitys normaalien fysiologisten toimintojen ylläpitämisessä ja sairauksien kehittymisessä. Synnynnäisissä immuunivasteissa heterogeeninen autofagia voi suoraan poistaa solunsisäisiä patogeenejä samalla kun se aktivoi PRR:t, mukaan lukien TLR:t ja NLR:t, laukaisemaan niiden signaalinsiirtoreitit ja edistämään NKT-solujen aktivoitumista, sytokiinien eritystä ja fagosytoosia. Adaptiivisissa immuunivasteissa autofagia-reaktiolla on tärkeä vaikutus T-lymfosyyttien homeostaasiin, toimintaan ja erilaistumiseen, B-lymfosyyttien selviytymiseen ja kehitykseen sekä plasmasolujen selviytymiseen. Tässä katsauksessa korostetaan autofagian keskeistä roolia synnynnäisessä immuunijärjestelmässä ja hankitussa immuunijärjestelmässä. Sen mekanismin tarkempi selvittäminen, jolla autofagia säätelee immuunijärjestelmää, on välttämätöntä eri sairauksien tarkkojen mekanismien selvittämiseksi ja uusien hoitomenetelmien kehittämiseksi.

**Tulos**

Autofagia ja immuunivaste

**Esimerkki 1.1398**

Kasvaimen mikroympäristö on monimutkainen, ja syöpäkantasolu (CSC) on yksi sen yhteisön jäsenistä. Tällä populaatiolla on kyky uudistua itse ja aiheuttaa kasvaimen solujen heterogeenisuutta. CSC-solut ovat vastustuskykyisiä tavanomaisille antiproliferatiivisille lääkkeille. Parantavan hoidon kannalta on ehdottoman tärkeää, että CSC:t eliminoidaan syöpähoidolla. Erilaiset ruokavalion fytokemikaalit ja uudelleen sijoitetut lääkkeet voivat toimia synergisesti tavanomaisten syöpälääkkeiden kanssa. Tässä katsauksessa kannatamme uudenlaisen lähestymistavan kehittämistä, nimittäin yhdistelmähoitoa, jossa käytetään sekä fytokemikaaleja että uudelleen sijoitettuja lääkkeitä CSC:n torjumiseksi. Käsittelemme valikoituja ravintoperäisiä fytokemikaaleja (kurkumiini, resveratroli, EGCG, genisteiini) ja uudelleen käytettäviä lääkkeitä (metformiini, niklosamidi, tioridatsiini, klorokiini). Viisi näistä kahdeksasta (kurkumiini, resveratroli, EGCG, genisteiini, metformiini) on lueteltu Halifax-hankkeessa, jossa tutkitaan "käsitystä matalan myrkyllisyyden 'laajakirjoisesta' terapeuttisesta lähestymistavasta, joka voisi samanaikaisesti kohdistua moniin keskeisiin reitteihin ja mekanismeihin" [1] . Käsittelemme näiden yhdisteiden osalta niiden vaikutusmekanismeja, millä malleilla niiden anti-CSC-aktiivisuus tunnistettiin, sekä yhdistelmähoidon etuja, haasteita ja mahdollisuuksia.

**Tulos**

Minikatsaus Syövän kantasolujen kohdentaminen ruokavalion fytokemikaaleilla -Repositiolääkkeiden yhdistelmät

**Esimerkki 1.1399**

Vuoden 2009 uuden influenssa A/H1N1-viruksen (2009 H1N1) nopea ilmaantuminen ja sen jälkeinen leviäminen on saanut Maailman terveysjärjestön julistamaan influenssan 21. vuosisadan ensimmäiseksi pandemiaksi, mikä korostaa influenssan uhkaa kansanterveydelle ja terveydenhuoltojärjestelmille. Sekä pandemia- että kausiviruksissa esiintyy laajalle levinnyttä resistenssiä molemmille influenssaviruslääkkeiden luokille (adamantaanit ja neuraminidaasin estäjät), minkä vuoksi näistä lääkkeistä on vain vähän hyötyä hoitomuodossa. Maailmanlaajuisesti lähes kaikki vuoden 2009 H1N1- ja kausiluonteiset H3N2-kannat ovat vastustuskykyisiä adamantaneille (rimantadiini ja amantadiini), ja suurin osa kausiluonteisista H1N1-kannoista on vastustuskykyisiä oseltamiviirille, joka on yleisimmin määrätty neuraminidaasin estäjä (NAI). Tehokkaamman hoidon tarpeeseen vastaamiseksi arvioimme eri vaikutusmekanismeilla toimivista lääkkeistä koostuvan kolminkertaisen viruslääkkeiden yhdistelmähoidon (TCAD) in vitro-aktiivisuutta lääkkeille vastustuskykyisiä kausi- ja vuoden 2009 H1N1-influenssaviruksia vastaan. Amantadiinia, ribaviriinia ja oseltamiviiriä testattiin yksinään ja yhdistelmänä amantadiinille ja oseltamiviirille resistenttejä A-influenssaviruksia vastaan käyttäen in vitro -infektiomallia MDCK-soluissa. Tietomme osoittavat, että kolmoisyhdistelmä oli erittäin synergistinen lääkeresistenttejä viruksia vastaan, ja kolmoisyhdistelmän synergia oli merkittävästi suurempi kuin minkään testatun kaksoisyhdistelmän synergia (P,0,05), mukaan lukien kahden NAI:n yhdistelmä. Yllättäen amantadiini ja oseltamiviiri edistivät TCAD-hoidon antiviraalista tehoa amantadiinille ja oseltamiviirille resistenttejä viruksia vastaan pitoisuuksilla, joilla niillä ei ollut vaikutusta yksittäisinä aineina, ja pitoisuuksilla, jotka olivat kliinisesti saavutettavissa. Tietomme osoittavat, että amantadiinista, ribaviriinista ja oseltamiviirista koostuva TCAD-hoito on erittäin synergistinen resistenttejä viruksia, myös vuoden 2009 H1N1-virusta, vastaan. TCAD-hoitoohjelma voittaa perusresistenssin molemmille hyväksyttyjen influenssaviruslääkkeiden luokille, joten se voi olla erittäin aktiivinen viruslääkehoito kausi- ja pandemiavaikutteiseen influenssaan.

**Tulos**

Amantadiinin, ribaviriinin ja oseltamiviirin kolmoisyhdistelmä on erittäin aktiivinen ja synergistinen lääkkeille vastustuskykyisiä influenssaviruskantoja vastaan in vitro.

**Esimerkki 1.1400**

Kemiallisesta kirjastosta seulottiin stereoidiyhdisteitä, joilla odotetaan olevan kaksitahoinen tehtävä isännän tulehduksen ja MERS-CoV:n lisääntymisen estämisessä. Tässä kirjastossa inhaloitava kortikosteroidi, ciclesonidi, esti ihmisen koronaviruksen replikaation viljellyissä soluissa, mutta ei estänyt hengitystie-synkyyti- tai influenssaviruksen replikaatiota. SARS-CoV-2:n (replikaation aiheuttaja (EC 90 )) estämiseksi tehokas kiclesonidin pitoisuus oli 6,3 μ M. Yhdentoista peräkkäisen MERS-CoV-passituksen jälkeen kiclesonidin läsnä ollessa syntyi resistentti mutaatio, joka johti aminohapon korvautumiseen (A25V) ei-rakenteellisessa proteiinissa (NSP) 15, joka tunnistettiin käänteisen genetiikan avulla. Mutaation sisältävä rekombinantti virus oli myös vastustuskykyinen viruksen replikaation tukahduttamiselle kiclesonidilla. Nämä havainnot viittaavat siihen, että kiksesonidin vaikutus oli spesifinen koronavirukselle, mikä viittaa siihen, että tämä on lääkeehdokas MERS- tai COVID-19-potilaiden hoitoon. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa.

**Tulos**

Inhaloitava kortikosteroidi ciclesonidi estää koronaviruksen RNA:n replikaation kohdistamalla sitä viruksen NSP15:een.

**Esimerkki 1.1401**

Nukleiinihappojen monistustestejä (NAT) käytetään yhä useammin hengitystievirusinfektioiden diagnosointiin. Tutuimmissa muodoissa käytetään DNA- tai RNA-kohteen monistamismenetelmiä, joiden herkkyys on suurempi kuin viljelyyn ja antigeeniin perustuvissa menetelmissä. Vaikka geeli- ja levyhybridisaatiomenetelmiä käytetään edelleen monistettujen tuotteiden analysointiin, monissa laboratorioissa suositaan "reaaliaikaisia" menetelmiä, jotka eivät edellytä monistettujen tuotteiden käsittelyä. Nukleiinihappojen monistamiseen ja osoittamiseen perustuvia määrityksiä voidaan suunnitella monenlaisia hengitystieviruksia vastaan, ja ne ovat olleet erityisen hyödyllisiä äskettäin tunnistettujen virusten, kuten ihmisen metapneumoviruksen ja koronavirusten NL63 ja HKU1, osoittamisessa. Koska on kuitenkin paljon erilaisia mahdollisia taudinaiheuttajia, jotka voivat aiheuttaa samankaltaisia hengitystieoireita ja -sairauksia, DNA:n ja RNA:n osoittamiseen perustuvien yksittäisten diagnostisten määritysten soveltaminen on monimutkaista ja kallista. Yksi tapa ratkaista tämä mahdollinen ongelma on tehdä moninkertaisia nukleiinihappojen monistusreaktioita, joissa monistetut tuotteet analysoidaan suspensiomikrosirulla. Luminex Molecular Diagnosticsin Respiratory Virus Panel (RVP) on esimerkki tällaisesta lähestymistavasta, joka voitaisiin antaa diagnostiikka- ja kansanterveyslaboratorioiden käyttöön hengitystievirusten laajakirjoista havaitsemista varten.

**Tulos**

Nukleiinihapon monistustestit hengitystievirusten osoittamiseksi

**Esimerkki 1.1402**

Tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) on kanojen erittäin tarttuva ylähengitysteiden sairaus, jonka aiheuttaa tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), jolla on erilaisia serotyyppejä, jotka eivät suojaudu ristiin. Tämän viruksen rokotteiden torjuntastrategiat ovat tehokkaita vain, jos ne on suunniteltu nykyisin kiertävien serotyyppien mukaan. IBV:n nopean havaitsemisen lisäksi on olennaisen tärkeää tunnistaa tautia aiheuttava virustyyppi. Kehitettiin kuusi TaqMan™-pohjaista kvantitatiivista reaaliaikaista RT-PCR-määritystä (Universal, Ark, Mass, DE/GA98, GA07, GA08) ja tutkittiin kunkin määrityksen herkkyyttä ja spesifisyyttä. Testit kehitettiin S1-geenin alayksikön hypervariaabelille alueelle. TaqMan™-pohjaisten kvantitatiivisten reaaliaikaisten RT-PCR-määritysten (qRT-PCR) analyyttinen herkkyys arvioitiin käyttämällä synteettisiä DNA-standardeja, jotka olivat identtisiä kohdesekvenssin kanssa, ja spesifisyys validoitiin edelleen käyttämällä kliinisiä ja biologisia näytteitä. Kaikki kehitetyt määritykset toimivat yhtä hyvin, kun standardimateriaalina käytetään synteettisiä DNA-malleja, sillä niillä saavutettiin lineaarisuus 5 log 10:n dynaamisella alueella ja toistettavissa oleva havaitsemisraja ≤10 kohdekopiota reaktiota kohti, ja niiden laskennalliset amplifikaatiotehokkuudet olivat korkeat ja vaihtelivat välillä 90-115 %. Myös spesifisyyden validointi kliinisillä ja biologisilla näytteillä onnistui.

**Tulos**

Spesifisen kvantitatiivisen reaaliaikaisen RT-PCR-määrityspaneelin validointi tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta varten käyttäen synteettisiä DNA-standardeja ja kliinisiä näytteitä.

**Esimerkki 1.1403**

| Zoonoosien leviäminen eli patogeenin siirtyminen selkärankaisesta eläimestä ihmiseen on maailmanlaajuinen kansanterveydellinen taakka, mutta se on huonosti tunnettu ilmiö. Zoonoosien leviäminen edellyttää useiden tekijöiden yhteensovittamista, mukaan lukien patogeenialtistumisen ekologiset, epidemiologiset ja käyttäytymiseen liittyvät tekijät sekä ihmisen sisäiset tekijät, jotka vaikuttavat tartunta-alttiuteen. Tässä lausuntoartikkelissa ehdotamme eläimestä ihmiseen tapahtuvaa tartuntaa koskevaa synteettistä kehystä, jossa yhdistetään asiaankuuluvat mekanismit. Tämä kehys paljastaa, että kaikkien zoonoosien taudinaiheuttajien on voitettava hierarkkinen esteiden sarja, jotta ne voivat aiheuttaa ihmisiin leviäviä infektioita. Sen ymmärtäminen, miten nämä esteet ovat toiminnallisesti ja määrällisesti yhteydessä toisiinsa ja miten ne ovat vuorovaikutuksessa tilassa ja ajassa, parantaa huomattavasti kykyämme ennustaa tai estää leviämistapahtumia. Tämä työ tarjoaa perustan leviämisen monitieteelliselle tutkimukselle ja synteettiselle teorialle zoonoosien leviämisestä. 502 | AUGUST 2017 | VOLUME 15 www.nature.com/nrmicro PERSPECTIVES © 2 0 1 7 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , S p r i n g e r N a t u r e n p a r t o . A l l e i s t e n r i i i t t e e t k i n t a a n n e t . NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY VOLUME 15 | AUGUST 2017 | 503 © 2 0 1 7 M a c m i l l a n P u b l i s h e r s L i m i t e d , p a r t o of S p r i n g e r N a t u r e . A l l e i s t e n r i i i g h t e n t a r k i t t a m i n e n e n

**Tulos**

Zoonoosien leviämisreitit

**Esimerkki 1.1404**

Neljällä labradorinnoutajapennulla todettiin Isospora spp -tartunta suoralla näytteenotolla ja flotaatiomenetelmällä sen jälkeen, kun ne olivat valittaneet ruokahaluttomuudesta, hematemesistä ja hematocheziasta. Pentuja hoidettiin trimetopriimilla ja sulfametoksatsolilla @ 40 mg painokiloa kohti yhdessä metronidatsolin @ 10 mg painokiloa kohti kahdesti päivässä viiden päivän ajan, minkä lisäksi annettiin nestehoitoa, aniemeettisia lääkkeitä ja plasman laajentajia. Kaikki eläimet toipuivat kliinisesti täysin ja ulosteen ookysta poistui.

**Tulos**

Koiran isosporoosin menestyksekäs terapeuttinen hoito pennuilla.

**Esimerkki 1.1405**

Patogeenisten mikro-organismien osuus mikrobimaailmassa on suhteellisen pieni, mutta niiden aiheuttama uhka ihmisten terveydelle, taloudelliselle kehitykselle ja yhteiskunnalliselle vakaudelle on vakava. Patogeenisiin mikro-organismeihin liittyvän Science Citation Index (SCI) -kirjallisuuden määrä ja vaihtelu voivat kuvastaa asiaankuuluvan tutkimuksen tasoa ja huomiota. Tässä tutkimuksessa verrattiin yhdysvaltalaisten ja kiinalaisten tutkijoiden vuosina 1996-2010 julkaisemien, tiettyjä tärkeitä patogeenisiä mikro-organismeja käsittelevien tieteellisten julkaisujen määrän ja vaihtelun suuntauksia Science Citation Index -tietokannasta. Tässä tutkimuksessa patogeeniset mikro-organismit käsittävät kaksi patogeenien luokkaa: Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis, Ebola-virus, Burkholderia pseudomallei, jotka kuuluvat biopuolustukseen liittyviin patogeeneihin (BDAP), ja ihmisen immuunikatovirus (HIV), SARS-koronavirus, hepatiitti B -virus (HBV), Mycobacterium tuberculosis, influenssavirus, jotka kuuluvat yleisesti esiintyviin terveyttä uhkaaviin patogeeneihin. Tuloksemme osoittivat, että Yhdysvallat (USA) on julkaissut paljon enemmän tieteellistä kirjallisuutta näistä taudinaiheuttajista kuin Kiina. Lisäksi yhdysvaltalaisten tiedemiesten julkaisema BDAP:tä koskeva kirjallisuus on lisääntynyt voimakkaasti vuodesta 2002 lähtien. Kiinasta peräisin olevan CEHTP-taudinaiheuttajia koskevan kirjallisuuden määrä on kuitenkin kasvanut asteittain vuodesta 1996 vuoteen 2010. Patogeenisten mikro-organismien tutkimus edellyttää kolmea tasapainoa: investointeja BDAP- ja CEHTP-tutkimuksiin, perus- ja soveltavaa tutkimusta, patogeenien tutkimustahdin nopeuttamista sekä bioturvallisuus- ja bioturvavaatimusten täyttämistä.

**Tulos**

Ihmisen patogeenejä koskevan Science Citation Index (SCI) -kirjallisuuden määrän ja valikoiman kehityksen vertailu Kiinan ja Yhdysvaltojen välillä.

**Esimerkki 1.1406**

Kaksi genotyyppispesifistä fluorogeenistä RT-PCR-määritystä kehitettiin koirien coronaviruksen (CCoV) tyypin I ja tyypin II RNA:n havaitsemiseksi ja kvantifioimiseksi ripuloivien koirien ulosteista. Molemmat fluorogeeniset määritykset osoittivat suurta spesifisyyttä, herkkyyttä ja toistettavuutta, ja niiden avulla CCoV:n tyypin I ja tyypin II RNA:n kvantifiointi onnistui tarkasti noin kahdeksan suuruusluokan lineaarisella alueella (10 1 - 10 8 kopiota standardi-RNA:ta). Vertailu genotyyppispesifisiin geelipohjaisiin RT-PCR-määrityksiin osoitti, että fluorogeeniset määritykset olivat herkempiä ja nopeampia kuin tavanomaiset monistukset, ja niiden läpimenoteho kasvoi huomattavasti. Tämän jälkeen genotyyppispesifisiä fluorogeenisia määrityksiä käytettiin viruskuormituksen havaitsemiseen ja mittaamiseen ulostenäytteistä, jotka oli kerätty koirilta, jotka olivat saaneet tyypin I, tyypin II tai molempien genotyyppien luonnollisen tai kokeellisen tartunnan. Luonnollisesti tartunnan saaneista koirista kerätyistä 174 näytteestä 77 oli positiivisia CCoV-tyypin I osalta ja 46 CCoV-tyypin II osalta. Kolmekymmentäkahdeksan koiran todettiin saaneen luonnollisen tartunnan molemmilla genotyypeillä, ja viruksen RNA-titterit olivat yleensä korkeammat tyypin I kuin tyypin II osalta. Samaan aikaan kokeellisesti tartunnan saaneet koirat erittivät tyypin I RNA:ta korkeammilla tittereillä kuin tyypin II.

**Tulos**

Genotyyppispesifiset fluorogeeniset RT-PCR-määritykset koirien tyypin I ja tyypin II koronaviruksen RNA:n havaitsemiseksi ja kvantifioimiseksi koirien ulostenäytteistä.

**Esimerkki 1.1407**

Tavoite: H7N9-influenssaepidemian aikana H7N9-potilaille altistuneiden lääkäreiden ja sairaanhoitajien traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) oireiden esiintyvyyttä ja niihin liittyviä tekijöitä. Tarjota tieteellinen perusta näiden henkilökunnan jäsenten fyysisen ja psyykkisen terveyden edistämiselle. Menetelmä: H7N9-potilaille altistuneet 102 hoitohenkilökunnan työntekijää rekrytoitiin sopivalla otannalla tammikuun 2015 ja toukokuun 2016 välisenä aikana. Käytimme itseraportoitua kyselylomaketta, PTSD Checklist-Civilian Version (PCL-C), arvioidaksemme PTSD-oireita tehohoitoyksikön (n ¼ 61), hengitysosaston (n ¼ 20) ja hätäosaston (n ¼ 21) lääkäreiden ja sairaanhoitajien keskuudessa. Tämän jälkeen analysoimme asiaan liittyviä tekijöitä. Tulokset: Noin 20,59 prosentilla testatuista lääkäreistä ja sairaanhoitajista oli PTSD-oireita. Otoksen keskimääräinen PCL-C-pistemäärä oli 30,00 ± 9,95. Erot eri sukupuolta, ikää, ammattinimikkeitä, yhteydenottotiheyttä, koulutusta ja kokemusta omaavien lääkärien ja sairaanhoitajien pistemäärissä olivat tilastollisesti merkitseviä (P < 0,05, P < 0,01). Lisäksi t-testit ja yksisuuntainen varianssianalyysi osoittivat, että sairaanhoitajat saivat korkeammat pisteet kuin lääkärit, naispuoliset osallistujat saivat korkeammat pisteet kuin miespuoliset osallistujat, ja osallistujat, joilla oli matala ammattinimike ja korkea kontaktitiheys, jotka olivat iältään 20-30-vuotiaita, joilla oli alle viiden vuoden työkokemus, jotka eivät olleet saaneet asiaan liittyvää koulutusta ja joilla ei ollut asiaan liittyvää kokemusta, saivat korkeammat PCL-C-pistemäärät kuin muut osallistujat (P < 0.05, P < 0.01). Päätelmät: Lääkäreiden ja sairaanhoitajien PTSD-taso H7N9-potilaille altistumisen jälkeen oli korkea, mikä edellyttää lisätutkimuksia. Terveys- ja hoitolaitosten olisi kiinnitettävä huomiota näiden henkilöstön jäsenten fyysiseen ja psyykkiseen terveyteen.

**Tulos**

Traumaperäisen stressihäiriön esiintyvyys ja siihen liittyvät tekijät H7N9-potilaille altistuneiden hoitohenkilökunnan jäsenten keskuudessa - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.1408**

Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) on yleinen mekaanisesti ventiloitujen lasten keskuudessa, ja siihen liittyy jopa 30 prosenttia kaikista lasten tehohoitoyksikön kuolemantapauksista. Vaikka ARDS-diagnoosi perustuu kliinisiin kriteereihin, akuutin keuhkovaurion biologisia merkkiaineita on tutkittu laajasti aikuisilla ja lapsilla. Tulehduksen, alveoliepiteelin ja kapillaarien endoteelin häiriöiden, hyytymishäiriöiden ja niihin liittyvien häiriöiden biomarkkerit, joita mitataan verenkierrosta ja muista kehon nesteistä, kuten bronkoalveolaarisesta huuhtelusta, ovat parantaneet ymmärrystä ARDS:n patobiologiasta. ARDS:n biokemiallinen oirekuva on kuvattu yhä paremmin aikuisväestössä, ja tämä on johtanut molekyylifenotyyppien tunnistamiseen kliinisten luokitusten täydentämiseksi. Lasten ARDS-potilaita koskevia tietoja on kuitenkin niukasti. Biomarkkereilla ja molekyylifenotyypeillä on mahdollista tunnistaa potilaat, joilla on suuri riski huonoon lopputulokseen, ja ehkäpä niiden avulla voidaan kehittää kohdennettuja hoitoja tietyille potilasryhmille. Koska ARDS:n ilmaantuvuus ja kuolleisuus ovat lapsipotilailla alhaisempia kuin aikuisilla ja koska vankkoja kliinisiä ennustetekijöitä ei ole, biologiset merkkiaineet korvaavina tulosmittareina kiinnostavat jatkuvasti. Hiljattain annettu pARDS:n määritelmä antaa lisäpontta vakiintuneiden ja uusien biomarkkereiden mittaamiselle tulevissa pediatrisissa tutkimuksissa, jotta tätä tautiprosessia voitaisiin luonnehtia tarkemmin. Tässä luvussa tarkastellaan tällä hetkellä saatavilla olevaa kirjallisuutta ja keskustellaan mahdollisista tulevista suunnista lasten ARDS-oireyhtymän biomarkkereiden tutkimiseksi.

**Tulos**

Lasten ARDS:n biomarkkerit: tulevaisuuden suuntaviivat

**Esimerkki 1.1409**

Kausiluonteisten influenssavirusepidemioiden taustaa vasten uudet lintuinfluenssavirukset siirtyvät toisinaan linnuista ihmisiin, mikä aiheuttaa kansanterveydellisen riskin, erityisesti viimeaikaisten H7N9-infektioiden jyrkän lisääntymisen vuoksi. Kausi-influenssaviruksia ja ihmistä infektoivia AIV-viruksia vastaan ilmenevää ristireaktiivista T-soluimmuniteettia on arvioitu aiemmin. Influenssa A -viruksesta peräisin olevien epitooppien roolia ristiinreagoivissa T-soluvasteissa ja heterosubtyypillisessä suojassa ei kuitenkaan tunneta hyvin; näiden roolien ymmärtäminen on tärkeää uusien kehittyvien AIV-virusten ehkäisemiseksi ja valvomiseksi. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että terveessä väestössä, jonka oletettiin aiemmin saaneen pandemian H1N1 (pH1N1) aiheuttaman tartunnan, pH1N1-spesifiset T-solut osoittivat ristikkäistä mutta puolueellista reaktiivisuutta ihmistä infektoiville AIV-viruksille eli H5N1:lle, H6N1:lle, H7N9:lle ja H9N2:lle, mikä korreloi erilaisten suojien kanssa. T-soluepitooppipohjaisen fylogeneettisen analyysin avulla soluvälitteinen immunogeeninen klusterointi laajensi asiaa koskevat päätelmät koskemaan laajempaa viruskantojen joukkoa. Määrittelimme ristikkäissuojaukseen tarvittavat mahdolliset keskeiset konservoidut epitoopit ja paljastimme immunogeenisten vaihteluiden molekyyliperustan. Tutkimuksessamme selvitettiin AIV-virusten ristireaktiivisuuden kokonaisprofiilia ja annettiin hyödyllisiä suosituksia laajakirjoisten rokotteiden kehittämistä varten. TÄRKEYS Paljastimme pH1N1-influenssaviruksen olemassa olevan mutta puolueellisen T-solureaktiivisuuden ihmistä infektoiville AIV:ille, jotka antoivat erilaisen suojan. Ristireaktiivisella T-solujen tunnistuksella oli säännöllinen kuvio, joka riippui bioinformatiikan analyysin avulla paljastetusta T-solujen epitooppimatriisista. Tutkimuksessamme selvitettiin AIV:n ristireaktiivisuuden yleinen profiili ja annettiin hyödyllisiä suosituksia laajakirjoisten rokotteiden kehittämistä varten.

**Tulos**

Heterosubtyypilliset suojaukset ihmistä infektoivia lintuinfluenssaviruksia vastaan korreloivat vääristyneisiin ristikkäisiin T-soluvasteisiin.

**Esimerkki 1.1410**

Hengitysteiden virusinfektion aiheuttajan diagnosointi perustuu perinteisesti viljelyyn tai antigeenin osoittamiseen. Tässä pilottiarvioinnissa verrattiin RT-PCR- ja sähkösuihkuionisaatio-massaspektrometria-alustan (RT-PCR/ESI-MS) suorituskykyominaisuuksia perinteisiin virologisiin menetelmiin useiden kliinisesti merkityksellisten hengitystievirusten tunnistamiseksi nenänielun aspiraateista. RT-PCR/ESI-MS-hengitystievirusten seurantasarja suunniteltiin hengitystieinfektioviruksen, influenssa A:n ja B:n, parainfluenssatyyppien 1-4, adenovirustyyppien A-F, coronavirusten, ihmisen bocaviruksen ja ihmisen metapneumoviruksen havaitsemiseen. Potilaat (N=192), jotka kävivät päivystyspoliklinikalla hengitystiekauden 2007-8 aikana, antoivat suostumuksensa, ja "ylimääräiset" jäädytetyt arkistoidut nenänielun aspiraatit analysoitiin. 46 näytettä oli positiivisia perinteisellä virologialla ja 69 RT-PCR/ESI-MS:llä, joista kuudessa näytteessä havaittiin useita viruspatogeeneja. Määrityksen herkkyys oli 89,1 prosenttia ja spesifisyys 80,3 prosenttia. Lisäksi havaittiin muita viruksia, joita ei tunnistettu tavanomaisilla virologisilla määrityksillä (4 ihmisen bokavirusta ja 7 koronavirusta). Näytteet, joissa RT-PCR/ESI-MS-tulokset olivat ristiriidassa tavanomaisen virologian kanssa, lähetettiin analysoitavaksi kolmannella menetelmällä käyttäen kaupallista RT-PCR-pohjaista määritystä, jolla voidaan tunnistaa viruksia, joita ei voida havaita tavanomaisilla virologisilla menetelmillä. RT-PCR/ESI-MS:n ensimmäisen tuloksen saamiseen kului 8 tuntia. RT-PCR/ESI-MS osoitti kykenevänsä havaitsemaan nopeasti hengitystievirukset, jotka ovat tunnistettavissa ja joita ei voida tunnistaa tavanomaisilla menetelmillä.

**Tulos**

Kirjoittajan käsikirjoitus; saatavilla PMC:ssä

**Esimerkki 1.1411**

Orthopoxvirus-sukuun kuuluu useita sukulaisviruslajeja, mukaan lukien isorokon aiheuttaja (Variola-virus). Isorokon lisäksi useat muut suvun jäsenet pystyvät aiheuttamaan ihmiselle tartunnan, mukaan lukien apinarokko, lehmärokko ja muut jyrsijöiden levittämät zoonoottiset rokkovirukset. Siksi yksi ainoa määritys, jolla voidaan tarkasti tunnistaa kaikki ortopoksavirukset, voisi olla arvokas väline ortopovirusten nopeaan ja laajaan tunnistamiseen. Olemme kehittäneet pan-orthopoksivirusmäärityksen kaikkien suvun jäsenten tunnistamiseksi, joka perustuu neljään PCR-reaktioon, jotka kohdistuvat orthopoksivirusten DNA- ja RNA-helikaasi- ja polymeraasigeeneihin. Amplikonit havaitaan Ibis T5000 -järjestelmällä sähkösuihku-ionisaatio-massaspektrometrialla (PCR/ESI-MS). Osoitamme, että määrityksellä voidaan havaita ja tunnistaa monipuolinen ortopoksiviruskokoelma, antaa tietoa alalajeista ja luonnehtia viruksia kaninrokkoinfektoituneiden kanien verestä. Määritys on herkkä PCR:n stokastisella rajalla, ja se havaitsi viruksen kaniini-orokkoviruksen saaneen kanin verestä, joka sisälsi noin kuusi plakkia muodostavaa yksikköä millilitrassa.

**Tulos**

Nopea ja läpikulkukykyinen pan-orthopoksivirusten havaitseminen ja tunnistaminen PCR:n ja massaspektrometrian avulla.

**Esimerkki 1.1412**

Kotikissa on tarjonnut valtavan genomipotentiaalin, sillä eläinlääketieteessä on kuvattu yli 250 perinnöllistä sairausmallia sekä useita tappavia kissaviruksia (kissan leukemiavirus-FeLV, kissan koronavirus-FECV, kissan immuunikatovirus-FIV), jotka ovat homologeja ihmisen vitsauksille (syöpä, SARS ja AIDS). Tämän biolääketieteellisen potentiaalin hyödyntäminen edellyttää kuitenkin tiheää yhden nukleotidin polymorfismikarttaa (SNP-kartta), jotta tautien ja fenotyyppien assosiaatioiden löytäminen olisi mahdollista. Tämän korjaamiseksi tuotimme 3 178 297 paritettua fosmidipäässä olevaa Sanger-sekvenssilukua seitsemästä kissasta ja yhdistimme nämä tiedot julkisesti saatavilla olevaan 2X-kissan koko genomin sekvenssiin. Kaikki sekvenssilukemat koottiin yhteen 3X-kokoiseksi genomikokoonpanoksi, jonka avulla voitiin löytää yli kolme miljoonaa SNP:tä. Vähäisestä kattavuudesta johtuvien mahdollisten väärien positiivisten SNP:iden vähentämiseksi asetettiin matala yläraja sekvenssin kattavuudelle ja korkea alaraja poikkeavien emästen laadulle potentiaalisessa muunnoskohdassa. Kaikissa eri rotuisiin kotikissoihin kuuluvissa kissoissa: abessinialaisnaaras, amerikankarvainen lyhytkarvainen naaras, cornish rex -uros, euroopanbulmankissa, persialaisnaaras, siamilaisnaaras, ragdoll-uros ja afrikkalaisvilläkissa naaras sekvensoitiin kevyesti. Raportoimme yhteensä 964 k yhteistä SNP:tä, jotka soveltuvat kotikissan SNP-genotyypin määritysjoukkoon, ja lisäksi 900 k SNP:tä, jotka havaittiin afrikkalaisen villikissan ja kotikissarotujen välillä. Sekvensoiduissa kissoissa testattiin 94 löydetyn SNP:n empiirinen otos, minkä tuloksena SNP-validointiaste oli 99 %. Nämä tiedot tarjoavat laajan kokoelman kartoitettuja kissojen SNP:itä koko kissan genomista, mikä mahdollistaa SNP-genotyypin määritysalustojen kehittämisen kissojen sairauksien kartoittamiseksi. Kuva 2 SNP-jakauma. Niiden ikkunoiden osuus, joissa on yksi tai useampi SNP, eri ikkunakokojen ja kolmen SNP-luokan osalta: kaikki SNP:t, kaikki paitsi Cinnamon ja kaikki paitsi Cinnamon ja Nancy.

**Tulos**

Open Access DATABASE Kevyt koko genomin sekvenssi SNP:iden löytämiseksi kotikissaroduista.

**Esimerkki 1.1413**

Elävät rokotteet voivat tuottaa vääriä positiivisia tuloksia tavallisissa influenssatesteissä, kuten käänteisessä transkriptaasi-PCR:ssä (RT-PCR), viljelyssä ja antigeenitesteissä. Tämä uhkaa epidemiologisten tietojen eheyttä ja voi johtaa hoito- ja torjuntatoimia harhaan. Raportoimme sellaisten RT-PCR-testien kehittämisestä, jotka erottavat elävät FluMist TM -rokotekannat (FMV) kliinisissä näytteissä kiertävistä influenssakannoista. Alukkeet validoitiin käyttämällä rokottamattomien potilaiden influenssapositiivisia näytteitä, pakattua FMV:tä ja yhtä PCR-positiivista oireetonta rokotetta. Lisäksi määritystä käytettiin kokeellisesti laboratoriomme kokoelman influenssapositiivisten näytteiden testaamiseen influenssakausilta 2004-05 ja 2005-06 sekä useiden vuoden 2005 preseason-isolaattien testaamiseen, jotta voitiin määrittää rokotteesta johtuvien väärien positiivisten tulosten osuus erilaisissa epidemiologisissa olosuhteissa. Analyyttiset ja kliiniset validoinnit osoittavat, että määritys on sekä herkkä että spesifinen. Kokeelliset tulokset osoittavat, että 51 näytettä 51:stä influenssakauden aikana sairastuneelta, aiemmin rokotetulta sotilashenkilöstöltä kerätystä influenssapositiivisesta näytteestä 51 edustaa todellisia infektioita, joissa on kiertäviä kantoja. Lisäksi määritys osoittaa, että neljä ennakkoon influenssapositiivista näytettä oli vääriä positiivisia tuloksia, jotka johtuivat rokotteen aiheuttamasta irtoamisesta. Tässä kuvatut rokotteita erottavat RT-PCR-menetelmät ovat ensimmäinen testi, jolla voidaan erottaa FMV-kannat kiertävistä kannoista. Tulokset osoittavat, että testi on tehokas, ja osoittavat tällaisten testien merkityksen elävien rokotteiden aikakaudella. Julkaisija: Elsevier Ltd.

**Tulos**

Elävien heikennettyjen influenssarokotekantojen ja yhteisössä esiintyvien patogeenisten kantojen diagnostinen erottelu kliinisissä näytteissä.

**Esimerkki 1.1414**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymään (MERS) liittyvä koronavirus on kulkeutunut matkustajien välityksellä useisiin maihin ympäri maailmaa. Riskinarviointikäytäntöjen tukemiseksi tässä tutkimuksessa pyrittiin laatimaan uusi tilastollinen malli, jolla voidaan kvantifioida maakohtainen riski MERS-tapauksen maahantuonnista. Menetelmät: Analysoimme kunkin ilmoitetun MERS-tuonnin saapumisajankohdan eri puolilla maailmaa, eli päivämäärän, jolloin tuontitapaukset saapuivat tiettyyn maahan, jota mallinnettiin analyysissämme riippuvaisena muuttujana. Käytimme myös avoimesti saatavilla olevia tietoja, kuten lentoyhtiöiden kuljetusverkostoa, parametrisoidaksemme vaaraan perustuvan riskinennustemallin. Vaaran oletettiin noudattavan käänteisfunktiota tehokkaasta etäisyydestä (eli lähtöpaikasta määränpäähän kulkevan reitin pienimmästä tosiasiallisesta pituudesta), joka laskettiin Saudi-Arabiasta kuhunkin maahan suuntautuvan lentokuljetuksen tiedoista. Sekä maakohtaista uskontoa että Saudi-Arabiassa esiintyvää MERS-tautia koskevia tietoja käytettiin parantamaan mallimme ennustetta. Tulokset: MERS-tuontiriskin estimaattimme näyttivät olevan oikealle vino, mikä helpotti niiden maiden visuaalista tunnistamista, joissa MERS-tuontiriski on suurin ja jotka sijaitsevat jakauman oikeassa hännässä. Yksinkertaisin malli, joka perustui pelkästään efektiiviseen etäisyyteen, tuotti parhaan ennustuskyvyn (Area under the curve (AUC) = 0,943), herkkyys oli 100 prosenttia ja spesifisyys 79,6 prosenttia. Niistä 30 maasta, joiden arvioitiin olevan suurimmassa riskissä MERS-tapausten maahantuonnin suhteen, 17 maata (56,7 %) on jo ilmoittanut vähintään yhdestä MERS-tapauksen maahantuonnista. Vaikka Akaiken informaatiokriteerillä (AIC) mitattu mallin sopivuus parani, kun mukaan otettiin maakohtainen uskonto (eli muslimienemmistöinen maa), AUC:lla mitattu ennustuskyky ei parantunut tämän muuttujan huomioon ottamisen jälkeen. Päätelmät: Suhteellisen yksinkertaisen tilastollisen mallin, joka perustuu lentoyhtiöiden kuljetusverkkotiedoista johdettuun efektiiviseen etäisyyteen, todettiin auttavan ennustamaan MERS:n tuontiriskiä maatasolla. Tehollisen etäisyyden mallin menestyksekäs soveltaminen MERS-tuonnin ennustamiseen erityisesti silloin, kun laskentaintensiiviset laajamittaiset leviämismallit eivät välttämättä ole välittömästi sovellettavissa, on voinut hyötyä MERS-koronaviruksen erityisen vähäisestä tarttuvuudesta.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) kansainvälisen leviämisen ennustaminen

**Esimerkki 1.1415**

Kokkidioosi ja nekroottinen suolistotulehdus (NE) ovat merkittävimpiä siipikarjateollisuuteen vaikuttavia tauteja. Nämä taudit ovat nousseet esiin antibioottien käytön vähentämiseen eläintuotannossa tähtäävän politiikan myötä. Tämä on johtanut siihen, että tutkimuksessa on keskitytty ymmärtämään paremmin immuunijärjestelmää ja sen reaktioita taudinaiheuttajan aiheuttamaan haasteeseen ja siten kehittämään tietoon perustuvia strategioita sellaisten immuunivasteiden hyödyntämiseksi, jotka voivat tukea taudinkestävyyden ja kasvun suorituskyvyn parantamista. Jotkin kanarodut ja -linjat ovat vastustuskykyisempiä tai alttiimpia erilaisille taudeille, ja näin ollen nämä linnut voivat ehkä valottaa immuuniprosesseja tai -reittejä, jotka vaikuttavat vastustuskykyisempään tai alttiimpaan tilaan. Tässä katsauksessa pyritään tunnistamaan mahdollisesti tärkeitä geenejä, joiden (suhteellinen) nousu- tai laskusääntely keskeisissä kudoksissa on johdonmukaista resistenttien ja alttiiden kanojen välillä. Kokkidioosin ja NE:n osalta IL-10:n suhteellinen alaregulaatio ja (hieman epäjohdonmukaisemmin) IFNγ:n nouseva regulaatio näyttävät olevan resistentimpien lintujen ominaisuuksia. IFN-α:n, IL-12:n ja IL-17D:n osalta tiedot eivät ole yhtä johdonmukaisia. NE-tutkimuksista saadut geeniekspressiotiedot ovat tunnistaneet joitakin mahdollisesti mielenkiintoisia, ehkä vähemmän hyvin tunnettuja, immuunijärjestelmään liittyviä geenejä (esim. TCF12, BCL2, IRF2, TRAF3, TAB3 jne.), jotka saattavat olla yhteydessä resistenttiin ja/tai alttiiseen fenotyyppiin. Salmonella ja kampylobakteeri ovat tärkeitä elintarvikkeiden välityksellä tarttuvia patogeenejä, joita kanan suolistossa esiintyy, ja tarttuva bursaalitauti ja tarttuva keuhkoputkentulehdus ovat myös tärkeitä siipikarjan virustauteja. Siksi pohdimme, onko näillä taudinaiheuttajilla esiintyvissä resistentti/herkkä tautimalleissa johdonmukaisia piirteitä, jotka liittyvät kokkidioosi- ja NE-tutkimusten tuloksiin. Ei ole odotettavissa, että ihanteelliset immuunivasteet näille taudinaiheuttajille olisivat identtiset, vaan pikemminkin, että voitaisiin tunnistaa johdonmukaisia tekijöitä, jotka voisivat auttaa jalostuksessa tai vaihtoehtoisten strategioiden laatimisessa yleisen taudinkestävyyden ja parven paremman (ja tehokkaamman) tuottavuuden tukemiseksi.

**Tulos**

Toivottavien immuunivasteiden tulkitseminen tautimalleista, joissa on vastustuskykyisiä ja alttiita kanoja.

**Esimerkki 1.1416**

Kehitettiin uusi SYBR Green -tekniikkaan perustuva reaaliaikainen RT-PCR-määritys genoryhmän III nautojen norovirusten (BoNoV) havaitsemiseksi, ja määritystä sovellettiin 419 ulostenäytteeseen, jotka oli saatu vasikoilta, joilla oli ja joilla ei ollut ripulia. Näytteet saatiin 190 norjalaisesta maito- ja nautakarjasta. BoNoV havaittiin 49,6 prosentissa näytteistä, jotka olivat peräisin 61,1 prosentista karjoista, mikä osoittaa, että BoNoV on yleinen Norjassa. Yleinen esiintyvyys ei eronnut merkittävästi ripulitautia sairastavien ja muiden kuin ripulitautia sairastavien näytteiden välillä. Polymeraasigeenisekvenssien analyysit osoittivat sekä genotyypin III/1 että III/2, joista genotyyppi III/2 (Newbury2:n kaltainen) oli yleisin. Havaitut kapsidisekvenssit rajoittuivat Newbury2:n kaltaiseen ja kimeeriseen Bo/Thirsk10/00/UK-kantaan. Norjassa kiertävien BoNoV:ien RNA-polymeraasin genotyypit ennustettiin sulamislämpötila-analyysin avulla. Haastekokeesta saadut lisätiedot viittaavat siihen, että suuri osa nuorista vasikoista erittää alhaisia BoNoV-pitoisuuksia pitkään sen jälkeen, kun ne ovat toipuneet siihen liittyvästä ripulista. Tulokset voivat selittää osan aiempien tutkimusten havaitsemisasteiden eroista ja miksi joissakin tutkimuksissa ei ole havaittu merkittäviä eroja esiintyvyydessä niiden vasikoiden välillä, joilla on ja joilla ei ole ripulia. Ne voivat myös tuoda uutta valoa joihinkin norovirusinfektioiden epidemiologisiin näkökohtiin.

**Tulos**

SYBR Green -pohjainen reaaliaikainen RT-PCR-määritys naudan norovirusten havaitsemiseksi ja genotyyppien ennustamiseksi sekä kliinisen merkityksen arvioimiseksi Norjassa.

**Esimerkki 1.1417**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä - koronavirus (SARS-CoV) aiheuttaa hengitysteitse tarttuvan taudin. Taudin tehokas ja tarkka diagnosointi varhaisessa vaiheessa on välttämätöntä taudin leviämisen estämiseksi ja viruslääkehoidon toteuttamiseksi. Tässä tutkimuksessa kasvatimme monoklonaalisia vasta-aineita SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiinia (N-proteiini) vastaan ja kartoitimme epitooppeja käyttämällä erilaisia typistettyjä N-proteiinifragmentteja. Näiden epitooppien kartoittaminen oli arvokasta serologisessa diagnostiikassa käytettävien parivasta-aineiden rakentamisessa. Tulokset osoittivat, että kaikki kuusi kasvatettua mAb:tä jakautuivat kahteen ryhmään, jotka tunnistivat aminohappojen 249-317 (A-ryhmä) tai 317-395 (B-ryhmä) alueen. Tämä aminohappojen 249-395 välinen alue sisältää vallitsevia B-soluepitooppeja, jotka sijaitsevat N-proteiinin C-terminaalissa. Sandwich-ELISA-pakkauksen rakentamiseksi valittiin yksi vasta-ainepari, joka koostui N-proteiinispesifisestä kanin polyklonaalisesta vasta-aineesta ja SARS-CoV:n N-proteiinispesifisestä mAb:stä. Kitillä pystyttiin spesifisesti osoittamaan SARS-CoV:n N-proteiinit seeruminäytteistä.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen N-proteiinia vastaan tarkoitettujen monoklonaalisten vasta-aineiden karakterisointi ja käyttö

**Esimerkki 1.1418**

Hiiren hepatiittiviruskannan A59 (MHV-A59) replikaasigeenituotteen, pp1a:n, proteolyyttinen prosessointi johtaa polypeptidien p28, p65, p50 ja p240 muodostumiseen infektoituneissa soluissa. Aiemmin tunnistettujen p28:n ja p65:n pilkkoutumiskohtien perusteella p50:n pilkkoutumiskohdan ehdotettiin esiintyvän Ala-1262:n ja Ala-1263:n välissä. Mutageneesin ja in vitro -halkaisumääritysten tulokset osoittavat, että PLP-1 pystyi pilkkoutumaan in trans, kun ehdotettu p50-halkaisusekvenssi korvasi p28-halkaisusekvenssin. Mutageneesillä tutkittiin myös Gly-904:n ja Val-905:n välistä pilkkoutumista, joka on pilkkoutumiskohta, jonka ennustetaan tuottavan p65:n esiastetta, p72:ta, jota havaittiin soluissa, jotka olivat infektoituneet MHV-kannan JHM:llä, mutta eivät MHV-A59:llä. Pilkkoutumista ei voitu havaita käyttämällä substraattia, joka sisälsi sekä p65-kohdan että ennustetun p72:n pilkkoutumissekvenssin. Näin ollen näytti siltä, että PLP-1 voi tunnistaa ehdotetun p50-sekvenssin mutta ei ennustettua p72-kohtaa käytetyissä in vitro -olosuhteissa.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen papaiinin kaltaisen proteinaasi 1:n in vitro -luonnehdinnan jatkaminen: PP1a:n pilkkomissekvenssivaatimukset.

**Esimerkki 1.1419**

Tauti leviää ihmisten liikkuessa ja joutuessa kosketuksiin toistensa kanssa. Näin ollen yksilöiden liikkuvuusmallit ovat ratkaisevan tärkeitä tautidynamiikan ymmärtämisessä. Tässä tutkimuksessa selvitetään ihmisten liikkuvuuden vaikutusta HIV:n leviämiseen eri puolilla Keniaa. Rakennamme SIR-metapopulaatiomallin, joka kattaa maan eri alueet. Parametrisoimme mallin käyttämällä väestönlaskentatietoja, HIV-tietoja ja matkapuhelintietoja, jotka on otettu käyttöön ihmisten liikkuvuuden seuraamiseksi. Havaitsimme, että eri alueiden välisellä liikkumisella näyttää olevan suhteellisen pieni kokonaisvaikutus hiv-tapausten kokonaismäärän kasvuun Keniassa. Tärkein seuraus liikkumismalleista oli kuitenkin taudin siirtyminen korkean tartuntatason alueilta matalan esiintyvyyden alueille. Liikkuvuus lisää hieman hiv-tapausten määrää alueilla, joilla hivin esiintyvyys on alun perin alhainen, ja vähentää hieman tapauksia alueilla, joilla hivin esiintyvyys on alun perin korkea. Keskustelemme siitä, miten alueellisia hiv-malleja voitaisiin käyttää kansanterveyden suunnittelussa. Tämä artikkeli on ensimmäinen yritys mallintaa hivin leviämistä matkapuhelintietojen avulla, ja käsittelemme myös lähestymistavan rajoituksia.

**Tulos**

Ihmisten liikkuvuuden vaikutus hivin leviämiseen Keniassa

**Esimerkki 1.1420**

Luuydin sisältää heterogeenisen solupopulaation, joka osallistuu sairaiden elinten, myös keuhkojen, uudistumiseen ja korjaamiseen. Tässä tutkimuksessa eristimme ja luonnehdimme progenitoriepiteelisoluja 4-5 viikon ikäisten itiövapaiden sikojen luuytimestä. Mikroskooppisesti viljellyillä soluilla oli epiteelin kaltainen morfologia. Fenotyyppisesti nämä solut ekspressoivat kantasolujen merkkiaineita oktameeria sitovaa transkriptiotekijää (Oct4) ja vaiheen spesifistä alkion antigeenia-1 (SSEA-1), alveolaaristen kantasolujen merkkiainetta Clara-solujen erittävää proteiinia (Ccsp) ja epiteelisolujen merkkiaineita pan-sytokeratiinia (Pan-K), sytokeratiini-18:a (K-18) ja okkludiinia. Kun niitä kasvatettiin epiteelisolujen kasvualustassa, esiasteen epiteelisolut ilmaisivat tyypin I ja II keuhkosolujen merkkiaineita. Seuraavaksi tutkittiin näiden solujen alttiutta influenssavirukselle. Progenitoriepiteelisolut ekspressoivat sialiinihapporeseptoreita, joita lintujen ja nisäkkäiden influenssavirukset käyttävät, ja ne olivat influenssaviruksen replikaation kohteita. Lisäksi erilaistuneet tyypin II mutta eivät tyypin I keuhkosolut tukivat influenssaviruksen replikaatiota. Tietomme osoittavat, että olemme tunnistaneet luuytimestä ainutlaatuisen esiasteen epiteelisolupopulaation, jolla saattaa olla potentiaalia hengitysteiden rekonstituutioon ja joka voi olla hyödyllinen malli solupohjaisille hoitomuodoille tarttuvien ja ei-tarttuvien keuhkosairauksien hoitoon.

**Tulos**

Sian luuytimestä peräisin olevat epiteelisolut ilmentävät kantasolumerkkejä ja tukevat influenssaviruksen replikaatiota in vitro.

**Esimerkki 1.1421**

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 maksutta niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on toiminnassa. virusten nimien ja lajien nimien välillä olisi muuttaa viruslajien nykyiset nimet ei-latinoiduiksi binominimiksi. Tällaista järjestelmää, jota kasvivirologit ovat kannattaneet jo vuosia, on se, että nykyisen lajinimen lopussa oleva sana "virus" korvataan suvun nimellä, joka myös päättyy "-virus". Tällöin tuhkarokkoviruksesta tulee tuhkarokkomorbillivirus, hepatiitti A -viruksesta hepatiitti A -hepatovirus ja tupakan mosaiikkiviruksesta tupakan mosaiikkitobamovirus. Tällaisen järjestelmän, joka voitaisiin toteuttaa ongelmitta noin 98 prosenttiin kaikista viruslajien nimistä, etuna on, että suvun nimen sisällyttäminen lajinimeen antaa lisätietoa viruksen ominaisuuksista. Siirtyminen binomisiin lajinimiin ei vaikuttaisi virusten yleisiin englanninkielisiin tai muihin kieliin, sillä nimet, kuten tuhkarokkovirus tai virus de la rougeole, pysyisivät ennallaan. ICTV:ssä keskustellaan parhaillaan mahdollisuudesta ottaa käyttöön binomiset lajinimet, ja jokin päätös tehdään todennäköisesti lähitulevaisuudessa. Koska virusten yleisnimiä käytetään toistuvasti tieteellisissä teksteissä, on tarpeen lyhentää niitä, ja ICTV on julkaissut useita luetteloita virusten nimien suositelluista lyhenteistä. Koska viruslajien nimiä käytetään julkaisuissa vain hyvin harvoin, niiden lyhentämiselle ei ole tarvetta. Jos viruslajien binominimitykset otetaan tulevaisuudessa käyttöön, se ei tietenkään vaikuta virusten yleisnimien lyhenteisiin.

**Tulos**

Virukset ja bioterrorismi

**Esimerkki 1.1422**

GHS; USAID; CDC; WHO Taustaa: Vuonna 2016 Vietnamin terveysministeriö laajensi osana globaalia terveysturvaohjelmaa nykyistä influenssan vakavia akuutteja hengitystieinfektioita (SARI) koskevaa valvontatutkimustaan siten, että siihen sisällytettiin seitsemän uuden viruksen aiheuttaman hengitystiepatogeenin testaus. Tässä artikkelissa kuvataan laajennetun SARI-valvonnan toteuttamiseksi Vietnamissa toteutettuja toimia ja raportoidaan tietoja yhden vuoden ajalta laajennetusta valvonnasta. Prosessi, jolla laajennettiin rutiinitesteissä reaaliaikaisella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (rRT-PCR) testattavien taudinaiheuttajien joukkoa, sisälsi laboratoriokoulutusta, reagenssien hankintaa/jakelua sekä SARI-valvonnan epidemiologisten käytäntöjen vahvistamista ja yhdenmukaistamista valvontakohteissa ja alueellisissa tutkimuslaitoksissa. : Valvontatiedot osoittivat, että alueellisten tutkimuslaitosten laboratorioiden testaamista 4003 näytteestä 20,2 prosenttia (n = 810) oli positiivisia influenssaviruksen suhteen. Influenssanegatiivisista 3193 näytteestä 41,8 % (n = 1337) oli positiivisia vähintään yhdelle muulle kuin influenssavirukselle, joista 16,2 % (n = 518), 13,4 % (n = 428) ja 9,6 % (n = 308) oli positiivisia hengitystieoireyhtymävirukselle, rinovirukselle ja adenovirukselle. Vietnamin hallitus on osoittanut, että hengitystievirusten seurannan laajentaminen vahvistamalla ja rakentamalla influenssafoorumia on toteutettavissa, tehokasta ja käytännöllistä. adenovirus, maailmanlaajuinen terveysturva, influenssavirus, hengitystieinfektio, rinovirus, vakava akuutti hengitystieinfektio, Vietnam | 633 ALROY et AL.

**Tulos**

Vakavien akuuttien hengitystieinfektioiden (SARI) valvonnan laajentaminen influenssan ulkopuolelle: Prosessi ja tiedot yhden vuoden toteutuksesta Vietnamissa

**Esimerkki 1.1423**

Tämä on esipainosversio, jota ei ole vielä vertaisarvioitu, ja lukijoiden on kohdeltava sitä sen mukaisesti. 2 Yhteenveto Taustaa: COVID-19-tauti on muuttunut maailmanlaajuiseksi pandemiaksi, joka asettaa ennennäkemättömiä haasteita maailmanlaajuiselle yhteisölle. Tautitilanteen ymmärtäminen ja tulevien kehityskulkujen suunnittelu perustuu pitkälti taudin leviämistä ja kuolleisuutta koskeviin tietoihin. Eri maista tulevat viralliset tiedot ovat kuitenkin hyvin epäluotettavia: oireet muistuttavat flunssan oireita useimmissa tapauksissa, ja rajalliset seulontaresurssit ja viivästyneet testausmenettelyt voivat osaltaan aliarvioida tautitaakkaa. Anekdoottisia ja rajoitetumpia tietoja on saatavilla, mutta vain harvat ovat järjestelmällisesti yhdistäneet niitä virallisiin tilastoihin, jotta epidemiasta saataisiin yhtenäinen kuva. Tässä tutkimuksessa mallinnetaan reaaliaikaisesti kehittyvää epidemiaa, jotta taudin tilaa voidaan ymmärtää. Keskitymme tapaukseen, jossa tauti leviää Iranissa, joka on yksi taudin epikeskuksista vuoden 2020 ensimmäisinä kuukausina. Kehitämme epidemian yksinkertaisen dynaamisen mallin, jonka avulla saadaan luotettavampi kuva taudin tilasta olemassa olevien tietojen perusteella. Yleisen SEIR-kehyksen (Susceptible, Exposed, Infected, and Recovered) pohjalta sisällytämme kaksi käyttäytymiseen ja logistiikkaan liittyvää näkökohtaa. Ensinnäkin otamme huomioon endogeeniset muutokset kontaktien määrässä (keskimääräinen kontakti henkilöä kohti), kun kuolemantapauksia ilmoitetaan enemmän. Tämän seurauksena lisääntymisluku muuttuu mallissa endogeenisesti. Toiseksi erotamme raportoidut ja todelliset tapaukset toisistaan sisällyttämällä yksinkertaisia muotoiluja sille, miten vain osa tapauksista saatetaan diagnosoida ja miten tämä osuus muuttuu epidemian etenemisen myötä. Mallia estimoidessamme käytämme sekä virallisia tietoja että löydettyjä tartunnan saaneita matkustajia ja lääketieteen epävirallisia arvioita ja kolmioimme näitä lähteitä saadaksemme kokonaisvaltaisemman kuvan. Kalibrointia täydennetään muodostamalla todennäköisyysfunktio todellisten aikasarjatietojen havainnoimiseksi ehdollisena malliparametreista ja suorittamalla Markov Chain Monte Carlo -simulaatioita. Mallia käytetään arvioimaan nykyisiä "todellisia" tartunta- ja kuolemantapauksia. Analysoimme taudin tulevaa kulkua kuudella ehdolla, jotka liittyvät kausivaikutuksiin ja sosiaaliseen etääntymiseen tähtääviin poliittisiin toimenpiteisiin. Malli toistaa tarkasti aiemmat tiedot, mutta osoittaa myös, että todellisten tapausten määrä on todennäköisesti paljon suurempi. Arvioimme noin 493 000 nykyistä tartuntatapausta (90 % CI: 271K-810K), koska 1 Persian tiivistelmä artikkelista on liitteenä. است موجود انتها ضمیمه در فارسی به مقاله خالصه.

**Tulos**

Simulointiin perustuva arvio COVID-19:n leviämisestä Iranissa.

**Esimerkki 1.1424**

Tausta Eläinperäisten influenssavirusten aiheuttamien ihmisiin kohdistuvien infektioiden vakavuusprofiilin kuvaaminen on osa pandemiariskin arviointia ja tärkeä osa tautiepidemiologian arviointia. Tavoitteenamme oli arvioida Kiinassa vuoden 2013 alussa ilmaantuneen lintuinfluenssa A H7N9 -viruksen aiheuttamien ihmisinfektioiden kliinistä vakavuutta. Ennaltaehkäisy. Arvioimme kuoleman, mekaanisen ventilaation ja teho-osastolle joutumisen riskin potilaille, jotka tarvitsivat sairaalahoitoa lääketieteellisistä syistä. Käytimme myös tietoja laboratoriossa todetuista tapauksista, jotka havaittiin influenssan kaltaisten sairauksien valvonnassa, arvioidaksemme oireiden aiheuttaman kuoleman riskin. 17 potilasta, jotka olivat vielä sairaalassa, arvioimme kaikenikäisten potilaiden kuolemanriskin olevan 36 % (95 % CI 26-45) sairaalaan tullessa. Mekaanisen ventilaation tai kuoleman riski (69 %, 95 % CI 60-77) ja tehohoitoyksikköön ottamisen, mekaanisen ventilaation tai kuoleman riski (83 %, 76-90) olivat suuret. Kun käytetään oletuksia, jotka koskevat A-H7N9-infektioon liittyvää influenssan kaltaista sairautta sairastavien potilaiden seurantaverkoston kattavuutta ja hoitoon hakeutumista, sekä pro rata -ekstrapolointia, arvioimme, että kuolemantapausten riski voisi olla 160 (63-460) ja 2800 (1000-9400) välillä 100 000:aa oireellista tapausta kohti. Tulkinta Lintuinfluenssa A H7N9 -viruksen aiheuttamat ihmisinfektiot näyttävät olevan vähemmän vakavia kuin aiemmin on raportoitu. Monia lieviä tapauksia on saattanut jo esiintyä. Ihmisten tartuntariskin minimoimiseksi tarvitaan jatkuvaa valppautta ja jatkuvia intensiivisiä torjuntatoimia. Rahoitus

**Tulos**

Lintuinfluenssa A H7N9 -viruksen aiheuttama ihmisinfektio: kliinisen vakavuuden arviointi.

**Esimerkki 1.1425**

Sian aminopeptidaasi N (pAPN) on solukalvoproteiini ja sikojen koronavirusten toiminnallinen reseptori. Tässä kuvataan pAPN:n heterologinen ilmentäminen ilman signaalipeptidiä BL21(DE3)pLysS-isäntäsoluissa. Escherichia coli (E. coli), jossa oli rekombinantti-konstruktio, indusoitiin tehokkaasti ilmentämään pAPN-proteiinia korkealla tasolla. Tutkittiin pAPN:n ilmentymisen kannalta optimaalisin ilmentymisprofiili. Puhdistetulla pAPN:llä inokuloimalla kani saatiin aikaan korkea spesifisen vasta-aineen titterointi. Biologisesti vasta-aine reagoi joko pAPN:ää ilmentävän E. colin tai natiivin pAPN:n kanssa sian kivessolujen pinnalla. PAPN ja sen spesifinen vasta-aine estivät tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen infektion in vitro. Lisäksi pAPN:n lokalisaatiota sian ohutsuolessa analysoitiin immunohistokemiallisesti.

**Tulos**

Prokaryoottisessa ilmentymisjärjestelmässä tuotetun sian aminopeptidaasi N:n ilmentäminen ja toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.1426**

Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että ihmisen γδ-T-solut toimivat ei-klassisina T-soluina ja osallistuvat sekä synnynnäiseen että adaptiiviseen immuunivasteeseen infektioissa. Vγ2 Vδ2 T-soluja (joita kutsutaan myös Vγ9 Vδ2 T-soluiksi) esiintyy vain kädellisillä, ja ihmisillä ne edustavat hallitsevaa kiertävää γδ T-solujen alaryhmää. Kädellisten Vγ2 Vδ2 T-solut ovat ainoa γδ T-solujen alaryhmä, joka kykenee tunnistamaan mikrobien fosfoantigeenin. Koska kädellisten Vγ2 Vδ2 T-solut muistuttavat ihmisen Vγ2 Vδ2 T-soluja, ihmisen Vγ2 Vδ2 T-solujen biologian ja toiminnan ymmärtämiseksi on tehty perusteellisia tutkimuksia makakkeilla. Tässä artikkelissa tarkastellaan viimeaikaista edistystä Vγ2 Vδ2 T-solujen immuunibiologiassa infektioissa.

**Tulos**

Ag-spesifisten γδ T-solujen immunologinen käyttäytyminen infektioissa.

**Esimerkki 1.1427**

Taustaa: SaKaeon maakunnassa, Thaimaassa. Menetelmät: Syyskuun 1. päivän 2003 ja elokuun 31. päivän 2005 välisenä aikana testasimme sairaalapotilaat, joilla oli akuutti alempien hengitysteiden sairaus, ja avohoitokontrollit, joilla ei ollut kuumetta tai hengitystieoireita, HRV:iden varalta polymeraasiketjureaktiolla ja molekyylityypisoimalla valikoituja HRV:tä. Vertailimme HRV:n havaitsemista sairaalahoitopotilaiden ja kontrolliryhmien keskuudessa ja arvioimme ilmoittautumiskorjatun ilmaantuvuuden. Tulokset: HRV:tä havaittiin 315:llä (16 %) 1919:stä sairaalahoidossa olleesta potilaasta ja 27:llä (9,6 %) 280:sta kontrollista. Lapsilla oli eniten HRV-havaintoja (sairaalahoidossa: ,1 vuotta: 29 %, 1-4 v: 29 %, 65 vuotta: 9%; controls: ,1 v: 24 %, 1-4 vuotta: 14 %, 65 vuotta: 2,8 %). Ilmoittautumiskorjatut sairaalahoitoon joutuneiden HRV:n havaitsemisprosentit olivat korkeimmat ,1-vuotiaiden (1038/100 000 henkeä/vuosi), 1-4-vuotiaiden (457) ja 65-vuotiaiden (71) keskuudessa. Kaikki kolme HRV-lajia tunnistettiin, HRV-A oli yleisin laji useimmissa ikäryhmissä, mukaan lukien ,1-vuotiaat lapset (61 %) ja kaikki aikuisten ikäryhmät. HRV-C oli yleisin laji 1-4-vuotiaiden (51 %) ja 5-19-vuotiaiden (54 %) ikäryhmissä. Kontrolleihin verrattuna sairaalahoitoon joutuneilla aikuisilla (19 vuotta) ja lapsilla oli todennäköisemmin HRV-paljastumia (odds ratio [OR]: 4,8, 95 prosentin luottamusväli [CI]: 1,5, 15,8; OR: 2,0, CI: 1,2, 3,3, vastaavasti) ja sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla oli todennäköisemmin HRV-A (OR 1,7, CI: 0,8, 3,5) tai HVR-C (OR 2,7, CI: 1,2, 5,9) havainto. Päätelmät: HRV-arvot olivat korkeat sairaalahoidossa olevilla lapsilla ja vanhuksilla, mutta myös oireettomilla lapsilla oli huomattavia HRV-havaintoja. HRV (kaikki lajit) sekä HRV-A- ja HRV-C-paljastumat olivat epidemiologisesti yhteydessä sairaalahoitoon. HRV:tä vastaan tehokkaat hoito- tai ennaltaehkäisymuodot voisivat vähentää HRV:n aiheuttamia sairaalahoitoja Thaimaassa.

**Tulos**

Ihmisen rinovirusinfektiot Thaimaan maaseudulla: Rhinovirus sekä taudinaiheuttajana että aiheuttajana.

**Esimerkki 1.1428**

Taustaa: Ubikitiini-/proteasomijärjestelmän (UPS) suorittama proteiinien ubikitinaatio ja/tai hajottaminen on tunnustettu kriittiseksi mekanismiksi monien keskeisten solutoimintojen säätelyssä. UPS:n merkitys viruspatogeneesissä on tullut yhä ilmeisemmäksi. Olemme aiemmin osoittaneet hiiren kardiomyosyyttien avulla, että UPS:llä on keskeinen rooli eri sairauksiin liittyvän tärkeän ihmisen patogeenin, coxsackievirus B3:n (CVB3), replikaatiossa. Taustamekanismien selvittämiseksi tarkemmin tutkimme UPS:n ja CVB3:n välistä vuorovaikutusta keskittyen ubikitinaation rooliin viruksen elinkaaressa. Menetelmä/pääasialliset tulokset: Kuten arvioitiin in situ -hybridisaatiolla, Western blot -testillä ja plakkimäärityksellä, osoitimme, että proteasomin esto vähensi CVB3:n RNA:n replikaatiota, proteiinisynteesiä ja virustittereitä HeLa-soluissa. 20S-proteasomin aktiivisuudessa ei tapahtunut ilmeisiä muutoksia CVB3-infektion jälkeen. Havaitsimme kuitenkin, että virusinfektio johti proteiini-ubikitiinikonjugaattien kertymiseen, johon liittyi vapaan ubikitiinin vähentynyt proteiiniekspressio, mikä viittaa ubikitinaation tärkeään rooliin UPS-välitteisessä virusreplikaatiossa. Käyttämällä pientä häiritsevää RNA:ta osoitimme, että ubikitiinin geenien hiljentäminen vähensi merkittävästi virustittereitä, mahdollisesti proteiinien ubikitinaation alenevan säätelyn ja sitä seuraavan proteiinien toiminnan ja/tai hajoamisen muuttumisen kautta. Deubikitinoivien entsyymien estäminen ilmeisesti tehostaa proteasomin estäjien estäviä vaikutuksia CVB3:n replikaatioon. Lopuksi osoitimme immunoprezipitaation avulla, että koksasakkieviruspolymeraasi 3D oli posttranslationaalisesti modifioitu ubikitinaation avulla, ja tällainen modifikaatio saattaa olla edellytys sen toiminnalle viruksen genomin transkriptionaalisessa säätelyssä. Päätelmät: Coxsackievirusinfektio edistää proteiinien ubikitinaatiota, mikä edistää tehokasta virusreplikaatiota todennäköisesti viruspolymeraasin ubikitiinimodifikaation kautta.

**Tulos**

Ubikvitinaatio on välttämätöntä Coxsackievirus B3:n tehokkaalle replikaatiolle.

**Esimerkki 1.1429**

Kissoilla primaarista tai sekundaarista immuunivälitteistä trombosytopeniaa on kuvattu tai luonnehdittu harvoin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää verihiutaleisiin sitoutuneet vasta-aineet (PBA) virtaussytometrisellä määrityksellä sekä terveillä että trombosytopeenisilla kissoilla. Suora PBA-testi tehtiin 42 trombosytopeniselle kissalle (trombosyyttien määrä 6e179 Â 10 9 /l, mediaani 56 Â 10 9 /l). Näistä 42 kissasta 19:llä oli positiivinen PBA-testitulos, joista 17:llä katsottiin olevan sekundaarinen immuunivälitteinen trombosytopenia (sITP). Taustalla olevia sairauksia olivat rasvanekroosit (neljä tapausta), kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (kolme), kissan leukemiavirusinfektiot (kaksi) tai kissan immuunikatovirusinfektiot (kaksi), lymfooma (kaksi), leukemia (yksi), hepatiitti (yksi), pyelonefriitti (yksi) tai kilpirauhasen liikatoiminta (yksi). Kahdella kissalla ei todettu mitään perussairautta, mikä viittaa primaariseen immuunivälitteiseen trombosytopeniaan (pITP). PBA-testi oli negatiivinen 23 kissalla, joilla oli diagnosoitu erilaisia perussairauksia, ja 47 terveellä kontrollikissalla, joiden trombosyyttiarvot olivat viitealueella. Vain seitsemällä 42:sta trombosytopeniaa sairastavasta kissasta (trombosyyttiarvo 10e57 Â 10 9 /l, mediaani 34 Â 10 9 /l) oli spontaania verenvuotoa. Tämä tutkimus viittaa siihen, että verihiutaleiden immuunivälitteinen tuhoutuminen saattaa olla tärkeä patologinen mekanismi eri perussairauksien aiheuttamassa kissojen trombosytopeniassa. Kissoilla pITP näyttää olevan harvoin diagnosoitu.

**Tulos**

Verihiutaleisiin sitoutuneet vasta-aineet, jotka on havaittu virtaussytometrisellä määrityksellä trombosytopeniaa sairastavilla kissoilla.

**Esimerkki 1.1430**

Koronaviruksiin kuuluva erittäin tarttuva sikojen tarttuva gastroenteriittivirus (TGEV) aiheuttaa ripulia ja suurta kuolleisuutta porsaissa, mikä aiheuttaa vakavia taloudellisia tappioita sianlihateollisuudelle maailmanlaajuisesti. Tässä tutkimuksessa käytimme Lactobacillus plantarumia (L. plantarum) ankkuroimaan TGEV-antigeenin (S) ilmentymisen dendriittisiin soluihin (DC) dendriittisiin soluihin kohdistuvien peptidien (DCpep) avulla. Tulokset osoittavat, että S-antigeeni voitiin havaita L. plantarumin pinnalla eri havaitsemismenetelmillä. Lisäksi käytettiin virtaussytometria- ja ELISA-tekniikoita mittaamaan solu-, limakalvo- ja humoraalisia immuunivasteet eri suun kautta syötetyissä hiiriryhmissä. Saadut tulokset osoittivat, että S-DCpep-fuusioproteiineja ilmentävä L. plantarum indusoi merkittävästi B7-molekyylien korkeita ilmentymistasoja DC:ssä sekä korkeita IgG-, sekretorisen IgA:n sekä IFN-γ- ja IL-4-sytokiinien tasoja muihin ryhmiin verrattuna. Näin ollen DC-kohdennettujen antigeenien pintaekspressio indusoi onnistuneesti solu-, limakalvo- ja humoraalisen immuniteetin hiirissä, ja sitä voitaisiin käyttää rokotteena.

**Tulos**

Tarttuvan gastroenteriittiviruksen piikkiantigeenia ilmentävällä Lactobacillus plantarumilla immunisoitujen hiirten immuunivasteen karakterisointi.

**Esimerkki 1.1431**

Kardiotoksisuus on tunnettu doksorubisiinin (DOX) sivuvaikutus, mutta ilmiöön johtavat mekanismit eivät ole vielä täysin selvillä. Lääkkeen aiheuttaman toimintahäiriön alkamisen ennustaminen on vaikeaa, ja se perustuu edelleen suurelta osin sydänvaurion merkkiaineena kiertävän sydäntroponiinin (cTn) havaitsemiseen. Viime vuosina useissa tutkimuksissa on keskitytty mikroRNA:iden (miRNA:t) mahdolliseen osuuteen DOX:n aiheuttamassa toksisuudessa in vitro, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Viime aikoina useat ryhmät ovat käyttäneet eläinmalleja jäljitelläkseen potilaiden tilaa, tutkiakseen DOX:n häiritsemiä biologisia reittejä ja yksilöidäkseen sydäntoksisuuden diagnostisia merkkiaineita. Tarkastelimme useiden tutkimusten tuloksia, joissa tutkittiin sydämen miRNA:iden ilmentymistä DOX-hoidon jyrsijämalleissa. Käsittelimme myös kahdesta julkaisusta saatuja tietoja, jotka viittaavat kiertävien miRNA:iden mahdolliseen käyttöön DOX:n aiheuttaman kardiotoksisuuden biomarkkereina. Valitettavasti näistä tutkimuksista saatiin vain vähän tietoa, sillä kandidaatti-miRNA:iden valintamenetelmät ja heterogeenisuus kardiotoksisuuden arvioinnissa haittasivat suuresti löydösten uutuutta ja kestävyyttä. Ainakin yksi kiertävä miRNA, miR-1, osoitti kuitenkin hyvää potentiaalia lääkkeen aiheuttaman sydämen toimintahäiriön alkamisen varhaisena biomarkkerina. Eläinmallien käyttö DOX:n aiheuttaman kardiotoksisuuden tutkimisessa auttaa varmasti kaventamaan kuilua perustutkimuksen ja kliinisen käytännön välillä. Tästä huolimatta useat seikat, kuten merkityksellisten miRNA:iden valinta ja kardiotoksisuuden vähemmän kuin optimaalinen arviointi, rajoittivat suuresti tähän mennessä saatuja tuloksia. Potilaisiin perustuvien tutkimusten yhdistäminen prekliinisten mallien käyttöön voi kuitenkin olla avain moniin vastaamattomiin kysymyksiin, jotka koskevat kardiotoksisuuden patofysiologiaa ja varhaista havaitsemista.

**Tulos**

MikroRNA:iden rooli doksorubisiinin aiheuttamassa kardiotoksisuudessa: yleiskatsaus prekliinisiin malleihin ja syöpäpotilaisiin.

**Esimerkki 1.1432**

h i g h l i g h t s - Ehdotetaan muutettua yhteisöverkkomallia, jossa yhteisöt ovat heterogeenisiä. - Kullekin yhteisölle esitetään matemaattinen epidemiamalli, joka perustuu tähän verkostoon. - Tutkitaan alkuperäisen tartuntasolmun sijainnin vaikutusta epidemian leviämiseen. - Tutkitaan yhteisöjen välisen heterogeenisuuden vaikutusta epidemian leviämiseen. a b s t r a c t Monissa reaalimaailman verkoissa on yhteisöllinen rakenne, ja eri yhteisöillä voi usein olla heterogeenisuutta. Tässä artikkelissa rakennamme yhteisöjen heterogeenisuus huomioon ottaen uuden yhteisöverkkomallin, jossa yhteisöillä on merkittäviä eroja keskimääräisessä asteessa. Tämän heterogeenisen yhteisöverkon perusteella ehdotamme uutta matemaattista epidemiamallia kullekin yhteisölle ja tutkimme epidemian dynamiikkaa tässä verkkomallissa. Huomaamme, että alkuperäisen tartuntasolmun sijainti vaikuttaa ainoastaan leviämisnopeuteen ja tuskin vaikuttaa epidemian esiintyvyyteen. Ja koko verkon epidemian kynnysarvo laskee yhteisöjen välisen heterogeenisuuden kasvaessa. Lisäksi epidemian esiintyvyys kasvaa heterogeenisuuden kasvaessa epidemian kynnyksen ympärillä, kun taas päinvastainen tilanne vallitsee, kun tartuntanopeus on paljon suurempi kuin epidemian kynnysarvo. (B. Song). esimerkiksi vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) vuonna 2003, H1N1-influenssa A -virus vuonna 2009, H7N9-lintuinfluenssavirus vuonna 2013, Ebola-virus vuonna 2014 ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) vuonna 2015. Epidemian leviämisongelmaan on kiinnitetty vuosien varrella paljon huomiota, ja ihmiset haluavat ennustaa epidemian leviämissuuntauksen ja toteuttaa tehokkaita kansanterveystoimia rajallisella rokotetarjonnalla. Koska verkkojen topologisilla ominaisuuksilla on suuri vaikutus epidemian leviämisen dynamiikkaan, on tarpeen tarkastella yhteisön rakenteen vaikutusta epidemian leviämiseen. Tähän mennessä on saatu paljon tuloksia epidemian dynamiikasta yhteisöverkoissa [12, 14, 16, 29, 30] . Todellisen verkon simuloimiseksi rakennettiin monia erilaisia yhteisöverkkomalleja, jotka perustuivat klassisiin verkkoihin, ja lisäksi otettiin huomioon joitakin yksilöllisiä käyttäytymisominaisuuksia todellisissa verkoissa (kuten satunnaiskävely, pitkän matkan hyppy ja tietoisuus). Liu ja Hu tutkivat SIS (susceptible-infected-susceptible) -dynamiikkaa satunnaisessa yhteisöverkkomallissa, jossa todennäköisyys p (q) intra-(inter-)

**Tulos**

Epidemian leviämisen mallintaminen ja analysointi heterogeenisissä yhteisöverkoissa.

**Esimerkki 1.1433**

Biomolekulaarinen NMR osallistuu nykyään rutiininomaisesti uusien kemiallisten kokonaisuuksien kehittämisen jokaiseen vaiheeseen ennen kliinisiä tutkimuksia. NMR:n monipuolisuus - ligandien sitoutumisen havaitsemisesta laajalla affiniteettialueella ja monenlaisista lääkekohteista, joihin liittyy runsaasti molekyylitietoa, metabolomiseen profilointiin sekä ex vivo että in vivo - on tasoittanut tietä laajalle levinneille sovelluksille akateemisessa maailmassa ja lääketeollisuudessa. Sekä proteomiikka että alustava kohdevalinta hyötyvät NMR:stä: NMR:n avulla tehdyissä seulonnoissa tunnistetaan johtavia yhdisteitä, jotka kykenevät estämään proteiini-proteiini-interaktioita, jotka ovat edelleen yksi vaikeimmista lääkekehitystehtävistä lääkekehityksessä. NMR-laitteiston parannukset ovat mahdollistaneet pääsyn mikrogrammien alueelle kasvikemiassa, minkä pitäisi johtaa uusien bioaktiivisten luonnonyhdisteiden löytämiseen. Lääkekemistien ohjaaminen johtolankojen optimointiprosessin läpi antamalla yksityiskohtaista tietoa proteiini-ligandi -vuorovaikutuksista on johtanut vaikuttavaan menestykseen uusien lääkkeiden kehittämisessä. Biofluidin koostumuksen tutkiminen - metabonomia - antaa tietoa farmakokinetiikasta ja auttaa toksikologisen turvallisuuden arvioinnissa eläinmallijärjestelmissä. In vivo -magneettiresonanssispektroskopialla tutkitaan yhä tarkemmin metaboliittien jakautumista elävissä soluissa ja kudoksissa, mikä vaikuttaa merkittävästi syöpälääkkeiden tai neurologisten häiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kehittämiseen. Esitetään katsaus viimeaikaisen lääkekehityksen eri vaiheisiin ja selvitetään yhteyksiä NMR-menetelmien viimeisimpiin edistysaskeliin.

**Tulos**

Biomolekulaarinen NMR: lääkkeiden löytämisen apuväline Tämä katsaus on peräisin teemanumerosta Combinatorial chemistry and molecular diversity Edited

**Esimerkki 1.1434**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus Kansainvälinen matkailu Pyhiinvaeltajat a b s t r a c t Tavoite: Tavoitteena oli arvioida Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta (MERS-CoV) koskevien tietojen tasoa Hajj-pyhiinvaeltajien keskuudessa ennen terveysvalistusohjelmaa ja sen jälkeen kansainvälisissä rokotuskonsultaatioissa Ranskassa. Menetelmät: Peräkkäiset aikuiset (>18-vuotiaat), jotka kävivät ennen Hajj-matkaa meningokokkirokotuksessa, saivat täyttää anonyymin kyselylomakkeen, jossa oli suljettuja vastauksia ja jossa arvioitiin heidän tietämystään MERS-CoV:stä. Neuvonnan aikana annettujen tietojen tehokkuuden arvioimiseksi pyhiinvaeltaja täytti saman kyselylomakkeen ennen neuvontaa, jossa annettiin tietoa MERS-CoV:stä, ja sen jälkeen. Tulokset: Tutkimukseen osallistuneista 82:sta aikuisesta Hajj-pyhiinvaeltajasta alle 25 prosenttia oli tietoinen tartuntareiteistä, oireista ja ennaltaehkäisevästä käyttäytymisestä ulkomailla tai kuumeen sattuessa. Pyhiinvaeltajilla oli enemmän oikeita vastauksia kuhunkin kysymykseen toisen kyselylomakkeen täyttämisen yhteydessä kuin ensimmäisen kyselylomakkeen täyttämisen yhteydessä, ja 11 kysymykseen 13:sta vastattiin huomattavasti paremmin sen jälkeen, kun heille oli annettu tietoa MERS-CoV:stä. Vaikka oikeiden vastausten osuus kysymyksiin, jotka koskivat tartuntareittejä, oireita, kuumeen sattuessa noudatettavia ennaltaehkäiseviä toimintatapoja sekä paluun ja mahdollisen MERS-CoV:n esiintymisen välistä aikaa, kasvoi merkittävästi tiedon saamisen jälkeen, vastausten osuus jäi kuitenkin alle 50 prosenttiin. Päätelmät: Matkailuneuvonnassa annetut tiedot lisäävät merkittävästi yleistä tietämystä, mutta ne eivät riitä epidemian hallintaan.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta koskevan terveysvalistusohjelman tehokkuus, joka testattiin matkakonsultaatioiden yhteydessä Kansanterveysalan toimintaohjelma

**Esimerkki 1.1435**

Ribosomi on molekyylikone, joka muuntaa geneettisen tiedon RNA:n muodossa proteiiniksi. Viimeaikaiset rakennetutkimukset paljastavat ribosomin ja sen ligandien, mRNA:n ja tRNA:n, välisiä monimutkaisia vuorovaikutussuhteita, jotka viittaavat tapoihin, joilla ribosomi voisi välttää kalliita translaatiovirheitä. Ribosomien on dekoodattava jokainen peräkkäinen koodoni tarkasti, ja rakennetiedot antavat selkeän viitteen siitä, miten ribosomit rajoittavat väärän tRNA:n rekrytointia (sense-virheet). Triplettipohjaisessa geneettisessä koodissa on kolme potentiaalista lukukehystä, joista vain yksi koodaa oikeaa proteiinia. Virheitä, joissa ribosomi lukee koodonin normaalin lukukehyksen ulkopuolelta (frameshift-virheet), esiintyy harvemmin kuin sense-virheitä, vaikka rakenteellisista tiedoista ei selviä, miten nämä virheet vältetään. Jotkin mRNA:n sekvenssit, joita kutsutaan ohjelmoiduiksi kehyssiirtokohdiksi, saavat ribosomin vaihtamaan lukukehystä. Näitä kohtia koskevan viimeaikaisen työn perusteella tässä artikkelissa ehdotetaan, että ribosomi käyttää peptidyyli-tRNA:n muodostaman kodoni-antikodon-kompleksin rakennetta, erityisesti sen wobble-vuorovaikutusta, rajoittaakseen saapuvan aminoasyyli-tRNA:n oikeaan lukukehykseen.

**Tulos**

Ribosomin rakenne: translaatiotarkkuuden ja epätavanomaisen dekoodauksen välisen yhteyden tarkastelu uudelleen

**Esimerkki 1.1436**

Ennen SARS-epidemiaa tunnettiin vain kaksi ihmisen koronavirusta (HCoV): HCoV-OC43 ja HCoV-229E. SARS-CoV:n löydyttyä vuonna 2003 tunnistettiin kolmas perheenjäsen. Pian tämän jälkeen kuvattiin neljäs ihmisen koronavirus (HCoV-NL63), joka on levinnyt maailmanlaajuisesti ja joka liittyy lasten kruppiin. Raportoimme tässä kahden HCoV-NL63:n kliinisen isolaatin täydellisen genomisekvenssin, jotka on nimetty Amsterdam 57:ksi ja Amsterdam 496:ksi. Genomien pituus on 27 538 ja 27 550 nukleotidia, ja niillä on sama genomiorganisaatio. Tunnistimme kaksi vaihtelevaa aluetta, toisen 1a:n ja toisen S-geenin sisällä, kun taas 1b- ja N-geenit olivat eniten konservoituneita. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että HCoV-NL63-genomilla on mosaiikkimainen rakenne, jossa on useita rekombinaatiokohtia. Lisäksi arvioimme kolmea eri algoritmia käyttäen, että ryhmän Ib koronavirusten S-geenin evoluutionopeus on ∼ 3 × 10 - 4 substituutiota paikkaa kohti vuodessa. Tätä evoluutionopeutta käyttäen määrittelimme, että HCoV-NL63 erosi 1100-luvulla lähimmästä sukulaisestaan HCoV-229E:stä.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen NL63 mosaiikkirakenne, tuhat vuotta evoluutiota

**Esimerkki 1.1437**

Solujen polariteetin hallinnan keskeistä merkitystä korostaa se, että monet erilaiset virukset kohdistuvat siihen usein. On selvää, että virukset vaikuttavat isäntäsolun polarisoitumisen lisäksi moniin soluprosesseihin, kuten transkriptioon, replikaatioon sekä synnynnäiseen ja hankittuun immuniteettiin, kun ne kohdistuvat keskeisiin polarisoitumista kontrolloiviin proteiineihin. Eri virusproteiinien vuorovaikutuksen tarkastelu solun ja sen polariteettikontrollin kanssa viruksen elinkaaren aikana ja viruksen aiheuttamassa solutransformaatiossa osoittaa yhä selvemmin, miten läheisesti kaikki soluprosessit liittyvät solun polariteetin hallintaan.

**Tulos**

Tasapainon horjuttaminen: Kun virukset manipuloivat solujen napaisuuden hallintaa.

**Esimerkki 1.1438**

Viruksen ja solukalvon välistä fuusiota välittävät kuorivirusten fuusioproteiinit koostuvat kahdesta epäjatkuvasti toistuvasta heptadin (HR) domeenista, jotka sijaitsevat kuorivien glykoproteiinien ektodomeenissa. Sikotautiviruksen (MuV) fuusioproteiinin ytimen kiderakenne määritettiin 2,2 Å:n resoluutiolla. Kompleksi on kuuden kierteisen nipun muodostama, jossa kolme HR1-peptidiä muodostaa keskeisen erittäin hydrofobisen kierukan ja kolme HR2-peptidiä pakkautuu keskeisen kierukan pinnalla olevia hydrofobisia uria vasten vinosti antiparalleelisesti. MuV:n fuusioydin muodostaa simian virus 5:n ja ihmisen hengitystiesynktioviruksen tavoin tyypillisen 3-4-4-4-3-välin. HR1-alueiden samankaltainen karakterisoituminen sekä O-X-O-motiivin olemassaolo HR2-kierteen laajennetuilla alueilla viittaavat virusten fuusioproteiinien fuusioytimen muodostumisen perussääntöön.

**Tulos**

Sikotautiviruksen fuusioproteiinin ytimen rakenteellinen karakterisointi

**Esimerkki 1.1439**

Taustaa: Corona-virustaudin leviämisen hillitsemiseksi on ensisijaisen tärkeää seuloa suuri määrä epäiltyjä tapauksia asianmukaista karanteenia ja 31 hoitoa varten. Patogeeninen laboratoriotutkimus on diagnostinen kultainen standardi, mutta se on aikaa vievää, ja vääriä negatiivisia tuloksia saadaan paljon. Nopeat ja tarkat 33 diagnostiset menetelmät ovat välttämättömiä taudin torjumiseksi. 34 COVID-19:n radiografisten muutosten perusteella tietokonetomografiakuvissa pyrimme kehittämään syväoppimismenetelmän, jolla voitaisiin poimia COVID-19:n graafiset piirteet, jotta voitaisiin 36 tarjota kliininen diagnoosi ennen patogeenistä testiä, mikä säästäisi kriittistä aikaa 37 taudin torjunnassa. 38 Menetelmät ja tulokset: Keräsimme 1065CT-kuvaa taudinaiheuttajaksi vahvistetuista 39 COVID-19-tapauksista (325 kuvaa) sekä aiemmin tyypillisestä 40 virusperäisestä keuhkokuumeesta diagnosoiduista tapauksista (740 kuvaa). Muokkasimme Inception-siirto-oppimismallia 41 algoritmin luomiseksi, minkä jälkeen suoritimme sisäisen ja ulkoisen validoinnin. Sisäisessä 42 validoinnissa saavutettiin 89,5 prosentin kokonaistarkkuus, jonka spesifisyys oli 0,88 ja herkkyys 43 0,87. Ulkoisen testauksen tietokokonaisuuden kokonaistarkkuus oli 79,3 %, 44 spesifisyys 0,83 ja herkkyys 0,67. Lisäksi 54:stä COVID-19-kuvasta, joiden 45 kaksi ensimmäistä nukleiinihappotestitulosta olivat negatiivisia, algoritmi ennusti 46:n COVID-19-positiiviseksi, ja tarkkuus oli 85,2 %. 47 Päätelmät: Nämä tulokset osoittavat, että tekoälyä voidaan käyttää 48 radiologisten ominaisuuksien poimimiseen oikea-aikaista ja tarkkaa 49 COVID-19-diagnoosia varten. 50

**Tulos**

Rintasyövän ehkäisy ja hoito, opetusministeriö

**Esimerkki 1.1440**

Sian epidemiaripulivirus (PEDV) on sian enteropatogeeninen koronavirus, joka on saanut yhä enemmän huomiota sen jälkeen, kun PEDV:n muunnos on ilmaantunut maailmanlaajuisesti. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että PEDV ORF3 koodaa ionikanavaproteiinia. Sen vaikutus solusykliin ja subcellulaariseen rakenteeseen vaatii kuitenkin vielä lisätutkimuksia. Tässä tutkimuksessa kehitimme Vero-solulinjan, joka ilmentää vakaasti PEDV ORF3-geeniä. PEDV ORF3:n subcellulaarista lokalisaatiota ja vaikutuksia isäntäsoluihin tutkittiin. Lisäksi varmistimme, lisääkö tämä geeni virustuotantoa. Tulokset osoittivat, että PEDV ORF3 -proteiini lokalisoituu sytoplasmassa ja vaikuttaa solusyklin etenemiseen pidentämällä S-vaihetta. Lisäksi ORF3:a ilmentävissä Vero-soluissa oli enemmän vesikkeleitä kuin isäntänä toimivissa Vero-soluissa. Lisäksi heikennetty PEDV eikä virulentti PEDV pystyi kasvamaan paremmin ORF3:aa ilmentävissä Vero-soluissa. Myös PEDV:n nukleokapsidiproteiinin ilmentymistaso kasvoi. Nämä tulokset antoivat tietoa PEDV:n ORF3:n toiminnasta ja auttoivat ymmärtämään PEDV:n replikaatiomekanismeja.

**Tulos**

Sian epidemian ripuliviruksen ORF3-geeni pidentää S-vaihetta, helpottaa vesikkelien muodostumista ja edistää heikennetyn PEDV:n lisääntymistä.

**Esimerkki 1.1441**

Hengitysteiden virusinfektiot aiheuttavat lieviä tai vakavia sairauksia, kuten flunssaa, keuhkoputkentulehdusta ja keuhkokuumetta, ja niistä aiheutuu yhteiskunnalle huomattava taakka. Jotta voidaan testata uusia molekyylejä tautien lyhentämiseksi, lievittämiseksi tai uusien hoitomuotojen kehittämiseksi, asianmukaiset in vitro -ihmismallit ovat välttämättömiä. MucilAir™, ihmisen standardoitu ilma-neste-rajapintainen 3D-hengitysteiden epiteeliviljelmä, sisältää in vitro erityisiä in vivo -tilanteeseen verrattavissa olevia mekanismeja tunkeutujien torjumiseksi, kuten limaneritystä, limakalvojen puhdistumista ja puolustusmolekyylien eritystä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata tällaisen mallin merkitystä viruslääkkeiden löytämisessä ja validoinnissa. Täysin erilaistuneisiin 3D-nenäepiteeliviljelmiin inokuloitiin pikornaviruksia, koronavirusta ja influenssa A -viruksia ilman viruslääkkeitä tai niiden läsnä ollessa. Tulokset osoittivat, että rupintriviiri estää tehokkaasti hengitysteiden pikornavirusten replikaatiota annosriippuvaisesti ja estää limakalvopuhdistuman heikentymisen. Vastaavasti oseltamiviiri vähensi influenssa A -virusten replikaatiota annosriippuvaisesti ja esti epiteelin esteen toiminnan heikkenemisen ja sytotoksisuuden 4 päivän infektioon asti. Lisäksi havaitsimme, että Rhinovirus B14, C15 ja influenssa A(H1N1) aiheuttavat merkittävää β-defensiini 2:n ja katelisidiinin vapautumisen lisääntymistä eri aikajaksoilla. Nämä tulokset osoittavat, että suuri joukko epiteelin toimintoja muuttuu virusinfektion yhteydessä, ja validoivat MucilAir™:n sopivaksi välineeksi esikliiniseen viruslääkkeiden testaukseen.

**Tulos**

Antiviraalisten lääkkeiden seulonta arvioimalla epiteelin toimintoja ja synnynnäisiä immuunivasteita ihmisen 3D-hengitysteiden epiteelimallissa.

**Esimerkki 1.1442**

Koiran parvovirus (CPV-2) on edelleen tärkeä syy nuorten koirien tuhoisaan suolistotulehdukseen. Sitä voidaan ehkäistä onnistuneesti elävillä heikennetyillä CPV-2 -rokotteilla, kun ne annetaan sopivassa iässä ja jos emän vasta-aineet eivät häiritse sitä. Nuorten koirien parvoviruksen aiheuttaman suolistotulehduksen nopea diagnosointi on olennaisen tärkeää, jotta eläinsairaaloissa voidaan varmistaa asianmukaiset estohoitoprotokollat. Nykyinen diagnostinen suuntaus on käyttää multipleksoituja PCR-paneeleja, joilla voidaan havaita joukko koirien ripulia yleisesti aiheuttavia taudinaiheuttajia. Multipleksoidut PCR-määritykset eivät erota luonnonvaraista ja rokotettua CPV-2:ta toisistaan. Ne ovat erittäin herkkiä, ja niillä voidaan havaita jopa vähäinenkin viruksen irtoaminen, kuten CPV-2 -rokotteen aiheuttama viruksen irtoaminen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa diagnostisissa näytteissä havaitut CPV-2:n alatyypit ja sulkea pois CPV-2:n rokotekantojen peittyvä irtoaminen. Yhteensä 21 näytteestä, jotka osoittautuivat CPV-2:n suhteen positiivisiksi pieneläinten ulosteperäisten patogeenien diagnostiikkaan tarkoitetussa multipleksoidussa tandem-PCR-paneelissa (MT-PCR) vuosina 2014e2016, karakterisoimme osittain CPV-2:n VP2-geenin. Rokotteen CPV-2-kanta, villityyppiset CPV-2a-alatyypit ja rokotteen kaltaiset CPV-2b-alatyypit havaittiin. Korkea kopioluku osoitti villityyppisen CPV-2a:n esiintymistä, mutta rokotteen kaltaisen CPV-2b:n kopioluku vaihteli ulostenäytteissä. Kopioluvun tai C t -arvon käyttäminen mittarina rokotekannan erottamiseksi CPV-2:n villityyppisestä viruksesta voi joissakin tapauksissa olla mahdollisesti harhaanjohtavaa. Sen vuoksi rokotekannan erottaminen CPV-2:n villityyppisestä alatyypistä on edelleen kunnianhimoinen tehtävä.

**Tulos**

MT-PCR-paneeli koiran parvoviruksen (CPV-2) havaitsemiseksi: Rokotteen ja villityyppisen CPV-2:n erottaminen voi olla vaikeaa koirien diagnostisissa ulostenäytteissä.

**Esimerkki 1.1443**

Polysakkaridituotanto Uuttaminen Rakenteellinen selvitys Bioaktiivisuus A B S T R A K T Cordyceps (Ophiocordyceps sinensis) sinensis, kiinalainen toukkasieni, on perinteisen kiinalaisen lääketieteen ainutlaatuinen ja arvokas lääkinnällinen sieni, jota on käytetty Kiinassa arvokkaana voimavara- ja terapeuttisena yrttinä vuosisatojen ajan. Polysakkaridit ovat C. sinensiksen bioaktiivisia ainesosia, joilla on useita vaikutuksia, kuten immunomodulaatio, kasvainten torjunta, antioksidantti ja hypoglykemia. Koska luonnolliset C. sinensis -sienilajin hedelmärunko-toukkakompleksit ovat hyvin harvinaisia ja kalliita, tämän sienilajin viimeisten 15-20 vuoden aikana dokumentoidut polysakkaridit on useimmiten uutettu viljellyistä sienisienisoluista (solunsisäiset polysakkaridit) tai sienisolujen fermentointiliemestä (eksopolysakkaridit). Polysakkaridien uuttaminen ja puhdistaminen on työläs prosessi, johon kuuluu lukuisia neste- ja kiinteän faasin erotteluvaiheita. Tästä huolimatta suuri määrä polysakkaridirakenteita on puhdistettu ja selvitetty. Näiden polysakkaridien rakenteiden ja aktiivisuuksien välisiä suhteita ei kuitenkaan ole hyvin selvitetty. Tässä katsauksessa esitetään kattava yhteenveto viimeisimmästä kehityksestä C. sinensis -sienien sienirihmastokäymisestä peräisin olevien solunsisäisten ja eksopolysakkaridien eri näkökohtien (tuotanto, uuttaminen, rakenne ja bioaktiivisuus) osalta. Sisältö ja tiedot toimivat hyödyllisinä viitteinä näiden polysakkaridien lisätutkimuksissa, tuotannossa ja soveltamisessa funktionaalisissa elintarvikkeissa ja terapeuttisissa aineissa.

**Tulos**

Cordyceps sinensis -polysakkaridien viimeaikaiset edistysaskeleet: Eristäminen, rakenne ja bioaktiivisuus: Katsaus

**Esimerkki 1.1444**

Resequencing Pathogen Microarray (RPM) on yksittäinen, erittäin moninkertainen määritys, jolla voidaan havaita ja erottaa toisistaan samankaltaisia patogeenejä käyttämällä tiiviisti päällekkäisiä koettimien sarjoja kohdeorganismin nukleotidisekvenssin määrittämiseksi. Tässä tutkimuksessa kehitettiin ja optimoitiin uusi RPM (RPM-IVDC1), joka koostui 224-bp:n pituisista detektorilaatoista, jotka vastaavat 9 influenssa A:n alatyyppiä, 11 rinovirusta, 28 enterovirusta ja 38 muuta hengitystievirusta, ja sen avulla saatiin aikaan yksilölliset ja samanaikaiset havaitsemisherkkyydet, jotka vaihtelivat 15:stä 750:een genomikopioon 16:lle yleisimmälle hengitystiepatogeenille. Uuden määrityksen avulla arvioitiin yhteensä 110 peräkkäistä potilasta, joilla oli yhteisperäinen keuhkokuume (CAP) ja jotka otettiin hoitoon Pekingin viiteen yleissairaalaan yhden vuoden aikana. Lapsilla (alle 5-vuotiaat) ja aikuisilla potilailla (yli 18-vuotiaat) hengitystieinfektiovirus (RSV) ja rinovirus (RV) olivat yleisimmät etiologiset aiheuttajat, mikä vastaa vertailumäärityksiä. Lisäksi havaittiin epätyypillisiä taudinaiheuttajia, jotka voivat aiheuttaa CAP:n kaltaista sairautta, kuten vihurirokkovirus, tuhkarokkovirus, influenssavirus tyyppi C ja ihmisen herpesvirus (HHV). Tulokset osoittavat, että RPM-IVDC1:llä voidaan havaita ja tunnistaa useita virustyyppejä tarkasti, mistä voi olla merkittävää hyötyä epätyypillisten patogeenien epidemiavalvonnassa ja taudinpurkausten tutkimisessa. Viittaus:

**Tulos**

Hankittu keuhkokuume

**Esimerkki 1.1445**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) on ollut merkittävä uhka siipikarjateollisuudelle maailmanlaajuisesti. Nykyiset kaupallisesti saatavilla olevat ELISA-pakkaukset havaitsevat ryhmäkohtaisia vasta-aineita; kenttätartunnan tilan ymmärtämiseksi kehitettiin kuitenkin monoklonaalinen vasta-aineita (mAb) estävä ELISA (b-ELISA) paikallisia IBV:itä vastaan. Valittu mAb osoitti spesifisyyttä Taiwanin IBV-kannoille, mutta sillä ei ollut ristireaktiivisuutta rokotekannan H120 kanssa. Tätä mAb:tä käyttävän b-ELISA-testin raja-arvo, herkkyys ja spesifisyys arvioitiin 390 kenttänäytteessä käyttäen standardina hemagglutinaation estotestiä (HI). Havaitsemisen tyyppispesifisyys validoitiin käyttämällä kanojen hyperimmuuniseerumipaneelia. Tulokset osoittivat, että b-ELISA:n herkkyys (98,0 %) ja spesifisyys (97,2 %) oli korkea. Yhteisymmärrys b-ELISA:n ja HI-testin tulosten välillä oli tilastollisesti merkittävä (Kappa = 0,95), eikä näiden kahden menetelmän välillä ollut merkittävää eroa (McNemar p = 0,72). b-ELISA osoitti spesifisesti Taiwanin IBV-serotyypit mutta ei kolmea muuta kuin Taiwanin IBV-serotyyppiä eikä muita lintupatogeenejä vastaan tarkoitettuja seerumeita. Tämä b-ELISA-menetelmä mahdollistaa paikallisten IBV-kantojen tyyppispesifisen vasta-aineiden osoittamisen. Se voi toimia nopeana ja luotettavana diagnostisena menetelmänä kliinisten IBV-infektioiden diagnosoimiseksi kentällä Taiwanissa.

**Tulos**

Tyyppispesifinen estävä ELISA-tutkimus tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen vasta-aineen osoittamiseksi

**Esimerkki 1.1446**

Ihmisen enterovirusten (HEV) tunnistaminen ja tyypittäminen on tärkeää taudinaiheuttajien tunnistamisen ja hoidon kannalta. Aiemmat fylogeniaan perustuvat tyypitysmenetelmät perustuvat pääasiassa HEV-virusten tiettyjen geenien moninkertaisiin sekvenssikohdistuksiin, mutta tulokset eivät ole vakaita eri geenivalintojen suhteen. Tässä raportoidaan uusi menetelmä HEV:ien tunnistamiseksi ja tyypittämiseksi, joka perustuu niiden koko genomista saatuihin tietoihin. Laskemme k-meriin perustuvan viivakoodikuvan kullekin genomille, HEV:lle tai muille ihmisviruksille, kiinteälle k:lle, 1,k,7, jossa genomin viivakoodi määritellään kmerien taajuusjakaumana koko genomissa kaikille k-merien yhdistelmille. Fylogeneettinen puu rakennetaan käyttämällä viivakoodiin perustuvaa etäisyyttä ja naapuriliitosmenetelmää 443 edustavan muun kuin HEV-ihmisviruksen ja 395 HEV-sekvenssin joukosta. Puu osoittaa, että HEV-virukset erotetaan selvästi kaikista muista kuin HEV-viruksista 100 prosentin tarkkuudella ja että HEV-virukset erotetaan neljään erilliseen ryhmään 93,4 prosentin johdonmukaisuudella monisekvenssikohdistukseen perustuvan fylogenian kanssa. Yksityiskohtaiset analyysit HEV-viruksista, joiden tyypitystulokset eroavat toisistaan näillä kahdella menetelmällä, osoittavat, että meidän tuloksemme ovat paremmassa sopusoinnussa HEV-viruksia koskevien tunnettujen tietojen kanssa.

**Tulos**

Ihmisen enteroviruksen tunnistaminen ja tyypittäminen: Genomic Barcode Approach

**Esimerkki 1.1447**

Sairaalainfektiot ovat vakava ongelma terveydenhuoltojärjestelmille erityisesti kehitysmaissa, joissa julkisen terveydenhuollon infrastruktuuri ja infektioiden torjuntateknologia ovat vielä kehittymättömiä. Tässä tutkimuksessa kuvaillaan, miten strategiaa ja teknologiaa voitaisiin hyödyntää infektioiden ehkäisyn ja valvonnan tehostamiseksi sairaaloissa Ebolan, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen aikana Aasiassa ja Länsi-Afrikassa. SARS-, Ebola- ja MERS-tautiepidemioista Aasiassa ja Länsi-Afrikassa julkaistua kirjallisuutta tarkasteltiin kattavasti. Tulokset osoittivat, että terveydenhuoltojärjestelmillä ja sairaalahallinnolla oli huonot strategiat ja riittämättömät teknologiat ja henkilöresurssit HAI:iden ehkäisemiseksi ja valvomiseksi, mikä johti sairastuvuuden ja kuolleisuuden lisääntymiseen sekä tarpeettomiin kustannuksiin. Suosittelemme, että hallitukset kaikkialla maailmassa panevat täytäntöön katastrofiriskien hallinnan, vaikka tautipesäkkeitä ei olisikaan uhkaamassa. Karanteeni- ja ilmanvaihtotoiminnot olisi otettava huomioon sairaaloiden ja terveydenhuoltolaitosten arkkitehtonisessa suunnittelussa. Suosittelemme myös, että terveysviranomaiset panostavat terveydenhuollon työntekijöiden kouluttamiseen tautipesäkkeisiin reagoimiseksi, sillä heidän valmiutensa on olennaisen tärkeää katastrofiriskin vähentämiseksi.

**Tulos**

Strategia ja teknologia sairaalainfektioiden ehkäisemiseksi: SARSin, Ebolan ja MERS:n opetukset Aasiassa ja Länsi-Afrikassa.

**Esimerkki 1.1448**

Tässä tutkimuksessa osoitamme, että lämpöstabiilin c-tyypin sytokromin, Hydrogenobacter thermophilus cyt c 552 , domeenivaihdetut oligomeerit muodostuvat E. coli -bakteerissa, joka ilmentää cyt c 552 -bakteeria. N-terminaalisen α-kierteen ja hemin sisältävä alue oli vaihdettu protomeerien välillä E. coli:ssa muodostetun dimeerin protomeerien välillä. Cyt c 552 -oligomeerien määrä kasvoi E. coli -bakteerissa, kun cyt c 552 -pitoisuutta lisättiin, kun taas korkeamman järjestyksen oligomeerien määrä väheni proteiinin stabiilisuuden vähenemisen mukaisessa järjestyksessä, mikä osoittaa, että domeenien vaihto vähenee soluissa, kun proteiinin stabiilisuus vähenee. Apo cyt c 552 havaittiin E. coli -bakteerissa muodostuneessa cyt c 552 -oligomeerissa, mutta ei A5F/M11V/Y32F/Y41E/I76V-mutaation oligomeerissa. Apo-proteiininsa sisältävä cyt c 552 -oligomeeri saattaa muodostua periplasmassa, koska massamittauksissa havaittu apo-proteiini ei sisältänyt signaalipeptidiä. Nämä tulokset osoittavat, että E. coli -bakteerissa muodostui domeeninvaihdettuja cyt c 552 -oligomeereja, mikä johtuu apo-proteiinia sisältävän ohimenevän oligomeerin stabiilisuudesta ennen hemin kiinnittymistä. Tämä on osoitus siitä, että erittäin stabiileilla proteiineilla voi olla haittaa domeenin vaihdettujen oligomeerien muodostumiselle soluissa.

**Tulos**

Lämpöstabiilin c-tyypin sytokromin domeeninvaihto-oligomerisaatio E. coli -soluissa OPEN

**Esimerkki 1.1449**

Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että evoluutiossa on yleistynyt ilmiö, jossa proteiinialueiden rakenteet muuttuvat rajusti, mutta niiden biokemiallinen perustoiminta säilyy. Tällaisia muutoksia on monenlaisia, kuten yksinkertaisia domeeneja, jotka on sisällytetty suurempiin rakenteellisiin telineisiin, muutoksia rakenteellisessa ytimessä, merkittäviä aktiivisen paikan siirtymiä, topologisia uudelleenjärjestelyjä ja laajoja rakenteellisia transmogrifikaatioita. Tällaisia muunnoksia esiintyy yleisesti biologisten konfliktijärjestelmien, kuten toksiini-initoksiinien, restriktiomodifikaatio-, CRISPR/Cas-, polymorfisten toksiini- ja sekundaarimetaboliajärjestelmien proteiineissa. Näihin kuuluvat endoDNaasit, metalliriippumattomat RNaasit, deaminaasit, ADP-ribosyylitransferaasit, immuniteettiproteiinit, kinaasit ja E1:n kaltaiset entsyymit. Eukaryooteissa tällaisia muunnoksia nähdään kromatiiniin liittyvässä peptidien tunnistamisessa ja proteiini/DNA-modifikaatiossa. Konflikti- ja makromolekyylimodifikaatiojärjestelmien "armrace"-tyyppisten tilanteiden aiheuttamat voimakkaat valintapaineet voivat suosia rajuja rakenteellisia eroavaisuuksia ja samalla säilyttää toiminnan. Proteiinien domeenien raju rakenteellinen muuttuminen säilyttäen samalla niiden biokemiallisen perustoiminnon on huomattava ilmiö proteiinien evoluutiossa. Nämä muunnokset kattavat laajan kirjon rakenteellisia muutoksia, mukaan lukien monimutkaiset domeenirakenteen muutokset. Tällaisia muutoksia esiintyy yleisimmin järjestelmissä, jotka osallistuvat biologisiin konflikteihin, eukaryoottiseen kromatiiniin liittyvään proteiini/DNA-modifikaatioon ja peptidien tunnistamiseen. Näissä järjestelmissä esiintyy "kädenvääntöä" muistuttavia tilanteita, jotka voivat suosia rajuja rakenteellisia eroavaisuuksia säilyttäen samalla toiminnan Zhang et al.

**Tulos**

Proteiinialueiden biokemiallisen aktiivisuuden kestävyys rakenteellisen eroavuuden edessä

**Esimerkki 1.1450**

SARS-CoV-2:n leviämisdynamiikkaa koskevan näytön puute on johtanut siihen, että eristysohjeita on muutettu ilmateitse ja pisaraeristyksen välillä. Kun 13 COVID-19-tartunnan saanutta positiiviseksi todettua henkilöä eristettiin aluksi, yhdessätoista eristyshuoneessa kerättiin ilma- ja pintanäytteitä, jotta voitiin tutkia viruksen leviämistä eristetyistä henkilöistä. Vaikka kaikkien henkilöiden SARS-CoV-2-positiivisuus vahvistettiin, oireet ja viruksen leviäminen 15 ympäristöön vaihtelivat huomattavasti. Monissa yleisesti käytetyissä esineissä, wc-tiloissa ja ilmanäytteissä oli viitteitä viruskontaminaatiosta, mikä osoittaa, että SARS-CoV-2:ta leviää ympäristöön ulostulohiukkasina, wc-käyntien aikana ja kosketuksen kautta fomiteihin. Tauti leviää sekä suoran (pisaratartunta ja ihmisten väliset kontaktit) että epäsuoran kontaktin (kontaminoituneet esineet ja ilmateitse tapahtuva tartunta) kautta, mikä tukee ilmateitse tapahtuvaa eristämistä koskevien varotoimien käyttöä. 20

**Tulos**

SARS-CoV-2:n tartuntamahdollisuudet viruksen irtoamisessa havaittuna HI-virusinfektiossa

**Esimerkki 1.1451**

Kehittyvän tartuntatautipesäkkeen hillitsemisstrategioiden on oltava ei-lääketieteellisiä, kun taudinaiheuttajan lääkkeitä tai rokotteita ei vielä ole olemassa tai niitä ei ole saatavilla. Näiden ei-lääketieteellisten strategioiden onnistuminen riippuu karanteenin tai muiden eristystoimenpiteiden tehokkuuden lisäksi myös tartunnan epidemiologisista ominaisuuksista. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa järjestelmällistä kehystä, jonka avulla voitaisiin arvioida erilaisten eristämisstrategioiden ja taudinaiheuttajan luonnollisen historian ja epidemiologisen dynamiikan välistä suhdetta. Tässä vertailemme karanteenin ja oireiden seurannan tehokkuutta epidemioiden hallinnassa käyttäen agenttipohjaista haarautumismallia. Tarkastelemme epidemian rajoittamisen ja taudin oireiden ja tartuttavuuden dynamiikan välistä suhdetta seitsemässä tapaustutkimustautissa, joilla on erilainen luonnollinen historia, kuten Ebola, influenssa A ja vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS). Osoitamme, että oireiden seurannan ja karanteenin vertaileva tehokkuus riippuu ratkaisevasti tartuntataudin luonnollisesta historiasta, sen luontaisesta tarttuvuudesta ja toimenpiteiden toteutettavuudesta kyseisessä terveydenhuoltoympäristössä. Karanteenin hyöty oireiden seurantaan nähden on yleensä suurin nopeasti etenevissä taudeissa, mutta osoitamme, että tietyissä olosuhteissa pelkkä oireiden seuranta voi hillitä tiettyjä taudinpurkauksia. Tämä kvantitatiivinen kehys voi ohjata poliittisia päättäjiä siinä, miten muita kuin farmaseuttisia toimenpiteitä voidaan parhaiten käyttää uusien tautipesäkkeiden hillitsemiseksi ja tutkimuksen priorisoimiseksi uuden patogeenin puhjetessa.

**Tulos**

Epidemioiden leviämisen estäminen: karanteenin ja oireiden seurannan kvantitatiivinen vertailu.

**Esimerkki 1.1452**

Tausta/tarkoitus: Ihmisen koronavirus (HCoV) NL63 on tunnistettu lasten ylempien tai alempien hengitysteiden sairauksien yhteydessä. Tässä tutkimuksessa kartoitettiin HCoV-NL63- ja influenssavirusten esiintyvyyttä potilailla, joilla oli influenssan kaltainen sairaus Taiwanissa vuosina 2010 ja 2011. Menetelmät: Kurkunäytteet 107:ltä sairaalahoitopotilaalta, jolla oli keuhkokuume, ja 175:ltä avohoitopotilaalta, jolla oli influenssan kaltainen sairaus, tutkittiin käyttämällä reaaliaikaisia polymeraasiketjureaktiomäärityksiä, joissa käytettiin virusspesifisiä alukkeita, minkä jälkeen viruspositiiviset näytteet vahvistettiin sekvensoimalla polymeraasiketjureaktiotuotteet. Tulokset: HCoV-NL63-infektio todettiin 8,4 prosentilla (9/107) sairaalahoitopotilaista, joilla oli keuhkokuume, mutta sitä ei todettu avohoitopotilailla, joilla oli influenssan kaltainen sairaus. HCoV-NL63-infektion ikäjakauma sairaalahoitoon joutuneilla keuhkokuumepotilailla osoitti, että 16-25-vuotiaiden ryhmässä (20 %) oli muihin ryhmiin verrattuna korkein positiivinen osuus, ja siinä oli samanlainen ikäspesifinen kuvio kuin A-/H1N1-infektiossa, mutta ei A-/H3N2- ja B-infektioissa sairaalahoitoon joutuneilla potilailla. HCoV-NL63-infektioiden kausittainen esiintyvyys oli lopputalvella, mikä osui influenssa A/H1N1-epidemian korkeimpaan huippuun.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen NL63-infektion epidemiologia sairaalahoitopotilaiden keskuudessa, joilla on keuhkokuume Taiwanissa.

**Esimerkki 1.1453**

Interferonit (IFN) indusoivat satojen geenien ilmentymistä osana monimutkaista mikrobilääkeohjelmaa, joka on suunniteltu torjumaan infektioita kaikissa tuman sisältämissä soluissa - prosessia kutsutaan solun autonomiseksi immuniteetiksi. Kuten tässä katsauksessa kuvataan, viimeaikaiset genomi- ja subgenomianalyysit ovat alkaneet osoittaa toiminnallisia ominaisuuksia uusille IFN-indusoitaville efektoriproteiineille, jotka rajoittavat bakteerien, alkueläinten ja virusten toimintaa eri solunalaisissa osastoissa ja patogeenien elinkaaren eri vaiheissa. Useat äskettäin kuvatut isännän puolustustekijät osallistuvat myös kanonisiin oksidatiivisiin ja autofagisiin reitteihin koordinoimalla alueellisesti toimintojaan mikrobien tappamisen tehostamiseksi. Yhdessä nämä IFN:n indusoimat efektoriverkostot auttavat antamaan selkärankaisen isännän vastustuskyvyn laajalle ja monimutkaiselle mikrobimaailmalle.

**Tulos**

Interferonin indusoimat efektorimekanismit solujen autonomisessa immuniteetissa.

**Esimerkki 1.1454**

arvioivat AKI:n ja COVID-19-taudin esiintyvyyden muutosten ja kliinisten tulosten välistä yhteyttä käyttämällä logistisia regressiomalleja. Tulokset: Analyysiin otettiin mukaan yhteensä 287 potilasta, joista 55:llä oli AKI ja 232:lla ei ollut AKI:tä. Verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut AKI:tä, AKI-potilaat olivat iäkkäämpiä, pääasiassa miehiä, ja heillä esiintyi todennäköisemmin hypoksiaa ja heillä oli ennestään verenpainetauti ja aivoverisuonisairaus. Lisäksi AKI-potilailla oli korkeammat valkosolujen, D-dimeerin, aspartaattiaminotransferaasin, kokonaisbilirubiinin, kreatiinikinaasin, laktaattidehydrogenaasin, prokalsitoniinin ja C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet, suurempi hyperkalemian esiintyvyys, alhaisemmat lymfosyyttien lukumäärät ja korkeammat rintakehän tietokonetomografiapisteet. Vaiheen 1 AKI:n esiintyvyys oli 14,3 % ja vaiheen 2 tai 3 AKI:n esiintyvyys 4,9 %. AKI-potilaiden kuolleisuus oli huomattavasti suurempi. Päätelmät: AKI on merkittävä COVID-19:n komplikaatio. AKI:n riskitekijöitä olivat vanhempi ikä, mies, useat ennestään olemassa olevat liitännäissairaudet, lymfopenia, lisääntyneet infektioindikaattorit, kohonnut D-dimeeri ja heikentynyt sydämen ja maksan toiminta. AKI-potilaiden, jotka etenivät vaiheeseen 2 tai 3, kuolleisuus oli suurempi.

**Tulos**

Akuutti munuaisvaurio COVID-19:n vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla potilailla Wuhanissa, Kiinassa: MDRD Modification of Diet in Renal Disease CT Tietokonetomografia PCR Polymeraasiketjureaktio ACE2 Angiotensiinikonvertaasientsyymi II SARS-CoV Serve acute respiratory syndrome coronavirus WHO Maailman terveysjärjestö WHO World Healthy Organization

**Esimerkki 1.1455**

Elintarvikeperäiset sairaudet ovat vakava kansanterveydellinen ongelma. Tiedetään yli 200 mikrobiologista, kemiallista ja fysikaalista tekijää, joiden tiedetään aiheuttavan elintarvikevälitteisiä sairauksia. Elintarvikkeissa esiintyvien elintarvikeperäisten taudinaiheuttajien ja isännän taudinaiheuttajiin liittyvien sairauksien havaitsemista, valvontaa ja ennaltaehkäisyä pyritään parantamaan. Elintarvikeperäisten patogeenien torjunnassa käytetään yleisesti antibiootteja, luonnollisia mikrobilääkkeitä, bakteriofageja, bakteeriineja, ionisoivaa säteilyä ja lämpöä. Lisäksi probiootit tarjoavat mahdollisen interventiostrategian elintarvikevälitteisten infektioiden ehkäisemiseksi ja torjumiseksi. Tässä katsauksessa keskitytään probioottien ja bioteknisesti muunnettujen probioottien käyttöön elintarvikeperäisten patogeenien torjunnassa, niiden mikrobilääkkeisiin liittyviin vaikutuksiin ja niiden levitysstrategioihin. Vaikka probioottien on osoitettu olevan tehokkaita elintarvikkeiden välityksellä tarttuvien patogeenien torjunnassa, haasteita liittyy niiden taustalla olevien molekulaaristen vaikutusmekanismien kuvaamiseen ja selvittämiseen sekä sellaisten mahdollisten toimitusstrategioiden kehittämiseen, joilla voitaisiin säilyttää probiootin elinkelpoisuus ja toimivuus kohde-elimessä.

**Tulos**

Nykyaikaiset lähestymistavat elintarvikkeiden kautta tarttuvien taudinaiheuttajien torjuntaan tähtäävässä probioottitutkimuksessa

**Esimerkki 1.1456**

Taustaa: Glioblastooma on yleisin ja pahanlaatuisin primaarinen aivokasvain, jonka ennuste on huono. Glioblastooman hoitostrategioiden siirtämistä kokeellisesta vaiheesta kliiniseen käyttöön on rajoittanut riittämättömät eläinmallit, joista puuttuu ihmiskasvainten tärkeitä piirteitä. Lentiviraalinen geeniterapia on houkutteleva hoitovaihtoehto ihmisen glioblastoomaan, ja validoimme sen kliinisesti merkityksellisessä eläinmallissa. Käytimme jyrsijän ksenograft-mallia, joka toistaa ihmisen glioblastooman invasiiviset ja angiogeeniset piirteet, analysoidaksemme lentiviraalisten pseudotyyppisten vektoreiden transduktiomallia ja terapeuttista tehoa. Sekä lymfosyyttisen koriomeningiittiviruksen glykoproteiini (LCMV-GP) että vesikulaarisen stomatiittiviruksen glykoproteiini (VSV-G) pseudotyyppiset lentivirusvektorit transdusoivat erittäin tehokkaasti ihmisen glioblastoomasoluja in vitro ja in vivo. Sen sijaan pseudotyyppiset gammaretrovirusvektorit, jotka ovat samanlaisia kuin ne, joita on arvioitu glioblastooman kliiniseen hoitoon, osoittivat tehotonta geeninsiirtoa in vitro ja in vivo. Molemmat pseudotyyppiset lentivirusvektorit siirsivät syöpäkannan kaltaisia soluja, joille oli ominaista niiden CD133-, nestin- ja SOX2-ekspressio, kyky muodostaa sferoideja neuraalisessa kantasolualustassa ja ilmentää astrosyytti- ja neuronaalisia erilaistumisen merkkiaineita seerumiolosuhteissa. Terapeuttisessa lähestymistavassa, jossa käytettiin eGFP:hen fuusioitunutta itsemurhageeniä, herpes simplex -viruksen tymidiinikinaasia (HSV-1-tk), molemmat lentiviraaliset vektorit saivat aikaan täydellisen remissiotuloksen kiinteissä kasvaimissa magneettikuvauksessa, mikä johti erittäin merkittävään eloonjäämishyötyyn (p,0,001) kontrolliryhmiin verrattuna. Kaikissa uusiutuneissa kasvaimissa havaittiin elossa olevia eGFP-positiivisia kasvainsoluja, mikä puoltaa aihiolääkkeen käyttöä useiden syklien ajan terapeuttisen vaikutuksen tehostamiseksi ja pidentämiseksi. Päätelmät/merkitys: Yhteenvetona voidaan todeta, että lentiviraaliset pseudotyyppiset vektorit ovat lupaavia ehdokkaita gliooman geeniterapiaan potilailla. Gammaretroviraalisten vektoreiden tehoton geeninsiirto vastaa GBM:n kliinisessä hoidossa saatuja tuloksia ja vahvistaa siten invasiivisen glioomaeläinmallin hyvän toistettavuuden translaatiotutkimuksessa.

**Tulos**

Invasiivisten, syöpäkannan kaltaisten glioblastooma-ksenotransplantaattien remissio käyttämällä lentiiviraalivektorivälitteistä itsemurhageeniterapiaa.

**Esimerkki 1.1457**

Tässä tutkimuksessa analysoitiin erilaisten broilereiden tuotantojärjestelmien vaikutuksia terveydenhuoltokustannuksiin Alankomaissa. Perinteisen tuotantojärjestelmän lisäksi analyysiin sisältyi viisi vaihtoehtoista eläinten hyvinvointia edistävää järjestelmää, jotka edustavat Alankomaita. Tutkimus rajattiin koskemaan yleisimpiä ja taloudellisesti merkityksellisimpiä endeemisiä tauteja broileritiloilla. Terveydenhuoltokustannukset koostuivat tappioista ja menoista. Tutkimuksessa selvitettiin, lisäsivätkö korkeammat eläinten hyvinvointinormit terveydenhuoltokustannuksia sekä absoluuttisesti että suhteellisesti, ja tutkittiin myös, mihin kustannuskomponentteihin (menetyksiin tai menoihin) ne vaikuttivat ja jos vaikuttivat, niin missä määrin. Tulokset osoittavat, että terveydenhuoltokustannukset muodostavat vain pienen osan kokonaistuotantokustannuksista kussakin tuotantojärjestelmässä. Tappiot muodostavat suurimman osan terveydenhuoltokustannuksista, minkä vuoksi on vaikea havaita sairauksien todellista vaikutusta terveydenhuollon kokonaiskustannuksiin. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että vaikka terveydenhuoltokustannuksissa on eroja eri tuotantojärjestelmien välillä, terveydenhuoltokustannusten osuus kokonaistuotantokustannuksista on vain vähäinen suhteessa muihin kustannuksiin, kuten rehukustannuksiin ja 1 d:n ikäisten poikasten ostoon.

**Tulos**

Erilaisten broilereiden tuotantojärjestelmien vaikutukset terveydenhuoltokustannuksiin Alankomaissa YMPÄRISTÖ, HYVINVOINTI JA KÄYTTÄYTYMINEN 1301

**Esimerkki 1.1458**

Taustaa: (COVID-19) on maailmanlaajuinen pandemia, ja se leviää nopeasti Iranissa. Siksi tarvitaan epidemiologisten tietojen reaaliaikaisia analyysejä, jotta voidaan lisätä tilannetietoisuutta ja tiedottaa toimenpiteistä. Tässä tutkimuksessa rakensimme ennustemallin, joka perustuu uusien tapausten ja kuolemantapausten kumulatiiviseen kehitykseen viiden tärkeimmän maakunnan osalta. Tarkastelemme myös vahvistettujen tapausten, kuolemantapausten ja toipuneiden suuntausten mallintamista koko maassa. Menetelmä: Tässä tutkimuksessa olemme päättäneet soveltaa eksponentiaalista tasoitusmallia säännöllisen aikasarjan tulevien arvojen iteratiiviseen ennustamiseen aiempien päivittäisten arvojen painotetuista keskiarvoista. Menetelmä on eksponentiaalinen, koska kunkin tason arvoon vaikuttaa eksponentiaalisesti vähenevässä määrin jokainen edeltävä todellinen arvo - viimeisimmille arvoille annetaan suurempi painoarvo. Käytettävissä oleva aineisto on liian pieni, jotta kausiluonteisia malleja voitaisiin tunnistaa ja tehdä ennustettavissa olevia arvojen vaihteluita, kuten lämpötilan vuosittainen vaihtelu vuodenaikaan liittyen. Trendi on datan taipumus kasvaa tai pienentyä ajan myötä.

**Tulos**

Otsikko: IRANissa puhjenneen Corona-viruksen mallintaminen.

**Esimerkki 1.1459**

Vaikka turvallisen hygienian edistäminen on kustannustehokkain yksittäinen keino ehkäistä tartuntatauteja, investoinnit hygieniaan ovat vähäisiä sekä terveys- että vesi- ja sanitaatiosektorilla. Hygienian parantamisesta, erityisesti käsienpesun ja ulosteiden turvallisen hävittämisen parantamisesta, on näyttöä. Hygieniakäyttäytymisen taustatekijöiden lisääntyvä ymmärtäminen ja luovat kumppanuudet tarjoavat uusia lähestymistapoja käyttäytymisen muuttamiseen. Tietämyksessämme on kuitenkin joitakin merkittäviä puutteita. Esimerkiksi elintarvikehygienian parantamiseen tähtäävien toimien tehokkuudesta kehitysmaissa ei ole saatavilla juuri lainkaan tutkimuksia. Meidän on myös selvitettävä, miten turvallisista hygieniakäytännöistä saadaan parhaiten arkipäiväisiä ja sosiaalisten normien ylläpitämiä asioita laajassa mittakaavassa. Terveydenhuoltoalan täysipainoinen ja aktiivinen osallistuminen turvallisen hygienian saamiseksi kaikkiin koteihin, kouluihin ja laitoksiin tuo merkittäviä etuja kansanterveydelle. Blum D, Feachem RG. Vesihuolto- ja sanitaatioinvestointien vaikutuksen mittaaminen ripulitauteihin: metodologisia ongelmia. IntJ Epidemiol 1983; 12: 357-65. 7 Curtis V, Kanki B, Mertens T, et al. Potties, pits and pipes: explaining hygiene behaviour in Burkina Faso. Soc Sci Med 1995; 41: 383-93.

**Tulos**

Hygienia: uusia toiveita, uusia näköaloja

**Esimerkki 1.1460**

Yhdysvalloissa tuotetaan vuosittain 79 miljoonaa tonnia nestemäistä orgaanista jätettä, mukaan lukien puhdistamoliete. Anaerobisella mädätyksellä voidaan vähentää lietteen määrää vain 50 prosenttia massasta, jolloin toinen puoli jää kasvavaksi jätehuolto- ja hygieniaongelmaksi. Hydrotermistä prosessointia (HTP), joka koostuu useista kemiallisista mädätysprosesseista, voitaisiin käyttää jätevesilietteen muuntamiseen arvokkaiksi tuotteiksi ja mahdollisten ympäristön pilaantumisriskien minimoimiseen. Erityisesti hydrotermistä karbonisointia ja hydrotermistä nesteytystä on tutkittu laajasti lietteen kestävän käsittelyn mahdollistamiseksi. Kaksi tärkeintä syytä tähän on se, että HTP:tä voidaan laajentaa julkisessa jätehuollossa ja että HTP:n arvioidaan voivan ottaa talteen yksitoista kertaa enemmän energiaa jätetuotteista kuin kaatopaikalle sijoittaminen. HTP:n yhdistäminen anaerobiseen mädätykseen tai liukoisten orgaanisten aineiden kierrättäminen (HTP:n vesituotteissa) HTP-prosessiin voisi johtaa siihen, että yhdyskuntajätevesilietteen energian talteenottoaste olisi korkeampi.

**Tulos**

Näkökulma puhdistamolietteen hydrotermiseen käsittelyyn

**Esimerkki 1.1461**

Uudenlaisen koronavirustyypin aiheuttama hengitystieoireyhtymä on ilmaantunut 2 Kiinasta ja aiheuttanut yli 1000 kuolemaa maailmanlaajuisesti joulukuusta 2019 lähtien. Tämä uusi virus, 3 jota kutsutaan nimellä 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), käyttää ihmisiin hyökätessään samaa reseptoria nimeltä Angiotensin-4 converting enzyme 2 (ACE2) kuin se koronavirus, joka aiheutti vakavan 5 akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) seitsemäntoista vuotta sitten. Molemmat virukset tunnistavat ACE2:n 6 pinnallaan olevien piikkiproteiinien (S-proteiini) kautta. Havaittiin, että SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) S-proteiini 7 sitoutuu voimakkaammin ACE2:een kuin 2019-nCoV. 8 Biosysteemin toiminta on kuitenkin usein pikemminkin kineettisen kuin termodynaamisen 9 kontrollin alaisena. Tämän kysymyksen ratkaisemiseksi rakensimme rakennemallin ACE2:n ja 2019-nCoV:n S-proteiinin 10 välille muodostuvalle kompleksille, jotta niiden assosiaation 11 nopeutta voidaan arvioida ja verrata SARS-CoV:n S-proteiinin sitoutumiseen 12 monitasoisen simulointimenetelmän avulla. Simulointituloksemme viittaavat siihen, että uuden 13 viruksen assosiaatio reseptoriin on hitaampaa kuin SARS-viruksen, mikä on yhdenmukaista aivan hiljattain saatujen kokeellisten tietojen 14 kanssa. Integroimme tämän viruksen ja 15 reseptorin välisen assosiaationopeuden eron matemaattiseen malliin, joka kuvaa viruksen elinkaarta 16 isäntäsoluissa ja sen vuorovaikutusta synnynnäisen immuunijärjestelmän kanssa. Mielenkiintoista oli, että viruksen ja reseptorin 17 hitaampi assosiaatio voi johtaa pidempään inkubaatioaikaan, 18 samalla kun viruksen pitoisuus ihmiskehossa pysyy suhteellisen korkeana. 19 Laskennallinen tutkimuksemme tarjoaa näin ollen molekyylitasolla yhden mahdollisen 20 selityksen sille, että uusi tauti levisi paljon nopeammin kuin SARS. 21 22 23 23 24 25 26 26 27 kirjoittaja/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Monen mittakaavan ja vertaileva malli vuoden 2019 uuden koronaviruksen reseptorisitoutumisesta ja sen elinkaaren merkityksestä isäntäsoluissa.

**Esimerkki 1.1462**

Kohonnut matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroli (LDL-C) on yksi tärkeimmistä sydän- ja verisuonitautien (CHD) aiheuttajista, joka on maailman johtava kuolinsyy. Statiinien vakavien sivuvaikutusten vuoksi statiinia sietämättömille potilaille tarvitaan vaihtoehtoisia hoitostrategioita. Proproteiinikonvertaasin subtilisiini/keksiinityyppiin 9 (PCSK9) kohdistuvat monoklonaaliset vasta-aineet (mAb) ovat osoittaneet suurta tehoa LDL-C:n vähentämisessä. Tämän lähestymistavan rajoituksiin kuuluvat useiden injektioiden tarve sekä potilaiden hoitoon liittyvät lisääntyneet kustannukset. Tässä tutkimuksessa kehitimme PCSK9:ään kohdistuvan DNA-koodatun mAb:n (DMAb) (daPCSK9) vaihtoehtona proteiinipohjaisille lipidejä alentaville terapeuteille ja luonnehdimme sen ilmentymistä ja aktiivisuutta. Hiiren daPCSK9:n kerta-annos lihaksensisäisesti synnytti in vivo 42 päivän ajan ekspressiota, joka vastasi huomattavaa, 28,6 %:n vähennystä muun kuin suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolin (non-HDL-C) ja 10,3 %:n vähennystä kokonaiskolesterolin pitoisuudessa 7. päivään mennessä villityypin hiirissä. DMAb-plasmidin toistuvat annostelut johtivat ekspression lisääntymiseen, ja DMAb-pitoisuus oli 7,5 mg/ml päivänä 62. daPCSK9-terapiat voivat tarjota uudenlaisen, yksinkertaisen, harvemmin esiintyvän ja kustannustehokkaan lähestymistavan LDL-C:n alentamiseen joko itsenäisenä hoitona tai yhdessä muiden LDL:ää alentavien terapioiden kanssa synergistisen vaikutuksen saavuttamiseksi.

**Tulos**

Uusien DNA-koodattujen PCSK9-monoklonaalisten vasta-aineiden kehittäminen lipidejä alentavina terapeuttisina lääkkeinä

**Esimerkki 1.1463**

Gonzalez Juarrero, M., Mebus, C.A., Pan, R., Revilla, Y., Alonso, J.M. ja Lunney, J.K., 1992. Sian leukosyyttiantigeenin ja makrofagien merkkiaineiden ilmentyminen sekä afrikkalaisen sikaruton viruksen tartuttamissa että tartuttamattomissa sian primaarimakrofagiviljelmissä. Vet. lmmunol. Immunopathol., 32: 243-259. Sian leukosyyttiantigeenien (SLA) ja makrofagispesifisen merkkiaineen ilmentymistä seurattiin sian makrofageissa, joita kasvatettiin makrofagikolonioita stimuloivalla tekijällä (M-CSF) tai ilman sitä, sekä afrikkalaisen sikaruttoviruksen (ASFV) infektoimissa soluissa. SLA:n ilmentyminen oli suurimmillaan joko solujen kokonaisuutteessa tai solujen pinnalla 3-4 vuorokauden viljelyn aikana; 4 vuorokauden jälkeen nämä arvot alkoivat laskea. M-CSF:n kanssa tai ilman sitä viljeltyjen immunovärjättyjen makrofagien fluoresenssianalyysit osoittivat, että SLA:n luokan I molekyylien määrä yksittäisissä makrofageissa oli siirtynyt huomattavasti ylöspäin, kun taas SLA:n luokan I1 osalta oli havaittavissa sekä uudenlaista luokan II ilmentymistä että molekyylien määrän siirtymistä ylöspäin solua kohti. Kolmen päivän ikäisten makrofagiviljelmien infektio kolmella eri ASFV-isolaatilla johti vähäisiin muutoksiin SLA-luokan I, SLA-luokan It ja makrofagimerkkiaineiden pintaekspressiossa. ASFV-infektiossa ei havaittu eroja sen suhteen, olivatko makrofagit SLA-luokan II-positiivisia vai negatiivisia, eikä viljeltyjen makrofagien ASFV-infektiota estetty SLA-luokan I tai II monoklonaalisilla vasta-aineilla.

**Tulos**

Sian leukosyyttiantigeenin ja makrofagien merkkiaineiden ilmentyminen sekä afrikkalaisen sikaruton viruksen tartuttamissa että tartuttamattomissa sian primäärisissä makrofagiviljelmissä\*.

**Esimerkki 1.1464**

Glycyrrhetinic acid 3-O-mono-b-D-glukuronidilla (GAMG), joka on tärkeä farmaseuttinen välituote ja funktionaalinen makeutusaine, on laajoja sovelluksia elintarvike- ja lääketeollisuudessa. Vihreä ja kustannustehokas menetelmä sen valmistamiseksi on erittäin toivottu. Käyttämällä sitedirected mutagenesis -menetelmää saimme aiemmin Aspergillus oryzae Li-3:sta (PGUS1) peräisin olevan β-glukuronidaasin muunnoksen, joka voi spesifisesti muuttaa glyserisiinin (GL) GAMG:ksi. Tässä tutkimuksessa luotiin helppo menetelmä CaHPO 4 -PGUS1-hybridin nanokukan valmistamiseksi entsyymin immobilisointia varten, joka perustuu proteiini-epäorgaaniseen hybridin itsejärjestäytymiseen. Optimaalisissa olosuhteissa saatiin 1,2 mg CaHPO 4 -PGUS1-hybridin nanokukan saostumaa, jolla oli 71,2 % immobilisaatiotehokkuus, 35,60 mg $ g -1 lastauskapasiteetti ja 118 % suhteellinen aktiivisuus. Konfokaalisen laserkeilausmikroskoopin ja pyyhkäisyelektronimikroskoopin tulokset osoittivat, että entsyymi oli kapseloitunut CaHPO 4 -PGUS1-hybridin nanokukkaan. Lisäksi CaHPO 4 -PGUS1-hybridin nanokukan termostabiilisuus 55 °C:ssa parani ja sen puoliintumisaika kasvoi 1,3-kertaiseksi. Lisäksi CaHPO 4 -PGUS1-hybridin nanokukkaa käytettiin GAMG:n valmistukseen GL-hydrolyysin avulla, jolloin konversioaste oli 92 % 8 tunnissa, ja kahdeksan peräkkäisen ajokerran jälkeen sen alkuperäinen aktiivisuus oli 60 %.

**Tulos**

CaHPO 4 -PGUS1-hybridin nanokukan rakentaminen proteiini-orgaanisen itsejärjestelyn avulla ja sen soveltaminen glykyrretiinihapon 3-O-mono-β-D-glukuronidin valmistukseen

**Esimerkki 1.1465**

Taustaa: CEACAM1 on solusolujen adheesiomolekyyli, jolla on useita tehtäviä, kuten insuliinin puhdistuminen maksassa, endoteelisolujen vaskuliogeneesi, luumenin muodostuminen maitorauhasessa ja tiettyjen ihmisen patogeenien sitoutuminen. Tärkeimmät löydökset: Kolme genomista BAC-kloonia, jotka sisältävät ihmisen CEACAM1-geenin, mikroinjektoitiin hedelmöittyneiden FVB-hiirten munasolujen ytimiin. Alkioita istutettiin pseudoraskaiden naaraiden munanjohtimiin, ja niiden annettiin kehittyä tiineyteen asti. Vastasyntyneistä hiiristä saatu DNA arvioitiin PCR:llä ihmisen CEACAM1-geenin esiintymisen varalta. PCR-positiivisten jälkeläisten ulosteet tutkittiin ihmisen CEACAM1:n ilmentymisen varalta. Tällä määrityksellä yksi viidestä PCR-positiivisesta linjasta oli positiivinen ihmisen CEACAM1-ekspression suhteen ja osoitti vakaata periytymistä F1-sukupolveen odotetulla heterotsygoottien periytymistiheydellä (0,5). Maksa, keuhkot, suolisto, munuaiset, rintarauhanen ja eturauhanen olivat vahvasti positiivisia sekä hiiren että ihmisen CEACAM1:n kaksoisekspressiolle, ja ne jäljittelivät ihmiskudoksessa havaittua ekspressiota. Perifeerisen veren ja luuytimen granulosyytit värjäytyivät voimakkaasti ihmisen CEACAM1:lle ja sitoivat Neisseria Opa -proteiineja samalla tavoin kuin ihmisen neutrofiilit. Päätelmät: Nämä siirtogeeniset eläimet voivat toimia mallina ihmisen patogeenien sitoutumisesta ihmisen CEACAM1:een.

**Tulos**

Ihmisen CEACAM1-siirtogeenisten hiirten tuottaminen ja Neisseria Opa -proteiinin sitoutuminen niiden neutrofiileihin.

**Esimerkki 1.1466**

Taustaa: Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on virusperäinen hengitystiesairaus, joka on äskettäin tunnistettu ihmisillä. Saudi-Arabian terveysministeriö ilmoitti hiljattain MERS-tapausten lisääntyneen huomattavasti pääasiassa Riadin alueella. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida lääkäreiden, sairaanhoitajien, farmaseuttien ja teknikkojen tietämystä, asenteita ja käytäntöjä MERS-taudin suhteen. Menetelmät: Poikkileikkaustutkimus, joka tehtiin King Khalid University Hospitalissa, Riadissa, Saudi-Arabiassa, yksittäisten terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa. Kyselylomake oli itse laadittu ja koostui viidestä osiosta: Demografiset tiedot, MERS-tiedon lähde, tietämys, asenteet ja terveydenhuoltohenkilöstön käytännöt MERS:ää kohtaan. Tulokset: Tutkimukseen osallistui yhteensä 391 henkilöä, joista lääkäreitä (162; 41,4 %), farmaseutteja (18; 4,6 %), sairaanhoitajia (130; 33,3 %) ja teknikkoja (81; 20,7 %), ja vastausprosentti oli 95,71 %. Suurin osa osallistujista oli naisia (53,70 %) ja kuului enimmäkseen sairaanhoitajiin (40,5 %). Osallistujat ilmoittivat tärkeimmäksi pääasialliseksi tietolähteeksi seminaarit ja työpajat (n = 191; 48 %) ja seuraavaksi eniten sosiaalista mediaa (n = 179; 45 %). Kokonaispistemäärä osoittaa hyvää tietämystä lääkäreiden (95,7 %), farmaseuttien (88,9 %), sairaanhoitajien (86,2 %) ja teknikoiden (91,4 %) keskuudessa, ja se oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,039). Tutkimus osoitti, että lääkärit (96,3 %), farmaseutit (94,4 %), sairaanhoitajat (94,6 %) ja teknikot (90,1 %) suhtautuivat asiaan myönteisesti, eikä se ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,273). Suurin osa osallistujista suhtautui kuitenkin keskinkertaisesti MERS:ään. Osallistujien keskuudessa vähiten käytänteitä oli kuitenkin kasvosuojuksen käyttö väkijoukoissa (24,2 %). Demografisten ominaisuuksien ikä, sukupuoli ja ammatit olivat merkittävästi yhteydessä keskimääräiseen tietämyspistemäärään. Vastaavasti sukupuolen ja kokemuksen demografisilla muuttujilla havaittiin tilastollista merkitsevyyttä keskimääräisen asennepistemäärän kanssa. Päätelmät: Tutkimuksessa todetaan, että eri terveydenhuollon työntekijät osoittivat hyvää tietämystä ja myönteisiä asenteita, mutta heikkoja tai keskivertokäytäntöjä MERS-taudin suhteen, ja kasvonsuojauskäytäntöjen noudattaminen oli vähäistä. Verrattaessa työntekijöitä lääkäreillä on korkeat tiedot ja asenteet verrattuna sairaanhoitajiin, farmaseuteihin ja teknikoihin.

**Tulos**

JIPH-1134; Sivumäärä 8

**Esimerkki 1.1467**

Ymmärtääksemme kokonaisvaltaisesti Sapelovirus A:n (PSV) pääsyn endosytoosia PK-15-soluihin tutkimme PSV-infektiota soluhäiriöiden yhteydessä lääkkeiden estämisen, siRNA-vaimennuksen ja dominoivan negatiivisten (DN) mutaatioiden yli-ilmentämisen avulla. Osoitimme tässä, että PK-15-solujen PSV-infektioon ei vaikuttanut esikäsittely klooripromatsiinilla, EIPA:lla, klatriinin raskaan ketjun tyrmääminen tai Eps15 DN-mutantin yliekspressio. Sitä vastoin PSV-infektio oli herkkä NH 4 Cl:lle, klorokiinille, dynasorille, nystatiinille, MβCD:lle ja wortmanniinille, jolloin PSV VP1:n ilmentymistasot ja virustitteri vähenivät. Lisäksi PSV:n invaasio johti nopeaan aktiinin uudelleenjärjestäytymiseen ja solun aktiiniverkoston häiriö lisäsi PSV-infektiota. Internalisaation jälkeen virus kulkeutui myöhäisiin endosomeihin ja/tai kiertäviin endosomeihin, mikä edellyttää Rab7:n ja Rab11:n osallistumista. Tuloksemme osoittavat, että PSV käyttää kaveolae-riippuvaista endosytoosia PK-15-solujen pääasiallisena sisäänpääsyportaalina, joka edellyttää matalaa pH:ta, dynamiinia, Rab7:ää ja Rab11:ää.

**Tulos**

Sian sapelovirus kulkeutuu PK-15-soluihin kaveolae-riippuvaisen endosytoosin kautta ja edellyttää Rab7- ja Rab11-viruksia.

**Esimerkki 1.1468**

Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP) on kissojen kuolemaan johtava sairaus ja systeemisen kissan coronavirustartunnan (FCoV) seuraus. Viruksen piikki- (S-) geenin mutaatiot on yhdistetty FCoV:iin, joita on löydetty FIP:tä sairastavien kissojen kudoksista, mutta ei terveiden kissojen ulosteista, ja ne ovat osallisina monosyytti-/makrofagitrooppisuudessa ja systeemisessä leviämisessä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voidaanko S-geenin mutaatioanalyysillä diagnosoida FIP luotettavasti. Kissat luokiteltiin FIP:tä sairastaviksi (n = 57) tai ei FIP:tä sairastaviksi (n = 45) kuolemanjälkeisen ja histopatologisen tutkimuksen perusteella, mukaan lukien immunohistokemiallinen tutkimus FCoV-antigeenin osoittamiseksi. RNA puhdistettiin käytettävissä olevista kudoksista, nesteistä ja ulosteista. Kaikille näytteille tehtiin käänteistranskriptaasikvantitatiivinen PCR (RT-qPCR) käyttäen FCoV-spesifisiä alukkeita, minkä jälkeen RT-qPCR-positiivisten näytteiden S-geenin osa sekvensoitiin. Näytteitä oli saatavilla yhteensä 102 kissalta. FIP:tä sairastavien kissojen kudos-, neste- ja ulostenäytteet olivat todennäköisemmin FCoV:n RT-qPCR-positiivisia (90,4, 78,4 ja 64,6 %) kuin kissojen näytteet, joilla ei ollut FIP:tä (7,8, 2,1 ja 20 %). S-geenin mutaation omaavien FCoV:ien tunnistaminen pelkän FCoV:n tunnistamisen lisävaiheena lisäsi vain hieman spesifisyyttä kudosnäytteiden osalta (92,6 prosentista 94,6 prosenttiin), mutta spesifisyys säilyi ennallaan nestenäytteiden osalta (97,9 prosenttia) FIP-diagnoosin osalta; herkkyys kuitenkin laski selvästi kudosnäytteiden (89,8 prosentista 80,9 prosenttiin) ja nestenäytteiden (78,4 prosentista 60 prosenttiin) osalta FIP-diagnoosin osalta. Nämä havainnot osoittavat, että S-geenin mutaatioanalyysi FCoV:ssä ei merkittävästi paranna FIP:n diagnosointikykyä verrattuna pelkkään FCoV:n havaitsemiseen.

**Tulos**

Rajoitukset, jotka liittyvät kissan koronaviruksen piikkiproteiinigeenin mutaatioiden käyttämiseen kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen diagnosoimiseksi.

**Esimerkki 1.1469**

Voimakkaan immunosuppressiivisen syklosporiini A:n (CsA) tiedetään estävän patogeenisen alkueläinloisen Leishmania major -loisen aiheuttamaa ihmissolujen infektiota sekä in vitro että in vivo. Ehdotettuun vaikutusmekanismiin kuuluu CsA:n sitoutuminen Leishmania majorin ilmentämään syklofiliiniin ja sitä seuraava tuottavan infektion syntymiselle välttämättömien signaalitapahtumien aleneva säätely. Tunnistimme äskettäin ubikvitaarisesti ilmentyvän kalvoproteiinin, CD147:n, solunulkoisten syklofiliinien signaalireseptoriksi nisäkässoluissa. Tässä osoitamme, että vaikka Leishmania-syklofiliini on entsymaattisesti aktiivinen, se ei ole vuorovaikutuksessa CD147:n kanssa kohdesolujen solupinnalla, toisin kuin ihmisen homologinsa. CD147 ei helpota Leishmanian sitoutumista eikä tartuntaa. Primaarirakenne- ja biokemialliset analyysit osoittivat, että loisen syklofiliini ei pysty sitoutumaan heparaaniin, mikä on edellytys CD147:n ja ihmisen syklofiliinin väliselle vuorovaikutukselle. Kun heparaania sitova motiivi palautettiin Leishmania-syklofiliiniin, se sai takaisin CD147:stä riippuvaisen signalointiaktiivisuuden. Nämä tulokset korostavat syklofiliini-heparaani-interaktioiden kriittistä roolia CD147-välitteisissä signalointitapahtumissa ja vastustavat Leishmania-syklofiliinin roolia loisen sitoutumisessa kohdesoluihin.

**Tulos**

Leishmania major -syklofiiliinin toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.1470**

Maailmanlaajuinen terrorismi on nopeasti kasvava uhka maailman turvallisuudelle, ja se lisää bioterrorismin riskiä. Tässä katsauksessa käsitellään bioterrorismin potentiaalista uhkaa, aineita, joita voitaisiin käyttää hyväksi, sekä viimeaikaista kehitystä teknologiassa ja politiikassa, joilla pyritään havaitsemaan ja hallitsemaan tahallisesti käynnistettyjä epidemioita. Paikallinen ja kansainvälinen reagointi tartuntatautiepidemioihin, kuten vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään ja Länsi-Afrikan Ebola-epidemiaan, paljasti vakavia puutteita, joita bioterroristit voisivat käyttää hyväkseen aloittaessaan epidemian tahallisesti. Uusien rokotteiden ja mikrobilääkehoitojen kehittäminen on edelleen ensisijaisen tärkeää, ja kliinisiä kokeita on nopeutettava uusien menetelmien avulla. Tarvitaan myös parempia keinoja suojella vaarallisissa ympäristöissä työskenteleviä terveydenhuollon työntekijöitä, erityisesti alueilla, joilla infrastruktuuri on heikko. Olisi kehitettävä uusia ja parempia lähestymistapoja seurantaan, varhaiseen havaitsemiseen, reagointiin, potilaiden tehokkaaseen eristämiseen, mahdollisesti tartunnan saaneiden ihmisten liikkumisen valvontaan ja riskiviestintään. Vaarallisten taudinaiheuttajien saatavuutta olisi säänneltävä asianmukaisesti vähentämättä kuitenkaan edistymistä vastatoimenpiteiden kehittämisessä. Päätelmämme on, että tahallisiin tautipesäkkeisiin varautumisella on tärkeä lisäarvo, koska se vahvistaa valmiutta luonnollisiin epidemioihin ja päinvastoin. Tämä on toinen kolmesta terrorismia ja terveyttä käsittelevästä artikkelista, jotka julkaistaan yhteistyössä The Lancet Psychiatry -lehden kanssa.

**Tulos**

Sarja Terrorismi ja terveys 2 Bioterrorismin uhka: todellisuus, haasteet ja puolustautumisstrategiat

**Esimerkki 1.1471**

Maaliskuussa 2003 epätyypillistä keuhkokuumetta sairastavilta potilailta eristettiin uusi koronavirus, joka osoittautui myöhemmin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttajaksi. SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) koko genomi on sittemmin sekvensoitu. SARS-CoV:n nukleokapsidilla (SARS-CoV N) on vain vähän homologiaa muiden koronavirusten perheen jäsenten kanssa. Sen määrittämiseksi, osallistuuko N-proteiini solujen signaalinsiirron säätelyyn, käytettiin transkriptiotekijöihin perustuvaa ELISA-testiä. Havaitsimme, että c-Fosin, ATF2:n, CREB-1:n ja FosB:n promoottorisekvensseihin sitoutuvien transkriptiotekijöiden määrä lisääntyi SARS-CoV N:n ilmentyessä. Koska nämä tekijät liittyvät AP-1-signaalinsiirtoreittiin, tutkimme PathDetect-järjestelmän avulla, aktivoiko SARS-CoV N -proteiini AP-1-reitin. Tulokset osoittivat, että N-proteiinin ilmentyminen, ei kalvoproteiinin (M), aktivoi AP-1-reitin. Havaitsimme myös, että SARS-CoV N -proteiini ei aktivoi NF-jB-reittiä, mikä osoittaa, että SAS-CoV N -proteiinin aiheuttama tärkeiden solureittien aktivoituminen on valikoivaa. Näin ollen tietomme osoittavat ensimmäistä kertaa, että SARS-CoV on koodannut strategian, jolla säännellään solujen signaaliprosessia.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen nukleokapsidiproteiinin aktivoima AP-1-signaalinsiirtoreitti

**Esimerkki 1.1472**

RNA-virus koodaa helikaasia, joka on välttämätön viruksen RNA:n transkription ja replikaation kannalta, kun genomin koko on yli 7 kb. Coronavirus (CoV) on poikkeuksellisen suuri RNA-genomi (~30 kb), ja se koodaa välttämätöntä replikaasia, ei-rakenteellista proteiinia 13 (nsp13), joka kuuluu superperheen 1 helikaaseihin. Nsp13 kuuluu evolutiivisesti eniten konservoituneisiin proteiineihin CoV:ien lisäksi myös nidoviraleissa. Näin ollen sitä pidetään tärkeänä lääkekohteena. CoV:n nsp13:n korkearesoluutioinen rakenne oli kuitenkin saavuttamattomissa jopa yli vuosikymmenen ajan vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) puhkeamisen jälkeen vuonna 2003, mikä haittasi rakenteeseen perustuvaa lääkesuunnittelua. Tämä johtuu osittain nsp13:n luontaisesta joustavuudesta. Tässä kuvataan yksityiskohtaisesti Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) helikaasin kiderakenteen päättelyprotokollat, joihin kuuluvat proteiinin ilmentäminen, puhdistus, kiteytys, entsymaattinen karakterisointi ja rakenteen määrittäminen. Näillä menetelmillä voidaan valmistaa ja kiteyttää katalyyttisesti aktiivinen rekombinantti MERS-CoV nsp13-proteiini ja ratkaista kiderakenne.

**Tulos**

Luku 6 MERS-CoV:n helikaasin kiderakenteen päätteleminen

**Esimerkki 1.1473**

Taustaa: Korkeapatogeeniset influenssavirukset aiheuttavat suurta sairastuvuutta, mukaan lukien leukosyyttien liiallinen tunkeutuminen keuhkoihin, suuri viruskuorma ja sytokiinimyrsky. On kuitenkin edelleen epäselvää, miten nämä patologiset piirteet kehittyvät vakavissa influenssainfektioissa. Gr1 + CD11b + myeloidisolujen kertymistä on havaittu erittäin patogeenisissä influenssainfektioissa, mutta ei ole selvää, miten ja miksi ne kertyvät vakavasti tulehtuneisiin keuhkoihin. Tässä tutkimuksessa valitsimme tämän solupopulaation tutkimuskohteeksi, jonka avulla voimme tutkia äärimmäisen tulehdusreaktion vakavassa influenssainfektiossa. Perustimme H1N1 IAV-infektoituja hiirimalleja käyttäen kolmea patogeenisuudeltaan erilaista virusta ja havaitsimme patogeenisuuden kanssa korreloivan määritellyn Gr1 + CD11b + myeloidisen populaation kertymisen. Tässä raportoimme, että CCR2+-tulehdusmonosyytit ovat tämän populaation tärkeimmät solukompartimentit. Huomattavaa on, että korkean patogeenisuuden viruksen heikentynyt puhdistuminen pidensi IFN-ekspressiota, mikä johti siihen, että CCR2+ tulehdukselliset monosyytit vahvistivat omaa rekrytointiaan interferoni-α/β-reseptori 1:n (IFNAR1) käynnistämän kemokiinisilmukan kautta. IFNAR1:n laukaiseman signaloinnin estäminen tai viruksen replikaation estäminen Oseltamiviirilla tukahduttaa merkittävästi CCR2-ligandien ilmentymistä ja vähentää CCR2+-tulehdusmonosyyttien sisäänvirtausta. Lisäksi CCR2+-tulehdusmonosyyttien kulkeutuminen luuytimestä keuhkoihin osoitettiin CCR2-riippuvaisella kemotaksilla. Tärkeää on, että leukosyyttien infiltraatio, sytokiinimyrsky ja iNOS:n ilmentyminen vähenivät merkittävästi CCR2-/-hiirissä, joilta puuttui infiltroivia CCR2+-tulehdusmonosyyttejä, mikä paransi infektoituneiden hiirten eloonjäämistä. Päätelmät: Tuloksemme osoittivat, että hallitsematon viruksen replikaatio johtaa CCR2+-tulehdusmonosyyttien kasautumisen aiheuttamien tulehduksellisten synnynnäisten immuunivasteiden liialliseen tuotantoon, mikä osaltaan vaikuttaa korkeapatogeenisten virusinfektioiden kohtalokkaisiin lopputuloksiin.

**Tulos**

CCR2+-tulehdusmonosyyttien patologisia vaikutuksia vahvistaa IFNAR1:n laukaisema kemokiinipalautesilmukka erittäin patogeenisessä influenssatartunnassa.

**Esimerkki 1.1474**

Naisten, joilla on alhainen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin aktiivisuustaso (LG6PD), ja HBV-infektion välinen yhteys on epäselvä. Teimme poikkileikkaustutkimuksen 124 406:sta lisääntymisikäisestä kiinalaisesta naisesta, jotka osallistuivat kansallisiin ilmaisiin raskaudenaikaisiin tarkastushankkeisiin (National Free Pre-conception Check-up Projects) tutkiaksemme HBV-infektioriskiä naisilla, joilla on LG6PD, ja sen vaikutusta maksaentsyymiin. HBV-serologisten testitulosten perusteella osallistujat jaettiin alttiisiin, immunisoituihin ja HBV-infektoituneisiin ryhmiin. Monimuuttujakorjatut kertoimisuhteet (OR) HBV-infektiolle LG6PD-osallistujilla olivat 1,71 (95 %:n luottamusväli (CI): 1,45-2,01) ja 1,41 (95 %:n CI: 1,23-1,62), kun vertailukohteina olivat alttiit ja immunisoidut osallistujat, verrattuna niihin, joilla ei ollut LG6PD:tä. Osallistujilla, joilla oli vain HBV-infektio, ja osallistujilla, joilla oli HBV-infektio ja LG6PD yhdessä, oli 184 % ja 249 % merkittävästi suurempi riski kohonneeseen alaniinitransaminaasiin (ALT) (vertailukohtana alttiit osallistujat). Jos vertailukohtana käytettiin immunisoituneita osallistujia, kohonneen ALT:n todennäköisyys oli merkittävästi suurempi (3,48 (95 % CI: 3,18-3,80), 4,28 (95 % CI: 2,92-6,28)). Näin ollen lisääntymisikäisillä naisilla, joilla oli LG6PD, oli suurempi HBV-infektion esiintyvyys, ja LG6PD saattaa pahentaa ALT:n kohoamista HBV-infektoituneilla naisilla. Tuloksemme korostavat tarvetta tutkia näiden kahden sairauden yhteisiä hoitokeinoja lisääntymisikäisten naisten keskuudessa äidin ja lapsen terveyden edistämiseksi. Alhainen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin aktiivisuustaso (LG6PD) on yksi tyypillisistä piirteistä G6PD-puutoksessa, joka on X-sidonnainen epätäydellinen dominoiva periytyvä punasolujen entsyymisairaus ja yksi yleisimmistä hemolyyttisen anemian syistä 1,2 . Raporttien mukaan yli 400 miljoonaa ihmistä maailmassa kärsii G6PD-puutoksesta 1 . Kiinan vuoden 2016 vuotuisen äidin ja lapsen terveyden seurantaraportin väestöseurantatulosten mukaan G6PD-puutos oli toiseksi suurin kaikista syntymävioista 3 . Useimmissa Kiinan maakunnissa G6PD-entsyymin aktiivisuustesti oli sisällytetty vastasyntyneiden seulontaohjelmaan. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että LG6PD oli yhteydessä alentuneeseen nikotiiniamidiadeniinidinukleotidifosfaatin (NADPH) määrään, joka on tärkeä antioksidantti ihmisillä 4 . Alhaiset NADPH-pitoisuudet aiheuttavat hapetusstressihäiriön, joka voi johtaa granulosyyttien toimintahäiriöihin 5 ja siten lisätä alttiutta virusinfektioille 2,6,7 .

**Tulos**

alhaisen glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasiaktiivisuustason ja hepatiitti B -virusinfektion välinen yhteys raskautta edeltävässä lisääntymisikäisessä iässä olevien kiinalaisten naisten keskuudessa AVAINTI

**Esimerkki 1.1475**

Haitin terveydenhuoltojärjestelmä on vuosien mittaan kohdannut monia haasteita, ja sen ensisijaiset tavoitteet ovat olleet keskenään kilpailevia, kun taloudelliset ja henkilöresurssit ovat olleet jatkuvasti rajalliset. Tämän seurauksena olemassa oleva ilmoitettavien tautien seurantajärjestelmä ei pystynyt tuottamaan perustavanlaatuisimpia epidemiologisia tietoja kansanterveydellistä päätöksentekoa ja toimintaa varten. Tammikuun 2010 maanjäristyksen jälkeen Haitin kansanterveys- ja väestöministeriö teki yhteistyötä Yhdysvaltain tautien valvonta- ja ehkäisykeskusten, Panamerikkalaisen terveysjärjestön ja muiden paikallisten ja kansainvälisten kumppaneiden kanssa toimivan kansallisen seurantajärjestelmän toteuttamiseksi. Yli 7 vuotta myöhemmin on tärkeää käyttää tilaisuus hyväkseen ja pohtia Haitin seurannassa ja reagoinnissa saavutettua edistystä, mukaan lukien tautien havaitseminen, raportointi, taudinpurkausten tutkinta ja reagointi. Kansallinen epidemiologinen seurantaverkosto, joka aloitti 51 toimipisteellä vuonna 2010, on laajentunut 357 toimipisteeseen joulukuussa 2015. Terveysministeriön kenttäepidemiologian koulutusohjelmassa koulutetut epidemiologit tutkivat seurantajärjestelmän tai muiden valvontamenetelmien avulla havaitut tautipesäkkeet. Samaan malliin ja samalle sähköiselle alustalle on kehitetty myös muita asiaan liittyviä seurantamoduuleja, joiden avulla maa voi dokumentoida toimenpiteiden vaikutuksia, seurata edistymistä ja seurata terveysongelmia. Kestävyys on edelleen suurin haaste, koska suurin osa seurannan rahoituksesta tulee ulkoisista lähteistä.

**Tulos**

Kansallisen tautien seurannan ja torjunnan vahvistaminen - Haiti, 2010-2015.

**Esimerkki 1.1476**

Itsekokoonpanolla tarkoitetaan yksittäisten rakennuspalikoiden spontaania järjestäytymistä korkeamman asteen rakenteiksi. Sitä esiintyy biologisissa järjestelmissä, kuten pallomaisissa viruksissa, jotka käyttävät ikonosaedristä symmetriaa johtavana periaatteena päällysteproteiinien kokoamisessa kapsidikuoreksi. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme itseään kokoavaa proteiininanohiukkasjärjestelmää (SAPN), joka on saanut inspiraationsa tällaisista viruksista. Itsekokoonpanon helpottamiseksi monomeeriset rakennuspalikat on suunniteltu sisältämään kaksi oligomerisaatiodomeenia. N-terminaalinen pentameerinen coiled-coil-domeeni on yhdistetty C-terminaaliseen coiled-coil-trimeriin kahdella glysiinijäännöksellä. Yhdistämällä monomeerejä, joilla on luontainen taipumus muodostaa viisi- ja kolminkertaisia symmetrioita korkeamman järjestyksen agglomeraateissa, oletuksena on, että muodostuu nanohiukkasia, joilla on 3. ja 5. järjestyksen paikalliset ja globaalit symmetria-akselit. Tässä artikkelissa tarkastellaan periaatteita, jotka ohjaavat tällaisen järjestelmän kokoamista. Erityisesti osoitamme, että järjestelmä muodostuu pääasiassa pallomaisen ydin-kuori-morfologian mukaisesti käyttäen yhdistelmää, jossa käytetään pyyhkäisyläpäisyelektronimikroskopiaa ja pienikulmaista neutronisirontaa. Otamme käyttöön matemaattisen työkalupakin, jolla voidaan antaa erityinen kuvaus mahdollisista SAPN-morfologioista, ja sovellamme sitä luonnehtimaan kaikkia hiukkasia, joilla on maksimaalinen symmetria. Esitämme erityisesti kaavioita, jotka määrittelevät kaikkien yksittäisten ketjujen suhteelliset sijainnit symmetrisissä SAPN-hiukkasissa, ja annamme ohjeen siitä, miten tämä lähestymistapa voidaan yleistää ei-sfäärisiin morfologioihin, jolloin saadaan ennennäkemätöntä tietoa niiden geometriasta, jota voidaan hyödyntää tulevissa sovelluksissa.

**Tulos**

Artikkeli Kierukkaproteiinien nanohiukkasten itsekokoonpanoa ohjaavat periaatteet

**Esimerkki 1.1477**

akuuttien hengitystieinfektioiden vuoksi sairaalaan otetut lapsipotilaat tutkittiin hengitystievirusten esiintymisen varalta joko suoralla fluoresenssivärjäyksellä monoklonaalisten vasta-aineiden avulla tai RT-PCR:llä kolmen peräkkäisen talvi-kevätkauden aikana. Kaiken kaikkiaan 336 (42 %) potilasta todettiin positiivisiksi yhden tai useamman hengitystieviruksen suhteen. Yleisimmin levinnyt virus oli ihmisen hengitysteiden synktiavirus (hRSV), joka tartutti 50 prosenttia positiivisista potilaista, ja seuraavaksi eniten levinnyt virus oli ihmisen metapneumovirus (hMPV), jota todettiin 13 prosentilla potilaista, ja sen jälkeen influenssavirus tyyppi A, ihmisen parainfluenssavirukset ja samanaikaiset infektiot. HRSV:n, hMPV:n ja A-tyypin influenssaviruksen levinneisyydessä havaittiin merkittäviä vaihteluita yksittäisten vuodenaikojen aikana. Lisäksi hMPV:n eri tyyppien kiertonopeudet vaihtelivat vuosittain. Vuonna 2001 hMPV:n levinneisyys oli huomattavasti pienempi kuin hRSV:n, kun taas vuosina 2003-2004 näiden kahden viruksen levinneisyys oli lähempänä toisiaan. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että Pohjois-Italiassa esiintyi vuosittain neljä hMPV:n alatyyppiä, jotka olivat hRSV:n rinnalla tärkeimpiä hengitystiepatogeeneja pikkulasten potilaspopulaatiossa. \* Ihmisen metapneumovirus (hMPV), joka on ihmisen hengitysteiden viruspatogeeni [17] yhdessä uusien ihmisen koronavirusten (hCoV) Sars-CoV:n, NL63:n ja New Haven -viruksen [6, 21] kanssa, on ylempien ja alempien hengitysteiden infektioiden etiologinen aiheuttaja sekä immuunipuutteisilla että immuunipuutteisilla isännillä [1, 4, 5, 7, 11, 20, 22]. Erityisesti imeväiset ja 2366 G. Gerna et al.

**Tulos**

Ihmisen metapneumoviruskantojen ja -tyyppien muuttuva levinneisyys sairaalahoitoon joutuneiden lapsipotilaiden keskuudessa kolmen peräkkäisen talvi-kevätkauden aikana Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.1478**

Proteiinien transtranslaation jälkeinen ubikitiinimodifikaatio säätelee synapsien kehitystä ja synaptista siirtoa. Ubikitiiniligaasien roolia synapsissa on tutkittu paljon, mutta hyvin vähän tiedetään deubikitinoivista entsyymeistä (DUB), jotka poistavat ubikitiinia kohdeproteiineista. Vaikka DUBeja on paljon vähemmän kuin ihmisen genomissa koodattuja ubikitiiniligaaseja, on käymässä selväksi, että DUBeilla on hyvin spesifisiä fysiologisia tehtäviä, mikä viittaa siihen, että DUB-aktiivisuus on tiukasti säädeltyä in vivo. Monet DUB:t toimivat osana suurempia proteiinikomplekseja, ja DUB:ien ilmentymistä, lokalisaatiota ja katalyyttistä aktiivisuutta säätelevät useat säätelymekanismit. Tässä katsausartikkelissa keskitymme DUB USP46:n rooliin hermostossa ja havainnollistamme mahdollisia DUB:ien säätelymekanismeja kuvaamalla, miten USP46:aa säätelee kaksi WD40-toistoproteiinia (WDR), WDR48/UAF1 ja WDR20, viimeaikaisten rakennetutkimusten ja geneettisten analyysien perusteella in vivo.

**Tulos**

MINI REVIEW Deubikitinoivan entsyymin USP46:n toiminta hermostossa ja sen säätely WD40-repeat-proteiinien avulla

**Esimerkki 1.1479**

Virukset kehittyvät jatkuvasti selviytyäkseen jatkuvasti muuttuvassa ympäristössä, johon kuuluu isäntien ja joskus myös lajien välinen siirtyminen, immuunivasteet ja joissakin tapauksissa terapeuttiset interventiot. Koska virusten mutaatiovauhti on suuri suhteessa isännän evoluution ja lääkekehityksen aikajänteisiin, tarvitaan uusia lääkeryhmiä, jotka voidaan nopeasti seuloa ja siirtää kliiniseen käyttöön. RNA-interferenssiä (RNAi) - luonnollista mekanismia, jolla kohde-RNA:t hajotetaan spesifisesti ja joka on säilynyt kasveista selkärangattomiin ja selkärankaisiin - voidaan mahdollisesti hyödyntää, jotta saadaan aikaan hoitoja, jotka ovat hyvin spesifisiä, helppoja suunnitella ja laajasti sovellettavissa. Tässä katsauksessa käsitellään RNAi:n perustoimintamekanismeja ja terapeuttisia sovelluksia, mukaan lukien suunnitteluun liittyvät näkökohdat ja alan tulevan kehityksen alueet.

**Tulos**

HHS Public Access

**Esimerkki 1.1480**

Hiljattain osoitettiin, että koirien coronavirus (CCoV) -kannat, jotka ovat oletettavasti peräisin sian tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) rekombinanttikannoista, ovat levinneet laajalti Euroopassa. Tässä tutkimuksessa kehitettiin tapettu rokote TGEV:n kaltaisia CCoV-kantoja vastaan, jotka kuuluvat uuteen alatyyppiin CCoV-IIb, inaktivoimalla se betapropiolaktonilla ja emulgoimalla se MF59 TM -adjuvantilla. Kehitetyn rokotteen turvallisuutta, immunogeenisuutta ja tehoa arvioitiin in vivo. Viidelle 10 viikon ikäiselle beaglen pennulle annettiin (kolmen viikon välein) kaksi rokoteannosta, ja kaksi eläintä toimi rokottamattomina kontrolleina. Rokote osoittautui turvalliseksi, sillä ensimmäisen ja toisen annoksen antamisen jälkeen ei havaittu paikallisia eikä systeemisiä reaktioita. Rokotetuilla havaittiin seerumin vasta-aineita CCoV:tä vastaan tutkimuspäivästä 14 alkaen (entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä) tai 28 alkaen (viruksen neutralisaatiotestillä). Virulentin CCoV-IIb:n aiheuttama myöhempi haaste johti lievään gastroenterologiseen tautiin kontrollipennuilla, kun taas rokotetuilla ei ilmennyt kliinisiä oireita. Haastevirusta erittyi ulosteista molemmissa hoitoryhmissä, mutta rokotettujen koirien todettiin erittävän hyvin alhaisia virustittereitä kontrolleihin verrattuna. Kehitetty rokote voi auttaa hallitsemaan CCoV-IIb:n aiheuttamaa tautia (ja aktiivista viruskiertoa) ympäristöissä, kuten kenneleissä ja turvakodeissa, joissa tämän viruksen patogeeninen potentiaali on suurempi altistavien tekijöiden ja samanaikaisten infektioiden seurauksena.

**Tulos**

MF59 TM -adjuvanttirokotteen immunogeenisuus ja suojaava teho koirilla rekombinantti koiran/sian koronavirusta vastaan.

**Esimerkki 1.1481**

Sen jälkeen, kun vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) puhkesi vuonna 2003, on määritetty useiden SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) replikaasi-/transkriptaasikomponenttien, ei-rakenteellisten proteiinien (Nsp), kolmiulotteiset rakenteet. Suuren Nsp3:n (1922 aminohappojäännöstä) niin sanotun SARSunique-domeenin (SUD) rakenne ja toiminta ovat kuitenkin jääneet hämärän peittoon. SUD esiintyy vain SARS-CoV:ssä ja tietyissä lepakoissa esiintyvissä hyvin sukua olevissa viruksissa, mutta se puuttuu kaikista muista koronaviruksista. Siksi on arveltu, että se saattaa olla osallisena SARS-CoV:n äärimmäisessä patogeenisyydessä verrattuna muihin koronaviruksiin, joista useimmat aiheuttavat ihmisille vain lieviä infektioita. SUD:n toiminnan selvittämiseksi olemme määritelleet kiderakenteet Nsp3:n fragmentista 389-652 ("SUD-ydin"), joka käsittää 264 domeenin 338 jäännöksestä. Sekä monokliininen että trikliininen kiderakenne (resoluutio 2,2 ja 2,8 Å) osoittivat, että SUD-ydin muodostaa homodimeerin. Kumpikin monomeeri koostuu kahdesta aladomeenista, SUD-N ja SUD-M, joiden makrodomeenin taitos muistuttaa SARS-CoV:n X-domeenia. Toisin kuin jälkimmäinen, SUD ei kuitenkaan sitoudu ADP-riboosiin, kuten vyöhykeinterferenssigeelielektroforeesilla määritettiin. Sen sijaan koko SUD-ydin sekä sen yksittäiset aladomeenit ovat vuorovaikutuksessa oligonukleotidien kanssa, joiden tiedetään muodostavan G-kvadruplexeja. Tähän kuuluvat oligodeoksidi- ja oligoribonukleotidit. Valittujen lysiinijäämien mutaatiot SUD-N-osa-alueen pinnalla johtavat G-kvadrupleksin sitoutumisen vähenemiseen, kun taas SUD-M-osa-alueen mutaatiot poistavat sen. Koska Nsp3:n pääsystä isäntäsolun tumaan ei ole todisteita, SARS-CoV:n genominen RNA tai isäntäsolun mRNA, joka sisältää pitkiä G-venytyksiä, voivat olla SUD:n kohteita. SARS-CoV:n genomissa ei ole yli 5-6 nukleotidia pitkiä G-venytyksiä, mutta pidempiä G-venytyksiä esiintyy tiettyjen isäntäsolun proteiineja, jotka osallistuvat apoptoosiin tai signaalinsiirtoon, koodaavien mRNA:iden 39-käänteiskääntymättömillä alueilla, ja niiden on osoitettu sitoutuvan SUD:hen in vitro. Näin ollen SUD voi olla mukana ohjaamassa isäntäsolun vastetta virusinfektioon. Mahdollista häiriötä poly(ADP-riboosi)polymeraasin kaltaisten domeenien kanssa käsitellään myös. Viittaus: Tan J, Vonrhein C, Smart OS, Bricogne G, Bollati M, et al. (2009) SARS-koronaviruksen SARS-yksilöllinen domeeni (SUD) sisältää kaksi makrodomeenia, jotka sitovat G-kvadruplexeja. PLoS Pathog 5(5): e1000428.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen SARS-Unique Domain (SUD) sisältää kaksi makroaluetta, jotka sitovat G-kvadruplexeja.

**Esimerkki 1.1482**

Viimeaikaiset edistysaskeleet sekvensointitekniikoissa ja laskennallisissa lähestymistavoissa vievät tutkijat yhä lähemmäs ihmisen ja mikrobien välisen vuorovaikutuksen täydellistä ymmärtämistä. Tehokkaat sekvensointijärjestelmät tuottavat nopeasti valtavia määriä nukleotidisekvenssitietoja, jotka kootaan valtaviin tietokantoihin. Näitä sekvenssitietoja voidaan hakea, koota ja analysoida mikrobipatogeenien tunnistamiseksi ja sairauksien diagnosoimiseksi. Tässä artikkelissa esitämme kommentin siitä, miten metagenomiikka, johon on yhdistetty mikrosirut ja uudet sekvensointitekniikat, auttavat mikrobien havaitsemisessa ja karakterisoinnissa.

**Tulos**

Sekvensointi ja laskennalliset lähestymistavat mikrobiorganismien tunnistamiseen ja luonnehdintaan

**Esimerkki 1.1483**

Lepakoiden levittämät virustautitapaukset ovat merkittävä kansanterveydellinen huolenaihe uusien tartuntatautien joukossa, joihin kuuluvat vakava akuutti hengitystieoireyhtymä, Nipah, Marburg ja Ebola-virustauti. Koillis-Intian lepakoiden Nipah-virusta koskevan tutkimuksen aikana Tioman-virus (TioV), uusi Paramyxoviridae-heimon jäsen, eristettiin ensimmäistä kertaa Intiassa Pteropus giganteus -lepakoiden kudoksista. Tämä isolaatti tunnistettiin ja vahvistettiin RT-PCR:llä, sekvenssianalyysillä ja elektronimikroskopialla. Erilaisten selkärankaisten solulinjojen osoitettiin olevan herkkiä Tioman-virukselle. Negatiivinen elektronimikroskooppitutkimus paljasti nukleokapsidifilamenttien ja kuorihiukkasten "kalanruotoisen" morfologian, jossa on selvät kuoren ulkonemat, mikä on tyypillistä Paramyxoviridae-heimolle. TioV:n nukleokapsidigeenin sekvenssianalyysi osoitti 99,87 %:n ja 99,99 %:n nukleotidi- ja aminohappoidentiteetin Malesiassa vuonna 2001 eristetyn TioV-kannan kanssa. Tämä raportti on ensimmäinen Tioman-viruksen eristys alueelta, jolla on havaittu Nipah-viruksen aktiivisuutta aiemmin ja viime vuosina. Lepakoiden levittämistä viruksista on tullut vakava huolenaihe kaikkialla maailmassa. Lepakoiden tutkiminen uusien virusten varalta tällä alueella auttaisi tunnistamaan uusia viruksia ja torjumaan niiden aiheuttamia tauteja.

**Tulos**

Tioman-viruksen eristäminen Pteropus giganteus -lepakosta Koillis-Intian alueelta

**Esimerkki 1.1484**

Ihmisen koronavirus 229E:n (HCV/229E) aiheuttama jatkuva infektio todettiin ihmisen jatkuvassa solulinjassa (L 132). Alkuperäisen HCV/229E:n kantainfektion jälkeen perustettiin useita viljelmiä, joista kahta (HV t ja IIV4) on ylläpidetty jatkuvalla kulkeutumisella kahden vuoden ajan. Nämä viljelmät ovat niiden perustamisesta lähtien erittäneet jatkuvasti korkeat tartuntakykyisen viruksen pitoisuudet supernatanttinesteeseen. Jatkuvasti infektoituneet solukot olivat vastustuskykyisiä homologiselle superinfektiolle, mutta ne tukivat polioviruksen replikaatiota normaaleilla tittereillä. Alustavat testit osoittivat, että 50-100 prosenttia soluista sisältää virusta. Näissä viljelmissä ei voitu havaita interferonia eikä käänteistä transeriptaasia, eikä viallisia häiritseviä hiukkasia voitu osoittaa. VH t- ja V H 4 -koronavirukset, jotka eristettiin näistä pysyvästi infektoituneista viljelmistä (HV) ja tunnistettiin 229E-antiseerumin neutraloinnilla, olivat plakkien ominaisuuksien ja CPE:n perusteella arvioituna enemmän eytoeideja kuin emovirus, mutta niitä ei voitu erottaa toisistaan tiheyden, EM-morfologian ja genomin koon perusteella. Nykyiset todisteet viittaavat siihen, että lämpötilalla on tärkeä, mutta toistaiseksi määrittelemätön merkitys vakaan 229 E:n pysyvän tartunnan saaneiden soluviljelmien muodostumisessa ja ylläpitämisessä. 0304-8608/81/0069/0117/$02.60 6, 128--132 (1975/76).

**Tulos**

Archives of Virology Ihmisen koronaviruskannan 229E aiheuttaman pysyvän L 132 -solutartunnan luominen ja ylläpito

**Esimerkki 1.1485**

Lepakot ovat taloudellisesti tärkeitä eläimiä, ja ne toimivat ravinnonlähteenä joillakin Afrikan alueilla. Niihin voi tarttua Staphylococcus aureus -kompleksi, johon kuuluvat Staphylococcus schweitzeri ja Staphylococcus argenteus. S. aureus -kompleksin ulosteperäinen kulkeutuminen on kuvattu oljenvärisellä hedelmälepakolla (Eidolon helvum). Tietoja niiden tarttumisesta ja sopeutumisesta eläimiin ja ihmisiin on kuitenkin vain vähän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia S. aureus -kompleksin populaatiorakennetta E. helvumissa ja arvioida S. aureus -kompleksin maantieteellistä leviämistä muiden eläinten ja ihmisten keskuudessa. Ulostenäytteet kerättiin E. helvum -eläimistä Obafemi Awolowon yliopistossa, Ile-Ifessä, Nigeriassa. Isolaatit karakterisoitiin mikrobilääkeherkkyystesteillä, spa-tyypityksellä ja multilokus-sekvenssityypityksellä (MLST). Isolaateista tutkittiin lukS/lukF-PV:n ja immuunipoistoklusterin (scn, sak, chp) esiintyminen, jota esiintyy usein ihmisisännälle sopeutuneissa isolaateissa. Seitsemän MLST-geenin ketjutettujen sekvenssien avulla muodostettiin Neighbor-Joining-puu. Yhteensä 250 ulostenäytettä kerättiin, ja 53 isolaattia otettiin mukaan lopulliseen analyysiin. Ne tunnistettiin S. aureukseksi (n = 28), S. schweitzeriksi (n = 11) ja S. argenteukseksi (n = 14). Vain yksi S. aureus oli resistentti penisilliinille, ja toinen isolaatti oli välillisesti herkkä tetrasykliinille. Scn-, sak- ja chp-geenejä ei havaittu. Lajikohtaisia MLST-kloonikomplekseja (CC) havaittiin S. aureukselle (CC1725), S. argenteukselle (CC3960, CC3961) ja S. schweitzerille (CC2463). Tässä tutkimuksessa saadut S. schweitzeri -bakteerin ST:t olivat samankaltaisia kuin Nigeriasta (ST2464) ja Gabonista (ST1700) tai Norsunluurannikolta (ST2058, ST2072) saadut lepakoiden ST:t. Tämä viittaa siihen, että tietyt kloonit ovat sopeutuneet luonnonvaraisiin nisäkkäisiin, joilla on laaja maantieteellinen levinneisyys Afrikassa. Yhteenvetona voidaan todeta, että E. helvumissa on todisteita S. aureus -kompleksin jäsenten kuljettamisesta ulosteessa. Nigerian lepakoista saadut S. schweitzeri -bakteerit ovat läheistä sukua Länsi- ja Keski-Afrikan lepakoista ja apinoista saaduille S. schweitzeri -bakteereille, mikä viittaa lajien väliseen siirtymiseen ja laajaan maantieteelliseen levinneisyyteen. Matala mikrobilääkeresistenssi ja immuunipoistoklusterin puuttuminen viittaavat siihen, että nämä isolaatit altistuvat ihmisille vain vähän.

**Tulos**

Staphylococcus aureus Complex oljenvärinen Fruit Bat (Eidolon helvum) Nigeriassa

**Esimerkki 1.1486**

Influenssavirusten antigeeninen heterogeenisuus on kiehtovaa, mikä helpottaa ihmisväestön uudelleeninfektioita. Ihmisen vasta-ainevalikoima osoittaa myös loputonta vaihtelukykyä geeneissä, jotka määrittelevät epitooppien kanssa vuorovaikutuksessa olevien vasta-ainemolekyylien osuuden. Viimeaikainen räjähdysmäinen tekniikoiden räjähdysmäinen kehitys ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden eristämisessä viruksia vastaan on johtanut uusien vasta-aineiden eristämiseen, mikä antaa mahdollisuuden nähdä vilauksen tunnistamisen ja pakenemisen molekyyliperustasta, joka on influenssan pintaproteiinien jatkuvan antigeenisen ajelehtimisen taustalla. Nämä tutkimukset paljastavat myös todisteita immuniteetin elinikäisestä säilymisestä joitakin influenssaviruksia vastaan.

**Tulos**

Viimeaikaiset edistysaskeleet ihmisen vasta-ainevasteiden tutkimisessa influenssavirukselle käyttämällä optimoituja ihmisen hybridooma-menetelmiä.

**Esimerkki 1.1487**

Uusia innovatiivisia hoitomuotoja syövän torjumiseksi on kehitettävä kiireellisesti. Antigeenispesifinen immunoterapia ja proteasomin estäjien käyttö ovat nousseet esiin kahtena potentiaalisesti uskottavana lähestymistapana syövän hallintaan. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ihmisen papilloomaviruksen tyypin 16 E7-antigeeniin (CRT/E7) yhdistetyn kalretikuliinia (CRT) koodaavan DNA-rokotteen ja proteasomin estäjän bortetsomibin yhdistelmää, jotta voitaisiin arvioida niiden kykyä synnyttää E7-spesifisiä immuunivasteet ja kasvaimen vastaiset vaikutukset rokotetuissa hiirissä. Havaitsimme, että bortetsomibin ja CRT/E7(detox)-DNA:n yhdistelmähoito synnytti voimakkaampia E7-spesifisiä CD8+ T-solujen immuunivasteita ja parempia terapeuttisia vaikutuksia TC-1-kasvaimia vastaan kasvainta kantavissa hiirissä verrattuna monoterapiaan. Lisäksi havaitsimme, että bortetsomibihoito johti TC-1-kasvainsolujen lisääntyneeseen apoptoosiin ja saattoi tehdä TC-1-kasvainsolut alttiimmiksi E7-spesifisten CD8+ T-solujen lyysiin. Tiedoillamme on merkittäviä vaikutuksia tulevaan kliiniseen translaatioon. Avainsanat Bortetsomibi . DNA-rokote . Kalretikuliini (CRT) . E7 . Ihmisen papilloomavirus (HPV) Pitkälle edenneet syövät ovat vaikeasti hallittavissa tavanomaisilla hoidoilla, kuten kemoterapialla, leikkauksella ja sädehoidolla. Siksi tarvitaan kiireellisesti uusia innovatiivisia hoitomuotoja, jotta voidaan torjua syöpiin liittyvää korkeaa kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Antigeenispesifinen immunoterapia on osoittautunut houkuttelevaksi lähestymistavaksi syöpien hoidossa, koska sillä on kyky hävittää spesifisesti systeemisiä kasvaimia ja hallita etäpesäkkeitä vahingoittamatta normaaleja soluja. DNA-rokotuksesta on tullut potentiaalisesti lupaava lähestymistapa antigeenispesifiseen immunoterapiaan, koska se on turvallinen, J Mol Med (2008) 86:899-908.

**Tulos**

Hoito proteasomin estäjällä bortetsomibilla tehostaa DNA-rokotuksen aiheuttamaa antigeenispesifistä CD8+ T-solujen välittämää kasvainvastaista immuniteettia.

**Esimerkki 1.1488**

Nouseva tauti on tarttuva epidemia, jonka aiheuttaa uusi tarttuva taudinaiheuttaja, joka on joko ilmaantunut ensimmäistä kertaa tai jota on jo esiintynyt ihmispopulaatioissa ja jolla on kyky lisääntyä nopeasti sekä esiintyvyydeltään että maantieteelliseltä levinneisyysalueeltaan. Ihmisen immuunijärjestelmään sopeutuvat uudet taudit voivat aiheuttaa laajamittaisen pandemian leviämisen, kuten SARSin kansainvälinen leviäminen, A(H1N1)-viruksen maailmanlaajuinen puhkeaminen ja lintuinfluenssa A(H7N9)-viruksen äskettäinen mahdollinen invaasio. Kehittyvien tautien leviämistä välittävän dynamiikan tutkimiseksi verkottuneen metapopulaation spatiaalinen epidemiologia tarjoaa arvokkaan mallinnuskehyksen, jossa otetaan huomioon alueellisesti jakautuneet tekijät. Tässä katsauksessa käsitellään viimeisimpiä edistysaskeleita alueellisen metapopulaation dynamiikan alalla, käsitellään empiirisiä ja teoreettisia havaintoja, jotka vahvistavat verkottuneiden metapopulaatioiden pätevyyden, ja hahmotellaan sovelluksia myös tautien torjuntastrategioiden tehokkuuden arvioinnissa.

**Tulos**

Verkottuneiden metapopulaatioiden alueellinen epidemiologia: yleiskatsaus.

**Esimerkki 1.1489**

Perinteinen kiinalainen lääketiede (TCM) on tällä hetkellä parhaiten säilynyt ja vaikutusvaltaisin perinteinen lääketieteellinen järjestelmä, jolla on maailmanlaajuisesti eniten käyttäjiä. Viime vuosina TCM:n omaksuminen on lisääntynyt huomattavasti, mutta TCM:n kansainvälistymisprosessi on kärsinyt useista takaiskuista sekä sisäisistä että ulkoisista syistä. Näin ollen TCM:n kansainvälistymisprosessi kohtaa valtavia haasteita, vaikka sillä on myös suotuisia mahdollisuuksia. Tässä asiakirjassa tutkitaan SWOT-analyysin avulla TCM:n vahvuuksia, heikkouksia, mahdollisuuksia ja uhkia. Nämä tulokset voivat toimia viitteinä TCM-yrityksille, joilla on maailmanlaajuisia tavoitteita.

**Tulos**

SWOT-analyysi ja ilmestys perinteisen kiinalaisen lääketieteen kansainvälistymisessä

**Esimerkki 1.1490**

Olemme tutkineet kahden polymorfisen kohdan (R190W ja N192K) merkitystä formyylipeptidireseptorin (FPR) sitoutumisessa ja aktivoitumisessa virus- ja formyylipeptidien vaikutuksesta. WEDWVGWI, joka on kissan immuunikatoviruksen kalvon proksimaalisesta alueesta peräisin oleva peptidi, jolla on viruslääkkeellistä aktiivisuutta, sitoutuu FPR:ään suurella affiniteetilla. Peptidin kolme tryptofaania ovat kaikki välttämättömiä FPR:n sitoutumiselle, aivan kuten ne olivat välttämättömiä viruksenvastaiselle aktiivisuudelle (Giannecchini, S. et al., J. Virol. 77 (2003) 3724). Formyl-NleWEDWVVGWI käyttäytyi heikkona osittaisena agonistina FPR W190/N192:n kanssa, mutta voimakkaampana osittaisena agonistina FPR R190/K192:n ja FPR R190/N192:n kanssa. Formyl-NleNleNleWEDWVVGWI käyttäytyi täydellisenä agonistina kaikkia kolmea FPR:ää kohtaan, mutta sen EC 50 oli paljon korkeampi FPR W190/N192:n kanssa (300 ± 45 nM) kuin FPR R190/K192:n (40 ± 3 nM) tai R190/N192:n (60 ± 8 nM) kanssa. Formyyli-MYKWPWYVWL aktivoi R190/K192- ja R190/N192 FPR:t >5-kertaisesti verrattuna W190/N192 FPR:ään. Formyyli-MFEDAVAWF, Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis -bakteerin proteiinista johdettu peptidi, ja formyyli-MFTFEPFPTN, Staphylococcus aureus -bakteerin kemotaksiaa estävän proteiinin N-terminaalista johdettu peptidi, johon oli lisätty N-terminaalinen metioniini, osoittivat suurinta selektiivisyyttä R190/K192- ja R190/N192-FPR:ille, joiden EC 50S oli ~10-kertaisesti alhaisempi kuin FPR:llä W190/N192. Näin ollen henkilöillä, joilla on W190-polymorfismi, saattaa olla heikentynyt kyky havaita tiettyjä formyylipeptidejä.

**Tulos**

Formyylipeptidireseptorin polymorfismien erilainen aktivoituminen formyylipeptideillä

**Esimerkki 1.1491**

Interferonilambdat (IFN-λ:t; IFNL1-4) muokkaavat immuniteettia infektioiden ja autoimmuunisairauksien yhteydessä indusoitujen geenien verkoston kautta. IFN-λ:t vaikuttavat sitoutumalla heterodimeeriseen IFN-λ-reseptoriin (IFNLR) ja aktivoimalla STAT-fosforylaatiosta riippuvaisen signaalikaskadin. Tällöin indusoituu satoja IFN-stimuloituja geenejä, jotka muokkaavat erilaisia immuunijärjestelmän toimintoja monimutkaisten eteenpäin- ja takaisinkytkentäkierrosten kautta. Hyvin tunnettuun IFN-α-signalointikaskadiin verrattuna on havaittu kolme tärkeää eroa. Ensinnäkin IFNLR ei ilmentynyt kaikkialla: erityisesti immuunisoluissa on huomattavaa vaihtelua IFN-λ:n ilmentymistasoissa ja alttiudessa IFN-λ:lle. Toiseksi yksittäisten IFN-λ:ien sitoutumisaffiniteetit IFNLR:ään vaihtelevat suuresti ja ovat yleensä alhaisemmat kuin IFN-α:n sitoutumisaffiniteetit reseptoriinsa. Lopuksi on kuvattu geneettistä vaihtelua, joka ilmenee IFN-λ-signalointikaskadiin osallistuviin geeneihin liittyvinä yksittäisnukleotidipolymorfismeina (SNP) ja joka liittyy hepatiitti B- ja C-virusinfektion kliiniseen kulkuun ja hoitotuloksiin. IFN-λ-signaloinnin ja SNP-muunnosten kliininen vaikutus voi kuitenkin ulottua paljon virushepatiitin ulkopuolelle. Viimeaikaiset julkaisut osoittavat, että IFN-λ:llä on tärkeä rooli monissa virusinfektioissa, kuten ihmisen T-soluleukemian tyyppi-1-viruksessa, rotaviruksissa ja influenssaviruksessa. IFN-λ myös mahdollisesti moduloi bakteerikolonisaation ja -infektioiden kulkua, kuten Staphylococcus aureuksen ja Mycobacterium tuberculosis -bakteerin osalta on osoitettu. Vaikka virusinfektioiden ja bakteeri-infektioiden hallintaan liittyvät immunologiset prosessit ovat erilaisia, IFN-λ voi puuttua niihin eri tasoilla: synnynnäisenä immuunisytokiinina, jolla on suoria viruksia vastaan vaikuttavia vaikutuksia, tai IFN-α:n aiheuttaman signaloinnin modulaattorina sytokiinisignaloinnin suppressorin 1 ja ubikitiinispesifisen peptidaasi 18:n estävän palautesilmukan kautta. Lisäksi adaptiivisen immuunijärjestelmän toimintojen modulointi makrofagien ja dendriittisolujen polarisaation kautta ja sen jälkeinen patogeenispesifisten T- ja B-solujen käynnistyminen, aktivoituminen ja lisääntyminen voivat myös olla tärkeitä tekijöitä, jotka liittyvät infektiotautien seurauksiin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto IFN-λ:n immunobiologian kehittyvistä yksityiskohdista isännän immuunivasteen sekä virus- ja bakteeri-infektioiden yhteydessä.

**Tulos**

interferoni Lambda: Lambda lambda lambda: immuniteetin modulointi tartuntataudeissa

**Esimerkki 1.1492**

Taustaa: Harmaasudet (Canis lupus) palautettiin Yellowstonen kansallispuistoon (YNP) 70 vuoden poissaolon jälkeen, ja osana elpymispyrkimyksiä populaatiota on seurattu tarkasti. Vuosina 1999 ja 2005 pentujen eloonjääminen väheni merkittävästi, mikä viittaa tautitapauksiin. Menetelmät/Priiniset tulokset: Analysoimme YNP:n sympatristen susien, kojoottien (Canis latrans) ja punakettujen (Vulpes vulpes) serologisia tietoja vuosilta 1991-2007, jotta voisimme tunnistaa patogeenille altistumisen pitkän aikavälin mallit, tunnistaa niihin liittyvät riskitekijät ja tutkia todisteita taudin aiheuttamasta kuolleisuudesta niiden susien keskuudessa, joista oli eloonjäämisestä tietoja. Löysimme suuren ja jatkuvan altistumisen koiran parvovirukselle (susien seroprevalenssi: 100 %; kojoottien 94 %), koiran adenovirus-1:lle (sudenpennut [0,5-0,9 v]: 91 %, aikuiset [1 v]: 96 %; nuoret kojootit [0,5-1,5 v]: 18 %, aikuiset [1,6 v]: 83 %) ja koiran herpesvirus (susi: 87 %; nuoret kojootit: 23 %, nuoret aikuiset [1,6-4,9 v]: 51 %, vanhat aikuiset [5 vuotta]: 87 %), mikä viittaa siihen, että nämä taudinaiheuttajat esiintyivät YNP:n susissa ja kojooteissa. Keskimäärin 50 prosentilla susista oli altistuminen alkueläinloiselle Neospora caninum -loiselle, vaikka yksilöiden altistumisen todennäköisyys lisääntyi yleensä iän myötä ja vaihteli ajallisesti. Susien, kojoottien ja kettujen altistuminen koiran penikkatautivirukselle (CDV) oli ajallisesti vaihtelevaa, ja vuosina 1999 ja 2005 oli todisteita erilaisista usean isännän aiheuttamista taudinpurkauksista, ja vuonna 2002 YNP:n sisäosissa oli ehkä pienempi, yksittäinen taudinpurkaus susien keskuudessa. Vuosina 1999 ja 2005 puiston pohjoisosassa esiintynyt suuri susipentujen kuolleisuus korreloi CDV:n seroprevalenssin huippujen kanssa, mikä viittaa siihen, että CDV vaikutti havaittuun kuolleisuuteen. Päätelmät/merkitys: Tutkituista taudinaiheuttajista yksikään ei näytä vaarantavan YNP:n koiraeläinpopulaatiota pitkällä aikavälillä. CDV näyttää kuitenkin voivan aiheuttaa lyhytaikaista kannan vähenemistä. Lisätietoa siitä, miten ja missä CDV:tä esiintyy ja kuinka usein sen esiintymistiheys on odotettavissa, voisi olla hyödyllistä Pohjois-Kalliovuoriston susikannan tulevan hoidon kannalta.

**Tulos**

Yellowstonen kansallispuiston koiraeläinyhteisön tartuntatautien serologinen tutkimus.

**Esimerkki 1.1493**

Koronavirusviruksesta on tunnistettu kaksi lajia kalvoihin assosioituneita glykoproteiineja. Ne voidaan helposti erottaa toisistaan koon, radiomerkintäominaisuuksien ja lipidikaksoiskerroksen suhteen tapahtuvan sijainnin perusteella. Suurempi glykoproteiini leimautuu voimakkaasti sekä radiomerkityllä fukoosilla että glukosamiinilla. Tätä lajia esiintyy kahdessa muodossa, GP180 ja GP90, joiden näennäinen molekyylipaino on 180 000 ja 90 000. GP180 voidaan muuttaa GP90:ksi in vitro käsittelemällä virioneja trypsiinillä. GP90:n ja GPl80:n tryptisten digestioiden analyysi antaa identtiset peptidikuviot. Pronaasi- ja bromelaiiniherkkyyden perusteella GP180/90 on ainoa proteiini, joka sijaitsee kokonaan viruskuoren ulkopuolella. Se näyttää muodostavan virionille ominaiset pitkät, terälehden muotoiset peplomerit. Pienemmän glykoproteiinin, GP23:n, näennäinen molekyylipaino on 23 000, ja se leimataan radiomerkityllä glukosamiinilla mutta ei fukoosilla. GP23:n glukosamiinimerkinnän taso on noin 1/10 GP180/90:n tasosta. GP23:lla näyttää olevan kaksi erillistä aluetta: pienempi, hiilihydraattia sisältävä alue, joka sijaitsee viruskuoren ulkopuolella, ja suurempi osa, joka on vahvasti leimattu metioniinilla ja joka on kiinteästi yhteydessä viruskalvoon. Kolmelle tärkeimmälle koronaviruksen rakenneproteiinille ehdotetaan uutta nimikkeistöä. Kaksi kuoriglykoproteiinia, GP23 ja GP180/90, nimetään El- ja E2-proteiiniksi; sisempi ydinproteiini, ~~50, nimetään N-proteiiniksi.

**Tulos**

Coronaviruksen karakterisointi" II. Viruksen kuoren glykoproteiinit: Kryptisten peptidien analyysi

**Esimerkki 1.1494**

Metaboliittiresponsiivisten RNA-pseudoknoottien, jotka on johdettu prokaryoottisista ribokytkimistä, on osoitettu stimuloivan -1-ohjelmoitua ribosomaalista kehyssiirtoa (PRF), mikä viittaa siihen, että -1 PRF on lupaava geeniekspressioalusta ribokytkimien sovellusten laajentamiseksi korkeampiin eukaryooteihin. Sen yleistä soveltamista on kuitenkin haitannut vaikeus tunnistaa spesifistä ligandiin reagoivaa pseudoknotia, joka toimii myös ligandista riippuvaisena -1 PRF:n stimulaattorina. Ratkaisimme tämän ongelman käyttämällä SARS-CoV:n -1 PRF:ää stimuloivaa pseudoknotia (SARS-PK) rakentaaksemme ligandiriippuvaisen -1 PRF-stimulaattorin. Erityisesti SARS-PK:n ylimääräinen varsi korvattiin teofylliinin RNA-aptameerilla ja suunniteltiin niin, että teofylliinin sitoutuminen kytketään -1 PRF:n stimulaatioon. Muodonmuutos- ja toiminnalliset analyysit osoittavat, että suunniteltu teofylliiniin reagoiva RNA toimii nisäkkään ribokytkimenä, jolla on vahva teofylliinistä riippuvainen -1 PRF:n stimulaatioaktiivisuus vakaassa ihmisen 293T-solulinjassa. Näin ollen in vitro -valinnan tarjoama RNA-ligandien vuorovaikutusrepertuaari on käytettävissä ligandispesifisen -1 PRF-stimulaattorin suunnittelussa, jossa käytetään SARS-PK:ta synteettisen biologian sovelluksen telineenä.

**Tulos**

Synteettisen nisäkäsribokytkimen rationaalinen suunnittelu ligandiin reagoivaksi -1 ribosomaalisen kehyksen siirron stimuloijaksi.

**Esimerkki 1.1495**

Vuonna 2006 bluetongue-viruksen serotyyppi 8 (BTV8) aiheutti Länsi- ja Pohjois-Euroopassa merkittävän epitsoottisen taudin. Taudin laajuus ja leviäminen olivat yllättävän suuria, ja BTV:n torjunta parani merkittävästi, kun inaktivoidut BTV8-rokotteet saatiin markkinoille vuonna 2008. Loppukesällä 2011 Alankomaissa raportoitiin ensimmäisistä maidontuoton alenemista, kuumetta ja ripulia aiheuttaneista tapauksista. Synnynnäisiä epämuodostumia ilmeni maaliskuussa 2012, ja Schmallenberg-virus (SBV) tunnistettiin, ja siitä tuli yksi harvoista Euroopassa levinneistä ortobunyaviruksista. Molempien epitsootioiden alkaessa näiden virusten patogeneesistä ja epidemiologiasta Euroopassa tiedettiin vain vähän, ja useimmat olettamukset ekstrapoloitiin muiden samankaltaisten virusten ja/tai muiden maailman alueiden perusteella. Näiden infektioiden patogeneesin tutkiminen ja niiden kyvyn läpäistä istukanesteen este selventäminen edellyttävät standardoituja ja toistettavia malleja, jotka mahdollisesti jäljittelevät kentällä havaittuja kliinisiä oireita. Tässä katsauksessa esitellään joitakin uusimpia koejärjestelyjä BTV:n tai SBV:n aiheuttamien tartuntatautihaasteiden selvittämiseksi. Käsitellään tartunta-annoksia, tartuntareittejä, inokulumin valmistusta ja alkuperää. Erityistä huomiota kiinnitetään näihin kahteen virukseen liittyvään istukan ylittämiseen.

**Tulos**

virukset Luotettavat ja standardoidut eläinmallit bluetongue- ja Schmallenberg-virusten patogeneesin tutkimiseksi märehtijöiden luonnollisissa isäntäeläimissä, erityisesti painottaen istukan läpilyöntiä.

**Esimerkki 1.1496**

Koiran hengitystiekoronavirusta (CRCoV) on viime aikoina havaittu koirilla, joilla on koirien tarttuva hengitystiesairaus, ja se on mukana kliinisessä tautikompleksissa. CRCoV on ryhmän 2 koronavirus, joka on läheisimmin sukua naudan koronavirukselle ja ihmisen koronavirukselle OC43. CRCoV:n osoittamiseksi kehitettiin reaaliaikainen PCR-määritys. Määritys validoitiin soluviljelmillä kasvatetulla viruksella, ja sen herkkyysaste oli korkea. Erilaisia kudosnäytteitä kerättiin koirista, jotka olivat sijoituskeskuksessa, jossa oli esiintynyt endeemisiä hengitystiesairauksia. Näytteet testattiin tavanomaisella pesäkkeellisellä PCR-määrityksellä, ja CRCoV:n määrä määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. CRCoV:tä havaittiin eniten nenän limakalvolla, nenän nielurisoissa ja henkitorvessa. Sitä havaittiin myös keuhkoissa ja keuhkoputkien imusolmukkeissa. Suolistokudoksista vain yksi suoliliepeen imusolmukenäyte oli positiivinen. Lisäksi kaksi paksusuolinäytettä oli positiivisia CRCoV:n suhteen ainoastaan pesäkkeellisellä PCR:llä. Yhteenvetona voidaan todeta, että CRCoV näyttää tarttuvan ensisijaisesti ylähengitysteihin. CRCoV:n reaaliaikainen PCR-määritys on osoittautunut erittäin spesifiseksi ja herkäksi määritykseksi, jota voidaan käyttää diagnostisiin tarkoituksiin sekä CRCoV:n kudostrooppisuuden tarkempaan tutkimiseen.

**Tulos**

Kvantitatiivisen reaaliaikaisen PCR:n kehittäminen koirien hengitysteiden koronaviruksen osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.1497**

Uudet hengenvaaralliset taudinaiheuttajat, kuten vakavan akuutin aspiraatio-oireyhtymän koronavirus (SARS-CoV), lintuperäiset H7N9-influenssat ja Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV), ovat aiheuttaneet korkean kuolleisuusasteen ja psykologisia vaikutuksia yhteiskuntaan ja talouteen. Siksi tarvitaan yksinkertainen, nopea ja turvallinen menetelmä, jolla voidaan tutkia terapeuttista lähestymistapaa näitä taudinaiheuttajia vastaan. Tässä tutkimuksessa kehitettiin yksinkertainen, nopea ja turvallinen solujen tarttumisen estomääritys SARS-CoV:n piikkiproteiinin mahdollisen solujen sitoutumiskohdan määrittämiseksi. Erilaiset synteettiset peptidit, jotka peittävät potentiaalisen sitoutumiskohdan, auttoivat minimoimaan sitoutumismotiivin 10-25 jäämään. Analyysien jälkeen kaksi piikkiproteiinin 436-445 ja 437-461 aminohappoa kattavaa peptidiä tunnistettiin peptidi-inhibiittori- tai peptidirokote-ehdokkaiksi SARS-CoV:tä vastaan.

**Tulos**

Soluadheesio uutena lähestymistapana vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen piikkiproteiinin soluja sitovan motiivin määrittämisessä.

**Esimerkki 1.1498**

C-hepatiittivirus (HCV), joka on merkittävä kroonisen maksasairauden aiheuttaja ihmisillä, on maailmanlaajuisesti intensiivisen tutkimustyön kohteena. Rakennetietoa viruksen kuoriglykoproteiineista E1 ja E2 on kuitenkin niukasti, vaikka niillä on keskeinen rooli viruksen elinkaaressa. Saadaksemme lisää tietoa kehitimme tehokkaan tuotantojärjestelmän rekombinantti E2:n ektodomeenille (E2e), joka on typistetty välittömästi sen transmembraanialueen (TM) yläpuolella, käyttäen Drosophila melanogasterin soluja. Tämä järjestelmä tuottaa suurimman osan monomeerisesta proteiinista, joka voidaan helposti erottaa kromatografisesti kontaminoituvista disulfidisidoksisista aggregaateista. Eristetty monomeerinen E2e reagoi useiden konformaatioherkkien monoklonaalisten vasta-aineiden kanssa, sitoo liukoista CD81:n suurta ulkoista silmukkaa ja estää tehokkaasti annosriippuvaisesti Huh7.5-solujen infektoivien HCV-partikkelien (HCVcc) aiheuttamaa infektiota, mikä viittaa siihen, että E2e:llä on natiivikonformaatio. Nämä E2e:n ominaisuudet saivat meidät määrittämään kokeellisesti sen 9 disulfidisidoksen kytkeytyvyyden, jotka ovat tiukasti konservoituneita eri HCV-genotyypeissä. Lisäksi sirkulaaridikroismi yhdistettynä infrapunaspektroskopia-analyyseihin paljasti E2e:n sekundäärirakenteen sisällön, joka osoittaa erityisesti noin 28 % b-arkkia, mikä on sopusoinnussa konsensus-sekundäärirakenne-ennusteiden kanssa. Disulfidikytkentäkuvio yhdessä CD81:n sitoutumiskohtaa ja raportoituja E2-deletiomutaatioita koskevien tietojen kanssa mahdollisti E2e-polypeptidiketjun liittämisen sukulaisten flavi- ja alfavirusten luokan II fuusioproteiinien rakenteelliseen malliin. Tuloksena saatu malli E2:n tertiääriorganisaatiosta antaa keskeistä tietoa viruksen antigeenisyyteen liittyvistä tekijöistä, kartoittaa reseptorin sitoutumiskohdan domeenien I ja III rajapintaan ja antaa tietoa oletetun fusogeenisen konformaatiomuutoksen luonteesta.

**Tulos**

Disulfidisidokset hepatiitti C -viruksen glykoproteiini E2:ssa paljastavat molekyylin tertiäärisen organisaation.

**Esimerkki 1.1499**

Hepadnavirukset tarttuvat useisiin eläinlajeihin. Prototyyppilaji, ihmisen hepatiitti B -virus (HBV), lisää maksasairauksien riskiä ja voi aiheuttaa maksakirroosia ja hepatosellulaarista karsinoomaa. Hiljattain Australiassa isosoluista lymfoomaa sairastavasta kotikissasta tunnistettiin transkriptomitutkimusten avulla uusi HBV:tä muistuttava hepadnavirus. Tässä yhteydessä tutkittiin 390 kissan seeruminäytettä hepadnaviruksen varalta. Virus tunnistettiin 10,8 prosentissa seerumeista, ja sen esiintyvyys (17,8 %) oli huomattavasti suurempi niiden eläinten seerumeissa, joilla oli kliininen epäily tartuntataudista. Genomin sekvensoinnissa virus oli läheistä sukua (97,0 % nt-identiteetti) australialaisen kissaviruksen Sydney 2016 prototyypille. Hepadnaviruksen keski- ja mediaaniarvot kissojen seerumissa olivat 1,3 × 10 6 ja 2,1 × 10 4 genomikopiota millilitrassa (vaihteluväli 3,3 × 10 0 -2,5 × 10 7 genomikopiota millilitrassa). Hepadnavirus-positiivisten näytteiden osajoukosta oli saatavilla tietoja hematokemiallisista parametreista, ja 10/20 eläimestä löytyi maksavaurioon viittaava profiili. Lisäksi 7/10 eläimessä, joilla epäiltiin maksasairautta, viruskuormitus oli > 10 4 genomikopiota millilitrassa eli yli rajan, jota pidetään HBV:n osalta aktiivisen hepatiitin ja maksavaurion riskinä. Hepadnaviridae-heimon Orthohepadnavirus-suvun virukset ovat osittain kaksisäikeisiä DNA-viruksia, jotka infektoivat erilaisia nisäkkäitä. Prototyyppilajin, hepatiitti B -viruksen (HBV), krooniset infektiot ihmisillä lisäävät maksasairauksien, kuten kirroosin ja hepatosellulaarisen karsinooman, riskiä 1 . Hepadnaviruksia on tunnistettu useista eläinlajeista, kuten kädellisistä, lepakoista, jyrsijöistä, linnuista ja kaloista 2 . Hiljattain HBV:n kaltainen uusi Hepadnaviridae-heimon jäsen on tunnistettu transkriptomitutkimusten avulla kotikissasta, jolla oli suurisoluinen lymfooma 3 . Australialaisten tutkijoiden keräämät alustavat epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että kotikissan hepadnavirus (DCH) on yleinen kissojen immunodefektioviruksen (FIV) saaneilla kissoilla 3 . Saadaksemme lisätietoa DCH:sta analysoimme eläinlääketieteellisistä diagnostisista laboratorioista saadut seerumit, jotka oli kerätty eri-ikäisiltä (0-15 vuotta) ja eri kliinistä historiaa omaavilta kotikissoilta.

**Tulos**

Hepadnaviruksen tunnistaminen kissojen seerumissa OPEN

**Esimerkki 1.1500**

Lämpimäkasvuisten faagien genomit ovat hyvin vaihtelevia mosaiikkimaisia geenikokoelmia, jotka infektoivat bakteeri-isännän, integroituvat isännän genomiin tai replikoituvat pienen kopioluvun plasmideina ja joita säädellään siten, että ne vaihtavat lysogeenisestä syklistä lyytiin, jotta ne voivat tuottaa uusia virioneja ja paeta isännästään. Useimpien bakteerifyllien genomit sisältävät ainakin yhden tai useamman profagin. Päivitimme PhiSpy-algoritmimme parantaaksemme profaagien havaitsemista ja tarjotaksemme PhiSpylle verkkopohjaisen kehyksen. Olemme käyttäneet tätä algoritmia tunnistamaan 36 488 profaagialuetta 11 941 bakteerigenomista, mukaan lukien lähes 600 profaagialuetta, joilla ei ole tunnettua homologiaa minkään proteiinin kanssa. Profaageissa esiintyi runsaasti siirtorNA-geenejä, joista monet lieventävät isännän koodonivääristymästä johtuvia translaatiotehokkuuden rajoja ja joiden avulla faagit voivat oletettavasti ylittää isännän translaatiokoneiston normaalin kapasiteetin. Tunnistimme integraasigeenejä 15 765 profaagista (43 % profaageista). Integraasi sijaitsi rutiininomaisesti integroidun faagigenomin kummassakin päässä, ja sitä käytettiin profaagien genomien suuntaamiseen ja kohdistamiseen niiden taustalla olevan organisaation paljastamiseksi. Faagien genomien konservoituneet linjaukset toistavat varhaisen, keskimmäisen ja myöhäisen geenijärjestyksen faagigeenien transkriptionaalisessa ohjauksessa ja osoittavat, että geenijärjestys, joka on oletettavasti valittu transkription ajoituksen ja/tai funktionaalisten moduulien välisen koordinoinnin perusteella, on säilynyt vakaasti koko faagien evoluution ajan. Tässä esitimme yli 11 000 bakteerigenomin analyysin, josta tunnistimme 36 488 profaagia. Monet faagit näyttävät rajoittuvan isännän koneiston suorittamaan translaation käynnistämiseen, ja ne voivat lisätä translaationopeutta kantamalla omia tRNA-geenejään, mikä lisää tehokkaasti sekä metioniinilla ladattujen tRNA:iden että peptidideformylaasin saatavuutta. Olemme myös osoittaneet, että faagit säilyttävät erittäin konservoituneen geenijärjestyksen, mikä viittaa siihen, että faagien genomimosaiikki rajoittuu pikemminkin konservoitujen geenien klustereihin kuin yksittäisiin geeneihin.

**Tulos**

Profaagien genomiikka paljastaa faagien genomin organisoinnin ja replikaation malleja.

**Esimerkki 1.1501**

Oireinen Epstein-Barr-virusinfektio (EBV), johon liittyy akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti (ADEM) pikkulapsella, on harvinainen. Potilaamme on 14 kuukauden ikäinen poika, joka sai haluttomuutta ja vähentyneitä silmien liikkeitä lähes 10 päivää sen jälkeen, kun hän oli sairastunut aluksi ylähengitysteiden sairauteen, johon liittyi amoksisilliini-ihottumaa. Tutkimuksessa poika vaikutti uneliaalta, kurkku oli tukkoinen ja alaraajojen ihottuma oli häviämässä, mutta muuten neurologinen tutkimus oli normaali. Tutkimuksissa todettiin lymfosytoosi, lievästi kohonnut maksaentsyymiarvo ja positiivinen EBV IgM -serologia. Aivo-selkäydinnesteen analyysissä todettiin pleosytoosia. Aivojen ja selkärangan magneettikuvaus osoitti demyelinoivaa tautia, joka ulottui aivokierukoista aivorungon poikki rintarangan keskikohdan selkäytimeen asti. Potilasta hoidettiin ADEM-tapauksena, ja hänelle annettiin suonensisäisesti metyyliprednisolonia. Avohoidon seurannassa hänen oireensa hävisivät kokonaan 6 viikossa. TAUSTAA

**Tulos**

Akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti pikkulapsen infektiivisen mononukleoosin jälkeen.

**Esimerkki 1.1502**

166 Y. M. CHABRE JA R. ROY NH 2 HO HO HO HX XH XH HX X = O X = S X = NH Haarautuneet alifaattiset telineet N NH 2 H 2 N NH 2 H 2 N N N H NH 2 N N N H NH 2 AB 2 järjestelmä AB 3 järjestelmää Kolmiarvoiset ytimet Tetravalenttiset ytimet Haarautuneet aromaattiset telineet X X X X X X = COCl, CO 2 H Br, I, CH 2 OH Kolmiarvoiset ytimet X Y X X X = OH, NH 2 , Br, I Y = COOH AB 2 system HO COOH OH HO AB 3 system X = COCl, CO 2 H, Br, I X X Tetravalent cores Cl Cl Cl Cl Cl Cl Hexavalent cores N HN N NH X X O OH HO OH HO OH Hexavalent core Br Br Br Br Br O AcO AcO O AcO OAc OAc O AcO O Br OAc 1) NaN 3 , 15-crown-5 26 R = Bn 27 R = Bz 28 R = H 11 23 24 25 Scheme 4. Tetramannosyloidun pentaerytritolin synteesi, jossa on pidennetty linkkeri. 75 29 12 32 33 36 Kaavio 5. Touaibia et al. valmistamat pidennetyt tetramannosyloidut klusterit. 76 X O AcO O AcO X = OorS O AcO AcO OAc AcO O AcO O AcO AcO AcO OAc O AcO AcO AcO AcO OAc O AcO AcO AcO OAc OAc Co 2 (CO) 8 Dioksaani, Δ, useita päiviä X O AcO X OAc X OAc X O OAc + X O AcO X O OAc X O AcO 66 (Pääisomeeri: ≥ 84 %) 67 (Pääisomeeri: ≤ 16 %) , 15-61 % 29 64 65 Kaavio 9. Propargyyloitujen glykosidien koboltti-katalysoitu syklotrimerisaatio. 90 O RO O BzO BzO BzO BzO OBz O AcO AcO AcO AcO OAc O AcO AcO OAc AcO 92 93 94 95 93-95

**Tulos**

SUUNNITTELU JA LUOVUUS MONIVALENTTISTEN NEOGLYKOKONJUGAATTIEN SYNTEESISSÄ

**Esimerkki 1.1503**

Taustaa: Monet ihmettelevät, että yleisön ylivoimaiset pelot SARSia kohtaan saattavat estää potilaita hakeutumasta rutiinihoitoon sairaaloihin ja/tai keskeyttää potilaan hoidon jatkuvuuden. Tässä tutkimuksessa pyrimme arvioimaan, miten raskaana olevien naisten vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) koskevat pelot vaikuttavat heidän palveluntarjoajan valintaan, synnytystapaan ja synnytyksen kestoon (LOS) SARS-epidemian aikana ja sen jälkeen Taiwanissa. käytettiin. Väestöpohjainen kuvaileva analyysi suoritettiin, jotta voitiin arvioida volyymin, markkinaosuuden, keisarinleikkausten määrän ja keskimääräisen elinajan pituuden muutoksia kunkin neljän palveluntarjoajan tason osalta ennen SARS-epidemiaa, sen aikana ja sen jälkeen. Tulokset: Verrattuna SARSia edeltävään aikaan terveyskeskusten ja aluesairaaloiden markkinaosuus synnytyspalveluissa laski 5,2 prosenttia ja 4,1 prosenttia SARSin huippuvaiheessa, kun taas piirisairaaloiden ja klinikoiden markkinaosuus kasvoi 2,1 prosenttia ja 7,1 prosenttia. Keisarinleikkausten määrän muutosten osalta vain terveyskeskuksissa havaittiin huomattavasti suurempi kasvu (2,2 %) SARSin huippuvaiheessa. Keskimääräinen sairaalassaoloaika lyheni merkittävästi kaikilla sairaalatasoilla klinikoita lukuun ottamatta. Keskimääräinen sairaalassaoloaika lyheni 0,21 päivää terveyskeskuksissa (5,6 %), 0,21 päivää aluesairaaloissa (5,8 %) ja 0,13 päivää piirisairaaloissa (3,8 %). Potilaiden suuri määrä, joka siirtyi edistyneempien sairaaloiden synnytysosastoilta vähemmän edistyneiden sairaaloiden synnytysosastoille, sekä heidän synnytysjaksojensa huomattavan lyhentyminen SARSin pelon vuoksi voivat myös aiheuttaa vakavia huolenaiheita hoidon laadun kannalta, erityisesti mitä tulee potilaan mahdollisuuksiin saada laadukkaita palveluntarjoajia ja hoidon jatkuvuuteen.

**Tulos**

BMC Public Health Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemian välittömät vaikutukset synnytyksiin Taiwanissa.

**Esimerkki 1.1504**

Terminaatiosta riippuvaista uudelleenaloittamista käytetään dikistronisen influenssa B:n segmentin 7 RNA:n M1- ja BM2-rakenteiden (open-reading frames, ORF) koordinoituun ekspression säätelyyn. BM2 ORF:n aloituskodoni on päällekkäin M1 ORF:n lopetuskodonin kanssa pentanukleotidissa UAAUG, ja ,10 prosenttia M1:n lopetuskodoniin päättyvistä ribosomeista aloittaa translaation uudelleen päällekkäisestä AUG:sta. BM2-synteesi edellyttää, että välittömästi UAAUG:n yläpuolella on 45 nt RNA:ta, joka tunnetaan nimellä "termination upstream ribosome binding site" (TURBS), ja että translaatio tapahtuu sen kautta. Tämä alue saattaa sitoa ribosomaaliset 40S-alayksiköt mRNA:han terminaation jälkeen, ja TURBS:n lyhyen alueen, motiivi 1, joka on komplementaarinen 18S-rRNA:n kierteeseen 26 nähden, on todettu osallistuvan tähän prosessiin. Tässä esitämme lisätodisteita mRNA:n ja rRNA:n välisestä suorasta vuorovaikutuksesta käyttämällä antisense-oligonukleotidikohdistusta ja toiminnallista analyysia hiivasoluissa. TURBS sitoo myös initiaatiotekijä eIF3:a, ja osoitamme tässä, että tämä proteiini stimuloi reinitiaatiota sekä villityyppisestä että viallisesta TURBS:stä, kun sitä lisätään eksogeenisesti, ehkä stabiloimalla ribosomin ja mRNA:n vuorovaikutuksia. Lisäksi osoitamme, että TURBS:n sijainti UAAUG-ylitykseen nähden on ratkaiseva ja että liian kaukana 18S-komplementtisekvenssin alapuolella tapahtuva terminointi estää prosessin, mikä johtuu todennäköisesti heikentyneestä 40S-kiinnittymisestä. Reportteri-mRNA:ssa, jossa pelkkä uudelleenkäynnistyskodoni on siirretty alavirtaan, terminaatio-uudelleenaloittuminen estyy mutta ei poistu, joten uudelleenaloittumisen paikka on jossain määrin joustava. Uudelleeninitoituminen kaukana oleviin AUG-kohtiin ei esty eIF4G-puutteellisessa RRL:ssä, mikä viittaa siihen, että kiinnittynyt 40S-alayksikkö voi liikkua jonkin verran ilman lineaarisen skannauksen vaatimusta.

**Tulos**

Influenssa B -viruksen segmentin 7 RNA:n translaation päättymis- ja käynnistymissignaalin tarkempi karakterisointi.

**Esimerkki 1.1505**

Kaakkois-Aasiasta tulee todennäköisesti seuraavan influenssapandemian keskus. Määrittääksemme, riittävätkö Thaimaan terveydenhuoltojärjestelmän voimavarat hillitsemään puhkeavaa pandemiaa, kartoitimme terveydenhuoltojärjestelmän voimavaroja 76 maakunnassa. Käytimme kolmea pandemiaa edeltävää skenaariota, joissa tapaukset olivat keskittyneet, ja määrittelimme resurssien tarpeen, saatavuuden ja puutteet. Laajensimme tämän analyysin koskemaan skenaariota, jossa pandemia olisi lievempi, ja oletimme, että kliinistä hoitoa varten tarvittaisiin samat standardit. Havaitsimme, että monissa resurssiluokissa on puutteita, jopa skenaarioissa, joissa tapauksia esiintyy vähän. Tällaiset puutteet ovat todennäköisesti syviä, jos vakava pandemia puhkeaa. Näitä puutteita on infrastruktuurissa, henkilöstössä ja materiaaleissa sekä valvontakapasiteetissa. Poliittisten päättäjien on määriteltävä, voidaanko tällaiset resurssien puutteet realistisesti kuroa umpeen, mieluiten ennen pandemian puhkeamista. Vaihtoehtoisesti on tehtävä selviä oletuksia niukkojen resurssien jakamisesta, hoitostandardeista ja prioriteettien asettamisesta pandemian aikana.

**Tulos**

Thaimaan valmiudet hillitä syntymässä olevaa influenssapandemiaa.

**Esimerkki 1.1506**

Lipidilautat toimivat usein tiettyjen virusten pääsypaikkana. Tässä tutkimuksessa raportoimme, että Vero E6 -solujen lipidilaatikot ovat mukana vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) pääsyssä. Infektiivisyysmääritys osoitti, että lipidisulkujen eheys on välttämätöntä pseudotyyppisen SARS-CoV:n tuottavan infektion kannalta. Plasmakalvon kolesterolin poistaminen MbCD:llä relokalisoi lauttojen residenssimarkkerin kaveoliini-1:n sekä SARS-CoV:n reseptorin ACE2:n lauttojen ulkopuoliseen ympäristöön, mutta ei muuttanut merkittävästi ACE2:n pintaekspressiota. MbCD-käsittely esti pseudotyyppisen SARS-CoV:n infektiivisyyden 90 prosentilla. Biokemiallinen fraktiointi ja konfokaalikuvantaminen vahvistivat, että ACE2 oli kolokalisoitunut lauttojen residenssimarkkereiden kanssa. Lisäksi SARS-CoV:n S-proteiinin ektodomeeni (S1188HA) saattoi assosioitua lipidilauttoihin sen jälkeen, kun se oli sitoutunut reseptoriinsa, ja kolokaloitua lautojen residenssimarkkerin gangliosidi GM1:n kanssa. Plasmakalvon kolesterolin vähentäminen ei vaikuttanut S1188HA:n sitoutumiseen. Kaiken kaikkiaan tuloksemme tukevat sitä, että lipidilautat toimivat SARS-CoV:n sisäänpääsyporttina.

**Tulos**

Lipidilaatikot osallistuvat SARS-CoV:n tunkeutumiseen Vero E6 -soluihin.

**Esimerkki 1.1507**

Tyrosinaasin estäjät parantavat ihon valkaisua estämällä melaniinin esiasteiden muodostumista ihossa. Seitsemän florotanniinin (Ecklonia cava) inhiboivaa vaikutusta testattiin tyrosinaasia vastaan, joka muuttaa tyrosiinin dihydroksifenyylialaniiniksi. Yhdisteiden 3 ja 5 IC 50 -arvot olivat 7,0 ± 0,2 ja 8,8 ± 0,1 µM kilpailevassa tilassa, ja K i -arvot olivat 8,2 ± 1,1 ja 5,8 ± 0,8 µM. Molemmat yhdisteet osoittivat hitaasti sitoutuvien inhibiittoreiden ominaisuuksia entsyymireaktion ajan kuluessa. Yhdisteellä 3 oli yksivaiheinen sitoutumismekanismi ja yhdisteellä 5 kaksivaiheinen sitoutumismekanismi. Yhdisteet 3 ja 5, joiden stabiilit AutoDock-pisteet olivat -6,59 kcal/mol ja -6,68 kcal/mol, olivat molemmat vuorovaikutuksessa His85:n ja Asn260:n kanssa aktiivisessa keskuksessa.

**Tulos**

Ecklonia cava -florotanniinien hitaasti sitova tyrosinaasin esto

**Esimerkki 1.1508**

Ihmisen SARS-CoV-infektio johtaa antigeenispesifisiin solu- ja humoraalisiin immuunivasteisiin. On kuitenkin ratkaisevan tärkeää selvittää, voivatko SARS-CoV-spesifiset T-muistisolut säilyä pitkään. Tässä tutkimuksessa analysoimme 21:n SARSista toipuneen henkilön, jotka olivat saaneet SARS-diagnoosin vuonna 2003, soluvälitteistä immuunivastetta ELISA-, CBA-, ELISpot- ja moniparametristen virtaussytometriamääritysten avulla. Tuloksemme osoittivat, että SARS-CoV:n S-, M-, E- ja N-peptidien spesifisten muistin T-soluvasteiden alhaiset tasot havaittiin Vastaavasti: Chang-You Wu, changyou\_wu@yahoo.com. osalla SARSista toipuneista potilaista, ja IFN-γ oli vallitseva sytokiini, jota T-solut tuottivat peptidien stimuloinnin jälkeen. Sytometria-analyysi osoitti, että suurin osa muistin CD8+ T-soluista tuotti IFN-γ:tä, kun taas muistin CD4+ T-solut tuottivat IFN-γ:tä, IL-2:ta tai TNF-α:ta. Nämä tulokset saattavat antaa arvokasta tietoa SARS-CoV-potilaiden soluvälitteisestä immuunivasteesta SARS-CoV-infektiota vastaan tarkoitettujen rokotteiden rationaalista suunnittelua varten. Fan et al.

**Tulos**

SARS-CoV-spesifisten muistin T-solujen karakterisointi toipuneilta henkilöiltä 4 vuotta tartunnan jälkeen HHS Public Access HHS Julkinen saatavuus

**Esimerkki 1.1509**

Limassa elävä loinen Ostertagia ostertagi on yksi naudan tärkeimmistä ruoansulatuskanavan sukkulamatoista. Ryhmämme on aiemmin osoittanut tätä loista vastaan tarkoitetun rokotteen suojaavan kapasiteetin, joka perustuu natiiviin aktivoitumiseen liittyvään erittyneeseen proteiiniin ASP1 (nASP) yhdistettynä saponiini-adjuvantti QuilA:han. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli analysoida sekä antigeenin että adjuvanttiaineen vaikutusta solu- ja humoraaliseen rokotteen aiheuttamaan immuunivasteeseen vertaamalla natiivia ASP:tä Pichia pastoriksessa ekspressoituun rekombinanttiversioon (pASP) ja korvaamalla QuilA Al(OH) 3 :lla. Naudan immunisointiin suojaavalla nASP+QuilA -rokotteella liittyi antigeenin indusoima luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) lisääntyminen yhdistettynä IFN-γ-eritykseen ja IgG1/IgG2-vasta-ainevasteen induktioon. ASP-spesifistä NK-solujen aktivoitumista ja lisääntymistä havaittiin myös hiirillä, jotka seurasivat samaa rokotusohjelmaa. QuilA:n korvaaminen Al(OH) 3:lla tai nASP:n korvaaminen pASP:lla vähensi merkittävästi rokotteiden kykyä käynnistää sekä NK-solujen aktivoituminen että vasta-ainevasteet, eikä rokotteet saaneet aikaan suojaa haasteinfektiota vastaan. NASP:n rakenteellisesti ankkuroivien disulfidisidosten pelkistäminen poisti kokonaan sen kyvyn indusoida NK-solujen aktivoitumista ja vasta-ainevasteet, mikä korostaa proteiinin konformaation merkitystä immunostimuloivalle aktiivisuudelle.

**Tulos**

Isäntää suojaava ASP-pohjainen rokote Ostertagia ostertagi -loiseläintä vastaan laukaisee NK-solujen aktivoitumisen ja IgG1-IgG2-sekavasteen.

**Esimerkki 1.1510**

Suu- ja sorkkatautia (HFMD) pidetään yleisesti lievänä eksantematoottisena sairautena imeväisille ja pikkulapsille maailmanlaajuisesti. HFMD-tapaukset ovat yleensä lieviä ja itsestään paranevia, mutta muutamissa tapauksissa ne johtavat vaikeisiin vakaviin kliinisiin seurauksiin ja jopa kuolemaan. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että H7N9-infektiota sairastavien potilaiden seerumin Ang II -tasot olivat yhteydessä infektion vakavuuteen. Vaikean HFMD:n patogeneesin taustalla olevat mekanismit ovat kuitenkin edelleen epäselviä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) roolia vaikean HFMD:n etenemisessä.

**Tulos**

Reniini-angiotensiinijärjestelmän osallistuminen vaikean käsi-suu- ja sorkkataudin etenemiseen.

**Esimerkki 1.1511**

RNA-virusten koodaamat RNA-riippuvaiset RNA-polymeraasit (RdRP), joita ei yleensä avusteta oikolukemisella, saattavat joutua itsenäisesti kontrolloimaan uskollisuuttaan, jotta viruksen elinkelpoisuus ja kunto täyttyisivät. Tarkka mekanismi, jolla RdRP ylläpitää optimaalista uskollisuustasoaan, on kuitenkin edelleen suurelta osin hämärän peitossa. Ratkaisemalla 2,1-2,5 Å:n resoluution kiderakenteita klassisen sikaruttoviruksen (CSFV) NS5B:stä, RdRP:stä, jolla on ainutlaatuinen, luonnollisesti fuusioitu N-terminaalinen domeeni (NTD), tunnistimme korkean resoluution intramolekulaarisia vuorovaikutuksia NTD:n ja RdRP:n kämmenalueen välillä. NTD:n mahdollisten säätelytoimintojen selvittämiseksi suunnittelimme mutaatioita residuuleihin Y471 ja E472 häiritäksemme keskeisiä vuorovaikutuksia NTD-RdRP-rajapinnassa. Kiteytettynä osa näistä NS5B:n rajapintamutanteista säilytti rajapinnan, kun taas toiset ottivat "avoimen" konformaation, jossa ei enää säilytetty molekyylin sisäisiä vuorovaikutuksia. Useista in vitro RdRP-määrityksistä saadut tiedot osoittivat, että NTD-RdRP-vuorovaikutusten häirintä vähensi selvästi RNA-synteesin uskollisuustasoa, kun taas NS5B-pidennyskompleksin prosessinopeuteen se ei vaikuttanut. Yhteenlaskettuna työmme osoittaa eksplisiittisen ja ainutlaatuisen polymeraasin uskollisuuden modulointitavan ja tarjoaa elävän esimerkin moniulotteisten entsyymien yhteisevoluutiosta.

**Tulos**

Ainutlaatuinen molekyylin sisäinen uskollisuutta muokkaava mekanismi, joka on tunnistettu viruksen RNA-riippuvaisessa RNA-polymeraasissa.

**Esimerkki 1.1512**

Mitokondrioiden proteiinivalikoima vaihtelee solun tilan mukaan. Mitokondriaalisen DNA:n (mtDNA) köyhtymisen aiheuttamat proteiinikomponenttimuutokset liittyvät moniin erilaisiin ihmisen sairauksiin; kuitenkin tiedetään vain vähän siitä, miten ydinkoodatut mitokondriaaliset proteiinit (mt-proteomi) muuttuvat tällaisissa toimintahäiriötiloissa. Tässä tutkimuksessa selvitimme mtDNA:n köyhdyttämien (r 0 ) mitokondrioiden systeemisiä muutoksia käyttämällä geeniekspressiotietojen verkostoanalyysiä. Modularisoimalla kvantifioidut proteomitiedot proteiinien funktionaalisiksi verkoiksi analysoitiin mitokondrioiden toimintahäiriöiden systeemisiä ominaisuuksia. Havaitsimme, että ylös- ja alasreguloidut proteiinit järjestäytyivät kahteen vallitsevaan aliverkkoon, joilla oli erilaiset biologiset prosessit. Alasreguloidut verkostomoduulit osallistuvat tyypillisiin mitokondriotoimintoihin, kun taas ylösreguloidut proteiinit vastaavat mtDNA:n korjaamisesta ja mt-proteiinin ilmentymisen ja kuljetuksen säätelystä. Lisäksi proteomi- ja transkriptomitietojen vertailu osoitti, että r 0 -solut yrittivät kompensoida mtDNA:n köyhtymistä moduloimalla mt-proteiinien koordinoitua ilmentymistä/kuljetusta. Tuloksemme osoittavat, että mt-proteiinikoostumus muuttui mitokondriaalisten proteiiniverkostojen toiminnallisen organisaation uudelleenmuokkaamiseksi vastauksena solujen toimintahäiriöihin. Ihmisen mt-proteiinien toiminnalliset verkostot tarjoavat puitteet sen ymmärtämiselle, miten solut reagoivat mitokondrioiden toimintahäiriöihin. Sitaatti: Jeon J, Jeong JH,

**Tulos**

Verkoston klusterointi paljasti mitokondriaalisen proteiinin ilmentymisen systeemiset muutokset.

**Esimerkki 1.1513**

Vaikka koronavirustrooppisuus johtuu useimmiten reseptorien saatavuudesta, yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että hiiren koronaviruksen hiiren hepatiittiviruksen (MHV) neurotrooppisten kantojen osalta piikki-reseptorien vuorovaikutus ei voi täysin selittää neurovirulenssia. MHV:n kanoninen reseptori CEACAM1a ja sen piikin sitoutumiskohta on karakterisoitu laajasti. CEACAM1a ilmentyy kuitenkin heikosti neuroneissa, ja äärimmäisen neurotrooppinen MHV-kanta JHM.SD infektoi ceacam1a S/S -hiiriä ja leviää ceacam1a S/S -neuroneihin. Kaksi ehdotettua vaihtoehtoista MHV-reseptoria, CEACAM2 ja PSG16, eivät myöskään pysty selittämään JHM.SD:n hermosoluihin leviämistä ilman CEACAM1a:ta. On raportoitu, että JHM.SD:llä on epätavallisen labiili piikkiproteiini, joka mahdollistaa reseptori-riippumattoman leviämisen (RIS), mutta ei ole selvää, onko RIS-kyky täysin vastuussa äärimmäisen neurovirulentista fenotyypistä. Ehdotamme, että JHM.SD:n äärimmäinen neurovirulenssi on monitekijäinen ja saattaa sisältää toistaiseksi tunnistamattomia hermosolukohtaisia leviämismekanismeja.

**Tulos**

Neurotrooppisen hiirten koronaviruksen patogeneesi on monitekijäinen.

**Esimerkki 1.1514**

Glykosylaatio on ubiikki translaation jälkeinen modifikaatio, joka vastaa monista tärkeistä biologisista tehtävistä. Pakollisina loisina virukset hyödyntävät isäntäsolun koneistoa glykosyloidakseen omia proteiinejaan replikaation aikana. Useiden ihmisen patogeenien, kuten HIV-1:n, influenssaviruksen, Lassa-viruksen, SARS-viruksen, Zika-viruksen, dengueviruksen ja Ebola-viruksen, viruksen kuoriproteiinit ovat kehittyneet laajasti glykosyloituneiksi. Nämä isäntäsolusta peräisin olevat glykaanit helpottavat erilaisia rakenteellisia ja toiminnallisia tehtäviä viruksen elinkaaren aikana, jotka vaihtelevat immuunipuolustuksen välttämisestä glykaanisuojauksen avulla immuunisolujen infektion tehostamiseen. Tässä katsauksessa korostamme glykaanien välttämättömiä ja ylimääräisiä tehtäviä ja sitä, miten tietyt oligosakkaridirakenteet helpottavat näitä toimintoja viruspatogeneesin aikana. Keskustelemme kasvavista pyrkimyksistä hyödyntää viruksen glykobiologiaa virusten vastaisten rokotteiden ja hoitojen kehittämisessä.

**Tulos**

Glykosylaation hyödyntäminen kirjekuorivirusten patobiologiassa

**Esimerkki 1.1515**

Tavoite: Tavoitteena on tarjota uusimpaan kirjallisuudessa julkaistuun näyttöön perustuvaa huipputietoa alle 5-vuotiaiden lasten yhteisöperäisen keuhkokuumeen hoidosta. Tietolähde: Kaikista haetuista artikkeleista luettiin otsikko ja tiivistelmä, jolloin tunnistettiin kunkin aiheen uusinta näyttöä koskevat artikkelit ja ladattiin ne täydellistä lukemista varten. Tietojen synteesi: Bakteerikonjugaattirokotteiden laajamittaisen käyttöönoton ja monistusnukleiinihappotekniikoiden laajamittaisen käytön aikakaudella hengitystievirukset on tunnistettu alle 5-vuotiaiden potilaiden yleisimmiksi yhteisöperäisen keuhkokuumeen aiheuttajiksi. Hypoksemia (happisaturaatio ≤ 96 %) ja lisääntynyt hengitystyö ovat oireita, jotka liittyvät eniten yhteisperäiseen keuhkokuumeeseen. Fyysisessä tutkimuksessa havaittu hengityksen vinkuminen ennustaa itsenäisesti virusinfektiota, ja normaalin rintakehän röntgenkuvauksen ja seerumin prokalsitoniinin <0,25 ng/dl negatiivinen ennustearvo (95 %:n luottamusväli) oli 92 % (77---98 %) ja 93 % (90---99 %). Kyvyttömyys juoda/ruokailla, kaikenlainen oksentelu, kouristukset, rintakehän alaosan vetäytyminen, keskeinen syanoosi, letargia, nenän puhkeaminen, murina, pään nyökyttely ja happisaturaatio <90 % ovat kuoleman ennusteita, ja niitä voidaan käyttää sairaalahoidon indikaattoreina. Kohtalaiset/suuret keuhkopussinesteet ja monilohkoiset infiltraatit ennustavat vakavaa tautia. Suun kautta annettava amoksisilliini on avohoidon ensilinjan hoito, kun taas ampisilliini, vesipenisilliini G tai amoksisilliini (aluksi laskimoon) ovat ensilinjan hoitovaihtoehtoja sairaalahoidossa. Päätelmät: Lapsuusiän yhteisperäisen keuhkokuumeen erityispiirteet ovat muuttuneet kolmen viime vuosikymmenen aikana.

**Tulos**

Lasten keuhkokuume: uusin näyttö päivitettyä hoitoa varten ଝ

**Esimerkki 1.1516**

Kvantitatiivinen reaaliaikainen multiplex-polymeraasiketjureaktiomääritys (mqPCR) kehitettiin ja validoitiin sian sirkoviruksen tyypin 3 (PCV3) ja tyypin 2 (PCV2) kantojen havaitsemiseen ja erottamiseen. Testin kattavuus oli 97,9 % (184/188) PCV3:n osalta ja 99,1 % (1889/1907) PCV2:n sekvenssien osalta, jotka olivat saatavilla nykyisestä GenBank-tietokannasta. PCR:n amplifikaatiotehokkuus oli 98-99 prosenttia plasmidien osalta ja 92-96 prosenttia diagnostisten näytteiden osalta, ja korrelaatiokertoimet olivat kaikki yli 0,99. Plasmidikopioina reaktiota kohti määritetty havaitsemisraja (LOD) oli 17 PCV3:n osalta ja 14 PCV2:n osalta. Määritys osoitti spesifisesti kohteena olevat virukset ilman ristireaktioita toistensa tai muiden yleisten sikavirusten kanssa. Vuonna 2018 kerätyistä 336 sian kliinisestä näytteestä 101 (30,1 %) oli PCV3-positiivisia, 56 (16,7 %) PCV2-positiivisia ja 18 (5,4 %) oli yhteispositiivisia. Kuusikymmentä valittua PCV3-positiivista näytettä vahvistettiin Sangerin sekvensoinnilla, ja 53 näytettä 56:sta PCV2-positiivisesta näytteestä testattiin positiivisiksi toisella validoidulla PCR-määrityksellä.

**Tulos**

Multiplex-reaaliaikainen PCR-määritys äskettäin ilmaantuneen sian sirkovirustyypin 3 ja jatkuvasti kehittyvien tyypin 2 kantojen havaitsemiseksi ja erottamiseksi Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.1517**

Reniini-angiotensiinijärjestelmällä on tärkeä rooli verenpaineen homeostaasin ylläpitämisessä. Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi (ACE) muuntaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II, joka sitoutuu angiotensiini II:n tyypin 1 reseptoriin (AT1R), on voimakas verisuonia supistava aine. Patofysiologiselta pohjalta sekä ACE I/D- että AT1R A1166C-polymorfismi johtavat angiotensiini II-AT1R-akselin aktiivisuuden lisääntymiseen ja siten mahdollisesti verenkiertohäiriöihin. Näiden kahden polymorfismin välillä voidaan olettaa olevan toisiaan edistävä vaikutus. Tutkimme, liittyykö tämä yhteisvaikutus erityyppisten iskeemisten aivohalvausten kehittymiseen. Geneettiset ja kliiniset tiedot 308 peräkkäisestä potilaasta, joilla oli akuutisti kehittynyt iskeeminen aivohalvaus, analysoitiin. Kontrolliryhmänä toimi 272 aivohalvauksesta ja neurokuvamuutoksista vapaata koehenkilöä. Tutkimuksessa käytettiin univariaattisia ja logistisia regressiotilastoja. ACE D -alleeli yhdistettynä AT1R 1166C -alleeliin ei lisännyt iskeemisen aivohalvauksen riskiä. Homotsygoottisen ACE D/D:n ja vähintään yhden AT1R 1166C-alleelin samanaikainen esiintyminen oli kuitenkin yleisempää iskeemisen aivohalvauksen saaneiden ryhmässä kuin kontrolliryhmässä (22,4 vs. 11 %, p < 0,005, OR, 2,33; 95 % CI, 1,46-3,7). Erityisen alaryhmäanalyysin jälkeen tämä synergistinen yhteys oli vielä voimakkaampi pienten verisuonten iskeemisen aivohalvauksen osalta (OR, 3,44; 95 % CI, 1,9-6,24; p < 0,0005). Aineiston monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi vahvisti tämän yhteyden (korjattu OR, 3,54, 95 % CI, 1,88-7,16; p < 0,0005). Tuloksemme osoittavat, että ACE D/D ja AT1R 1166C Neuromolekyylilääketiede

**Tulos**

Angiotensiini II -tyypin 1-reseptorin A1166C ja angiotensiinikonvertaasin D/D-polymorfismin samanaikainen esiintyminen viittaa alttiuteen pieniin verisuoniin liittyvälle iskeemiselle aivohalvaukselle.

**Esimerkki 1.1518**

Tavoitteena oli määrittää Cryptosporidium parvum -bakteerin infektiivisen annoksen mediaani (ID 50 ) ja kuvata annos-vastesuhde, mukaan lukien siihen liittyvä kliininen sairaus, kokeellisesti altistetuilla lypsävasikoilla. Ensimmäisten 24 tunnin aikana 27 testivasikkaa altistettiin kokeellisesti C. parvum - ookystoille ja 3 vertailuvasikkaa annosteltiin näennäisesti. Koevasikat saivat yhden kahdeksasta mahdollisesta annoksesta (25, 50, 100, 500, 1 × 10 3, 1 × 10 4, 1 × 10 5 ja 1 × 10 6 ookystaa). Kaikille 27 testivasikalle kehittyi ripuli. Ookystien irtoamista ulosteesta esiintyi 25:llä (92,6 %) testivasikalla ja 0:lla kontrollivasikalla. Molemmat 2 testivasikkaa, jotka eivät irronneet, saivat 25 ookystaa. Annoksen ja ulosteen ookystien irtoamisen alkamiseen kuluneen ajan välillä oli käänteinen suhde (P = 0,005). Annoksen ja ulosteen ookystien irtoamisen keston (P = 0,2) tai loppumisen (P = 0,3) välillä ei havaittu yhteyttä. Myöskään log-annoksen ja log-huippuokystien (P = 0,2) tai log-kokonaisokystien (P = 0,5) lukumäärän (g) välillä ei ollut merkittävää yhteyttä eri annosryhmissä. Log-annoksen ja ripulin välillä oli positiivinen annos-vastesuhde (P = 0,01). Kun muut tekijät, kuten ulosteen ookystien irtoamisen alkaminen ja loppuminen, otettiin huomioon, annos ei kuitenkaan ennustanut merkittävästi ripulia (P = 0,5). Ulosteen ookystien irtoamisen alkamisen ja loppumisen todettiin olevan parhaat ripulin ennustajat (P = 0,0006 ja P = 0,04). Ulosteen ookystien irtoamisen ID 50 oli 5,8 ookystaa, ripulin 9,7 ookystaa ja ulosteen ookystien irtoamisen ja ripulin 16,6 ookystaa. Kun otetaan huomioon, että C. parvum -bakteerin ID 50 on paljon pienempi kuin luonnollisesti tartunnan saaneen vasikan ympäristöön erittämä määrä, kryptosporidioosin ehkäiseminen ja torjunta on valtava haaste.

**Tulos**

Cryptosporidium parvum: ID 50:n ja annos-vastesuhteen määrittäminen kokeellisesti altistetuilla lypsävasikoilla.

**Esimerkki 1.1519**

Tässä tutkimuksessa tehtiin monipatogeenitutkimus kahden italialaisen Majellan kansallispuiston susilauman terveystilanteen tarkistamiseksi. Kaksikymmentä ulostenäytettä (10/lauma) kerättiin näytteenottoprotokollalla, joka perustui radiopannoitettujen susien tietojen yhdistämiseen paikkatietojärjestelmän (GIS) analyysiin, jonka avulla voitiin merkitä laumojen kotialueet ja saada talteen ryhmäkohtaisia ja korkealaatuisia näytteitä. Virologinen seulonta yleisimpiä koiraviruksia (protoparvovirus, distemper-virus, adenovirukset ja koronavirukset) vastaan tehtiin molekyylimenetelmin, ja loiset havaittiin kopromikroskooppisella ja molekyylianalyysillä. Koiraparvovirus tyyppi 2b (CPV-2b) on yleisin virus molemmissa laumoissa (7/20), ja seuraavaksi yleisin virus on koira-adenovirus tyyppi 2 (CAdV-2), kun taas koiran distemper-viruksen ja koronavirusten sekvenssejä ei havaittu. Virusten sekvenssianalyysi osoitti, että tartunta oli peräisin kotieläimistä, mikä korostaa paikallisten koirien rokottamisen tärkeyttä, jotta voidaan vähentää riskiä, että luonnonvaraiset eläimet altistuvat näille taudinaiheuttajille. Neljätoista näytettä oli positiivisia loisten osalta. Capillaria aerophila (sin. Eucoleus aerophilus), Ancylostoma/Uncinaria, Trichuris vulpis -munat, Sarcocystis spp., Cystoisospora canis ja Angiostrongylus vasorum -toukat tunnistettiin. Myös Echinococcus granulosus sensu stricto (lampaan genotyyppi G1) ja Giardia duodenalis (canid-spesifinen Assemblage C) tunnistettiin, mikä antaa tietoa susien ruokavaliosta ja niiden vaikutuksesta ympäristön saastumiseen. Tässä tutkimuksessa sovellettu näytteenottoprotokolla, joka perustuu monitieteiseen lähestymistapaan, on innovatiivinen väline Apenniinien susien tutkimuksessa, sillä sen avulla voidaan yhdistää terveystietoja tämän populaation ekologisiin ja demografisiin ominaisuuksiin.

**Tulos**

Valikoitujen taudinaiheuttajien havaitseminen Apenniinien susissa (Canis lupus italicus) ei-invasiivisella GPS-pohjaisella telemetrianäytteenotolla kahdesta laumasta Majellan kansallispuistosta Italiassa.

**Esimerkki 1.1520**

Lääketieteelliset uutiset eivät ole herättäneet niin paljon huomiota kansallisissa tiedotusvälineissä kuin viime viikkoina sen jälkeen, kun SARS-pandemia (vakava akuutti hengitystieoireyhtymä) uhkasi (vuonna 2003). Tuberkuloosi (tuberkuloosi) on ollut julkisuudessa sen jälkeen, kun uutisoitiin, että Andrew Speaker, 31-vuotias Yhdysvaltain kansalainen ja asianajaja Atlantasta, Golfin osavaltiosta, oli matkustajana kansainvälisillä kaupallisilla lentokoneiden lennoilla, kun hänellä oli erittäin vastustuskykyinen tuberkuloosikanta, ja että Yhdysvaltain terveysviranomaiset ovat sittemmin asettaneet hänet eristykseen. Tapaus on kiinnittänyt huomiota tärkeisiin kansanterveyskysymyksiin: maailmanlaajuiseen tuberkuloosiepidemiaan ja riskiin, että tartunnanaiheuttajat leviävät lentomatkustuksen välityksellä joko tietoisesti tai tietämättään. Tämän pääkirjoituksen tarkoituksena on antaa taustatietoa tuberkuloosin epidemiologiasta maailmassa, lääkkeille vastustuskykyisen tuberkuloosin ongelmasta, lentomatkoilla saatujen tartuntojen riskeistä ja terveysviranomaisten roolista yleisölle aiheutuvan riskin minimoimisessa.

**Tulos**

Lääkkeille vastustuskykyisen tuberkuloosin uhan torjuminen: taustatietoa Andrew Speakerin puheenvuoron ja siihen liittyvien tapausten tulkitsemiseksi.

**Esimerkki 1.1521**

Kissan vaahtoava virus (FFV) ja kissan leukemiavirus (FeLV) kuuluvat retrovirusten heimoon. FFV-infektiosta ei ole raportoitu sairauksia, mutta FeLV-infektio voi aiheuttaa anemiaa ja immunosuppressiota (etenevä infektio). FFV/FeLV:n samanaikainen tartunta mahdollistaa FFV-infektion patogeenisen potentiaalin ja epidemiologian arvioinnin kissoilla, joilla on FeLV-patologia. Rio de Janeirossa kerättiin 81 kissan veri- ja suunäytteet. Plasma testattiin serologisesti FeLV:n varalta. Perifeerisen veren mononukleaarisoluista ja suunpuoleisista pyyhkäisynäytteistä uutettua DNA:ta käytettiin FFV:n ja FeLV:n osoittamiseen PCR:llä. QPCR kehitettiin FFV:n proviirikuormituksen (pVL) havaitsemiseksi ja mittaamiseksi kissoista. FeLV:n qPCR suoritettiin aiempia menetelmiä käyttäen. FFV-monoinfektoitujen yksilöiden log10-pVL:n mediaani oli alhaisempi kuin FFV/FeLV-yhteisinfektoituneilla kissoilla bukkaalipyyhkäisynäytteissä (p = 0,003). Löysimme, että 78 prosentilla kissoista oli havaittavissa olevaa FFV-DNA:ta sylissä FFV-monoinfektoituneilla ja FFV-yhteisinfektoituneilla FeLV-progressiivisilla kissoilla, kun taas FeLV-regressiivisillä kissoilla (joilla ei ollut taudin merkkejä) 22 prosentilla kissoista oli havaittavissa olevaa FFV-DNA:ta sylissä (p = 0,004). Tuloksemme viittaavat siihen, että regressiivinen FeLV-infektio saattaa vähentää FFV:n syljen välityksellä tapahtuvaa siirtymistä, joka on FV:n pääasiallinen leviämistapa. Emme löytäneet todisteita eroista patogeenisuudessa FFV-mono- ja -duaalitartunnan saaneiden kissojen välillä. Yhteenvetona voimme osoittaa, että FV:t voivat olla vuorovaikutuksessa FeLV:n kanssa samassa isännässä. Tutkimuksemme tukee retrovirusten kanssa luonnostaan samanaikaisesti tartunnan saaneiden kissojen hyödyllisyyttä mallina, jonka avulla voidaan tutkia FV:n vaikutusta immuunipuutteisiin nisäkäsisäntiin.

**Tulos**

Kliiniset ja molekulaariset piirteet kissan vaahtomuovaviruksen ja kissan leukemiaviruksen yhteisinfektiossa luonnollisesti tartunnan saaneilla kissoilla.

**Esimerkki 1.1522**

Taustaa: Potilaiden, joiden syntymäpaino on alle 1500 g, on osoitettu olevan ylikansoitettuja, hoitajien ja potilaiden välinen suhde on pienentynyt, inkubaattoreiden välinen etäisyys on vähäinen ja mikrobiologisen valvonnan puuttuminen edistää moniresistenttien gramnegatiivisten mikrobien (MDRGN) leviämistä. Siksi tarkoituksenamme oli esittää tietoja, jotka on saatu lyhytaikaisesta ylikansoitetusta vastasyntyneiden keskoshoitoyksiköstä (NIMCU) Frankfurtin yliopistollisen sairaalan III tason (kansainvälinen luokitus) perinataalikeskuksessa, Saksassa. Menetelmät: NIMCU-yksikön 25 päivän ylikuormitusjakson (OV) ja 28 päivän ylikuormituksen jälkeisen jakson (POST-OV) aikana tutkittiin jatkuvasti pidettävän mikrobiologisen seurannan avulla saatuja epidemiologisia tietoja ja verrattiin niitä OV:tä edeltävän 12 kuukauden viimeiseen säännöllisen vuodeosaston käyttöasteeseen (PRAE-OV). Tulokset: OV:n aikana NIMCU:ssa samanaikaisesti hoidettujen potilaiden määrä kasvoi 18:sta 22:een, mikä johti vuode- ja vuodeosastopaikkojen vähenemiseen. Sairaanhoitajien ja potilaiden välinen suhde oli 4:22 OV:n aikana verrattuna 3:18 PRAE-OV:n aikana. MDRGN:n kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 4,7 % OV:n aikana ja 2,4 % POST-OV:n aikana verrattuna 4,8 %:iin PRAE-OV:n aikana ilman merkittäviä vaihteluita. OV:n ja POST-OV:n aikana ei havaittu MDRGN:stä johtuvia septisiä jaksoja. Yhdessä tapauksessa havaittiin piperasilliinille ja 3.-4. sukupolven kefalosporiineille resistentin Enterobacter cloacae -bakteerin mahdollinen sairaalainfektio. Päätelmät: MDRGN:n nosokomiaalisen leviämisen ehkäiseminen ylikuormitetussa NIMCU-yksikössä perustuu henkilökunnan huolelliseen koulutukseen ja riittävään henkilöstömitoitukseen. Tiivis mikrobiologinen seuranta olisi taattava saattohoitoon ylikuormituskausien aikana. Meidän toimintaympäristössämme vuodepaikkojen välisen etäisyyden vaikutus MDRGN:n leviämiseen näytti olevan vähemmän voimakas.

**Tulos**

Vastasyntyneiden teho-osaston ylikansoitus: vaikutus moniresistenttien gramnegatiivisten organismien esiintyvyyteen

**Esimerkki 1.1523**

a b s t r a k t H1N1 on tarttuva virus, joka levittyessään vaikuttaa suureen osaan väestöstä. Se on ilmateitse leviävä tauti, joka leviää helposti ja jossa on korkea kuolleisuusaste. Terveydenhuollon tukijärjestelmien kehittäminen pilvipalveluja käyttäen on nousemassa tehokkaaksi ratkaisuksi, jonka etuja ovat parempi palvelun laatu, pienemmät kustannukset ja joustavuus. Tässä artikkelissa ehdotetaan tehokasta pilvipalveluarkkitehtuuria, joka ennustaa H1N1-tartunnan saaneita potilaita ja tarjoaa ennaltaehkäiseviä toimia tartuntojen hallitsemiseksi. Se koostuu neljästä prosessointikomponentista sekä turvallisesta pilvitallennuksesta ja lääketieteellisestä tietokannasta. Satunnaista päätöspuuta käytetään arvioimaan aluksi minkä tahansa potilaan infektio hänen oireidensa perusteella. Sosiaalisen verkoston analyysia (SNA) käytetään esittelemään taudinpurkauksen tila. Ehdotettua arkkitehtuuria testataan synteettisillä tiedoilla, jotka on tuotettu kahdesta miljoonasta käyttäjästä. Järjestelmä tarjosi 94 prosentin luokittelutarkkuuden ja noin 81 prosentin resurssien käytön Amazon EC2 -pilvipalvelussa. Keskeinen asia tässä artikkelissa on SNA:n kuvaajien käyttö laskettaessa tartunnan saaneen käyttäjän roolia taudinpurkauksen levittämisessä, jota kutsutaan nimellä Outbreak Role Index (ORI). Se auttaa valtion virastoja ja terveydenhuollon yksiköitä esittämään, analysoimaan ja estämään taudinpurkauksen tehokkaasti.

**Tulos**

A(H1N1)-influenssapandemian älykäs seuranta ja valvonta sosiaalisen verkoston analyysin ja pilvilaskennan avulla.

**Esimerkki 1.1524**

Plakkimääritys on pitkään ollut "kultainen standardi" viruksen infektiivisyyden mittaamisessa ja viruslääkkeiden testaamisessa, mutta määritys on työvoimavaltainen, sen herkkyys on heikko, siinä käytetään liikaa reagensseja ja sitä on vaikea automatisoida. Testin viimeaikainen muutos, jossa hyödynnetään viruksen virtausvaikutteista leviämistä kvantitatiivisen kuvantamisen avulla, on lisännyt sen herkkyyttä. Tässä tutkimuksessa suoritimme virtausavusteisia infektiomäärityksiä mikroskaalan kanavissa käyttämällä passiivista nestepumppausta solumonolayereiden inokuloimiseksi viruksella ja infektion leviämisen ohjaamiseksi. Testaamamme viruslääkkeen (5-fluorourasiili) teho BHK-solumonolayereiden vesicular stomatitis -virusinfektioita vastaan paransi herkkyyttä kaksi kertaa verrattuna plakkien laskentaan perustuvaan vakiomääritykseen. Mittakaavan pienentäminen, yksinkertaistettu nesteen käsittely, kuvaan perustuva kvantifiointi ja suurempi määritysherkkyys mahdollistavat infektiomittaukset lääkkeiden korkean läpimenon seulonnassa, serokonversiotesteissä ja virusinfektioiden potilaskohtaisessa diagnosoinnissa.

**Tulos**

Infektio sirulla: mikroskooppinen alusta yksinkertaisia ja herkkiä solupohjaisia virustestejä varten.

**Esimerkki 1.1525**

Antiviraalisten aineiden käyttö lisääntyy uudella aikakaudella yhdessä rokotteiden kehittämisen kanssa virustautien tehokkaassa torjunnassa. Antiviraalisten aineiden päätavoitteena on minimoida isäntäjärjestelmälle aiheutuvat haitat ja hävittää tappavat virustautit. Virusten lisääntyminen isäntäjärjestelmässä on kuitenkin suurempi terapeuttinen haaste kuin bakteerien ja sienten. Antiviraaliset lääkkeet eivät ainoastaan tunkeudu häiritsemään viruksen solunjakautumista, vaan niillä on myös kielteinen vaikutus isäntäjärjestelmän normaaleihin fysiologisiin reitteihin. Näiden seikkojen vuoksi viruslääkkeillä on kapeampi terapeuttinen indeksi kuin antibakteerilääkkeillä. Nefrotoksisuus on viruslääkkeiden tärkein haittavaikutus ihmisillä ja eläimillä. Tässä luvussa tehdään yhteenveto viruslääkkeiden menneisyydestä, nykyisyydestä ja tulevaisuuden näkymistä keskittyen pääasiassa viruslääkkeiden lyhyeen historiaan eläimillä, sekalaisiin lääkkeisiin, luonnontuotteisiin, kasviperäisiin ja uudelleen käytettäviin lääkkeisiin. Virus - Hoito - Bakteerit - DNA - RNA.

**Tulos**

Antiviraaliset lääkkeet: Antiviraaliset lääkkeet: Menneisyys, nykyisyys ja tulevaisuus

**Esimerkki 1.1526**

Sikiöikäisten 26 päivän ikäisten kaniinien nenän väliseinät otettiin talteen keisarinleikkauksella nukutuksessa, minkä jälkeen ne altistettiin Bordetella bronchiseptica -bakteerille tai sen lipopolysakkaridille (LPS) 2 ja 4 tunnin ajan. Yhteensä käytettiin 240 näytettä. Kudokset tutkittiin hematoksyliini- ja eosiinitekniikalla. Tämän jälkeen puolimetriset leikkeet (0,5 m) värjättiin toluidiinisinisellä ja tutkittiin epäsuoralla immunoperoksidaasilla (IPI) ja lektiinihistokemiallisesti. Yleisimmät ja tilastollisesti merkitsevät löydökset olivat seuraavat: (1) solukuolema ja lisääntynyt pötsisolujen aktiivisuus, kun ne altistettiin bakteereille, ja (2) solukuolema, sytoplasman vakuoloituminen ja polymorfonukleaaristen leukosyyttien infiltraatio, kun ne altistettiin LPS:lle. Bakteerin aiheuttamat vauriot olivat vakavampia kuin pelkällä LPS:llä aikaansaadut vauriot, lukuun ottamatta sytoplasmista vakuolaatiota epiteelisoluissa. IPI värjäsi epiteelin sädekehärajan bakteerin kanssa voimakkaammin, kun taas LPS-lektiinihistokemia merkitsi ensisijaisesti pikarisolujen sytoplasmaa. Nämä tiedot osoittavat, että B. bronchisepticalla ja sen LPS:llä voi olla affiniteetti tiettyihin glykoproteiineihin, jotka toimisivat adheesioreseptoreina molemmissa paikoissa.

**Tulos**

Bordetella bronchiseptican ja sen lipopolysakkaridin vuorovaikutus hengitysteiden nenän epiteelin in vitro -viljelyn kanssa

**Esimerkki 1.1527**

Interferoni-indusoituvat transmembraaniset geenit (Ifitm/Fragilis) koodaavat homologisia proteiineja, jotka indusoituvat IFN:n vaikutuksesta. Tässä osoitamme, että IFITM-proteiinit säätelevät hiiren CD4+ Th-solujen erilaistumista. Ifitm2 ja Ifitm3 ilmentyvät villityyppisissä (WT) CD4 + T-soluissa. Aktivaation yhteydessä Ifitm3:n säätely väheni ja Ifitm2:n säätely lisääntyi. Lepotilassa olevilla Ifitm-perheen puutteellisilla CD4 + T-soluilla oli korkeampi Th1-assosioituneiden geenien ilmentyminen kuin WT-soluilla, ja puhdistetut naiivit Ifitm-perheen puutteelliset CD4 + T-solut erilaistuivat tehokkaammin Th1:ksi, kun taas Th2:n erilaistuminen oli estynyt. Ifitm-perheen puutteelliset hiiret, mutta eivät Ifitm3-puutteelliset hiiret, olivat WT-hiiriä vähemmän alttiita allergisen hengitystiesairauden induktiolle, ja niiden Th2-vaste oli heikompi ja sairaus lievempi, ja Il4-arvo oli alhaisempi, mutta Ifng-ekspressio ja IL-27:n eritys olivat suurempia. Ifitm-perhe on siis tärkeä adaptiivisessa immuniteetissa, sillä se vaikuttaa Th1/Th2-polarisaatioon ja Th2-immunopatologiaan. Avainsanat: A..: Allerginen hengitystiesairaus r IFN-γ r Interferoni-indusoituva transmembraaninen (IFITM) proteiini r T-auttaja 1 (Th1) r T-auttaja 2 (Th2) Lisätukitietoja löytyy verkossa artikkelin lopussa olevasta Supporting Information -osiosta.

**Tulos**

Adaptiivisen immuniteetin perustutkimus Artikkeli IFITM-proteiinit ohjaavat tyypin 2 T-helperisolujen erilaistumista ja pahentavat allergista hengitystietulehdusta.

**Esimerkki 1.1528**

Koska inosiinimonofosfaatin (IMP) dehydrogenaasin estäjän ribaviriinin SARS-CoV:n estävästä tehosta on saatu ristiriitaisia tietoja, tehtiin tutkimuksia ribaviriinin ja muiden IMP-dehydrogenaasin estäjien (5-etynyyli-1-␤-d-ribofuranosylimidatsoli-4-karboksamidi (EICAR)) tehon arvioimiseksi, mizoribiini ja mykofenolihappo) viruksen lisääntymisen estämisessä BALB/c-hiirten keuhkoissa, jotka ovat vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) infektioiden lisääntymismalli (Subbarao, K.neutraloivan vasta-aineen siirto estää vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) replikaation hiirten hengitysteissä. J. Virol. 78,[3572][3573][3574][3575][3576][3577]. Ribaviriinin, jota annettiin 75 mg/kg 4 tuntia ennen virusaltistusta ja jota annettiin sen jälkeen kahdesti päivässä kolmen päivän ajan päivästä 0 alkaen, havaittiin lisäävän viruksen keuhkotittereitä ja pidentävän aikaa, jonka virus voitiin havaita hiirten keuhkoissa. Muiden IMP-dehydrogenaasin estäjien, joita annettiin lähellä suurinta siedettyä annosta käyttäen samaa annosteluohjelmaa kuin ribaviriinia, havaittiin lisäävän hieman viruksen lisääntymistä keuhkoissa. Lisäksi ribaviriinihoito näytti myös edistävän pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa 4 päivän kuluttua hoidon lopettamisesta, vaikka 3 päivän hoidon jälkeen ribaviriini esti pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa infektoituneissa hiirissä vähentämällä merkittävästi sytokiinien IL-1␣, interleukiini-5 (IL-5), monosyyttien kemotaktisen proteiini-1:n (MCP-1) ja granulosyyttien ja makrofagien kolonioita stimuloivan tekijän (GM-CSF) pitoisuuksia. Nämä havainnot viittaavat siihen, että ribaviriini saattaa itse asiassa vaikuttaa SARS-CoV:n patogeneesiin pidentämällä ja/tai tehostamalla viruksen replikaatiota keuhkoissa. Koska ribaviriinihoito ei estänyt viruksen replikaatiota tartunnan saaneiden hiirten keuhkoissa, se on saattanut tarjota jatkuvan stimuloivan lähteen tulehdusreaktiolle, jonka uskotaan edistävän infektion patogeneesiä. Tietomme eivät tue ribaviriinin tai muiden IMP-dehydrogenaasin estäjien käyttöä SARS-infektioiden hoitoon ihmisillä.

**Tulos**

Aiempi infektio ja passiivinen

**Esimerkki 1.1529**

Marraskuuhun 2014 mennessä Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) on tartuttanut 935 ihmistä ja tappanut 371, jotka kaikki ovat peräisin Lähi-idästä tai joilla on yhteyksiä Lähi-itään. Taudin leviämismekanismeja ei täysin tunneta, mutta MERS-CoV näyttää säilyvän ihmispopulaatiossa toistuvasti kamelivarastosta tapahtuvan uudelleentuonnin kautta, ja se pystyy aiheuttamaan nosokomiaalisia taudinpurkauksia. MERS-CoV:n maailmanlaajuisen leviämisen riski on pieni. Epidemiologinen, serologinen ja fylogeneettinen tutkimus yhdistettynä yhteen terveysvalvontaan, dynaamisiin tapausmäärittelyihin, aktiiviseen tapausten löytämiseen, tiukkaan infektioiden valvontaan, kulttuurisesti herkkään riskiviestintään ja uusien todisteiden jatkuvaan uudelleenarviointiin mahdollistavat taudin paremman ymmärtämisen, sen leviämisen rajoittamisen ja sen riskin kvantifioinnin, jotta voidaan paremmin varautua hypoteettiseen leviämiseen.

**Tulos**

Mitä on tehtävä Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen leviämisen hillitsemiseksi?

**Esimerkki 1.1530**

Automaattinen nukleiinihappojen uutto primaarisesta (raa'asta) ysköksestä on edelleen merkittävä tekninen haaste molekyylidiagnostiikassa. Tässä työssä kehitimme avoimen arkkitehtuurin prototyypin, automatisoidun nukleiinihappotyöaseman, joka sisältää mekaanisen homogenisointi- ja lyysitoiminnon, joka on integroitu lämmitykseen ja TruTip-puhdistukseen; optimoimme uuttoprotokollan raa'alle yskökselle; ja arvioimme järjestelmän suorituskykyä kliinisillä primaarinäytteillä. Kahdeksan näytettä voitiin käsitellä 70 minuutissa. Järjestelmä homogenisoi tehokkaasti primaarisen syljen ja kaksinkertaisti nukleiinihappojen talteenoton verrattuna automatisoituun protokollaan, joka ei sisältänyt näytteen homogenisointia. Nukleiinihappojen talteenotto oli vähintään viisi kertaa suurempi raa'asta ysköksestä kuin vastaavista sedimenteistä, riippumatta preparaatti- tai viljelyluokasta, ja automatisoitu työasema talteenotti PCR:llä havaittavaa DNA:ta toistettavasti vähintään 80 CFU ml -1 raa'an ysköksen osalta. M. tuberculosis -dna saatiin talteen ja havaittiin 122/123 (99,2 %) ja 124/124 (100 %) primaarisesta ysköksestä ja sedimenttiuutteesta. Ristikontaminaatiota ei ollut havaittavissa 53 automaattisen järjestelmän ajossa, eikä monistumista tai fluoresenssi-inhibiittoreita (jos niitä oli) ollut havaittavissa. Automaattisen työaseman prototyypin avoimen nestemäisen arkkitehtuurin avulla saadaan puhdistettua ysköksen DNA:ta, jota voidaan käyttää missä tahansa molekyylidiagnostisessa testissä. Kyky siirtää TruTip-protokollia henkilökohtaisten, tilauksesta käytettävien pipetointityökalujen ja täysin automatisoidun työaseman välillä antaa myös kansanterveyslaitoksille mahdollisuuden standardoida yskösten nukleiinihapponäytteiden valmistustapoja, reagensseja ja laadunvalvontaa terveydenhuoltojärjestelmän eri tasoilla.

**Tulos**

Automaattinen TruTip-nukleiinihappojen uuttaminen ja puhdistus raa'asta ysköksestä

**Esimerkki 1.1531**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) leviää jatkuvasti ja aiheuttaa ihmisille vakavia ja kuolemaan johtavia akuutteja hengitystiesairauksia. Siksi tarvitaan kiireellisesti ennaltaehkäiseviä ja terapeuttisia strategioita MERS-CoV-infektion hallitsemiseksi. Tässä tutkimuksessa kehitimme humanisoidun monoklonaalisen vasta-aineen (mAb), jota kutsuttiin nimellä hMS-1 ja joka kohdistui MERS-CoV:n reseptoria sitovaan domeeniin (RBD) suurella affiniteetilla. hMS-1 esti merkittävästi MERS-CoV:n RBD:n sitoutumisen sen virusreseptoriin, ihmisen dipeptidyylipeptidaasi 4:ään (hDPP4), neutralisoi tehokkaasti prototyyppisen MERS-CoV:n infektion, ja se neutralisoi tehokkaasti kehittyneitä MERS-CoV-isolaatteja, koska se tunnisti hyvin konservoituneita RBD-epitooppeja. Yksittäinen annos hMS-1:tä suojasi hDPP4-transgeenisiä (hDPP4-Tg) hiiriä täysin MERS-CoV:n tappavalta infektiolta. Kaiken kaikkiaan tietomme viittaavat siihen, että hMS-1:tä voitaisiin kehittää tehokkaaksi immunoterapeuttiseksi aineeksi MERS-CoV-infektion saaneiden potilaiden hoitoon, erityisesti kiireellisissä tapauksissa.

**Tulos**

Humanisoidun neutraloivan vasta-aineen kerta-annos antaa täyden suojan ihmisen siirtogeeniselle hiirimallille tappavalta Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS)-koronaviruksen infektiolta - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.1532**

Bidens pilosa L. on syötävä yrtti, jota on perinteisesti käytetty monissa maissa monenlaisiin vaivoihin. Tämän katsauksen tavoitteena on esittää kattavat tiedot tämän kasvin kemiallisista ainesosista, ravitsemuslääketieteellisistä ja etnolääketieteellisistä käyttötavoista sekä biologisista ja farmakologisista vaikutuksista ja myrkyllisyydestä, jotka perustuvat 218 kirjallisuuslähteeseen, joista on raportoitu yli 40 vuoden ajan. Tämän kasvin eri osista on tunnistettu tai eristetty merkittäviä kemiallisia ainesosia (mukaan lukien 301 yhdistettä), jotka kuuluvat polyasetyleeneihin, polyasetyleeniglykosideihin, flavonoideihin, flavoniglykosideihin, auroneihin, kalkoniiniin, okaniiniglykosideihin, fenolihappoihin, terpeeneihin, feofytiiniin, rasvahappoihin ja fytosteroleihin. Monia niistä on pidetty bioaktiivisina yhdisteinä, jotka ovat mahdollisesti vastuussa farmakologisista vaikutuksista. Erilaisilla valmisteilla, uutteilla ja yksittäisillä yhdisteillä, jotka on saatu tästä kasvista, on todettu olevan biologisia ja farmakologisia vaikutuksia, kuten malarian, allergian, verenpaineen ja sileän lihaksen relaksanttia, syöpää aiheuttavia, diabeteksen vastaisia, tulehdusta ehkäiseviä, antimikrobisia ja antioksidanttisia vaikutuksia. B. pilosan kemiallisia, farmakologisia ja toksikologisia ominaisuuksia koskevien tietojen analyysin tulokset vahvistavat näkemyksen sen maailmanlaajuisesta kansanlääkinnällisestä käytöstä. Tällä yrtillä on suuri hyödyllinen terapeuttinen ominaisuus, ja sitä käytetään mahdollisesti lääkkeiden täydentäjänä tai vaihtoehtona tietyissä erityistapauksissa. Tämä yrtti on kuitenkin tunnettu hyperakkumulaattorina ja as-ekskluusiomyrkkynä, minkä vuoksi yrtin keräämistä lääkinnälliseen käyttöön olisi varottava harkiten.

**Tulos**

Bidens pilosan kemia ja farmakologia: yleiskatsaus

**Esimerkki 1.1533**

Kuvaamme kaspaasista riippuvaisten ja kaspaasista riippumattomien mekanismien yhteyttä makrofagien apoptoosiin, jonka LpqH, 19 kDa:n Mycobacterium tuberculosis -lipoproteiini, aiheuttaa. LpqH laukaisi TLR2-aktivaation, johon liittyi kuoleman reseptorien ja ligandien ylössäätely, jota seurasi kuoleman reseptorisignaalikaskadi, johon liittyi initiaattorina toimivan kaspaasi 8:n ja toimeenpanijana toimivan kaspaasi 3:n aktivoituminen. Tässä kaspaasivälitteisessä vaiheessa mitokondriaaliset tekijät osallistuivat mitokondrioiden transmembraanipotentiaalin (ΔΨm) menetykseen, sytokromi c:n vapautumiseen ja kaspaasi 9:n aktivoitumiseen. Mielenkiintoista on, että tunnistettiin myös kaspaasista riippumaton reitti; immunoblotilla osoitettiin mitokondriaalinen apoptoosia indusoiva tekijä (AIF) LpqH:lla käsiteltyjen makrofagien ytimissä ja sytosolissa. Konfokaalimikroskopia paljasti AIF:n siirtymisen useimpien apoptoottisten solujen tumaan. Nämä havainnot korostavat makrofagien mykobakteerien aiheuttaman kuoleman vasteen monimutkaista ja redundanttista luonnetta.

**Tulos**

Mycobacterium tuberculosis Lipoproteiini (LpqH) indusoi makrofagien apoptoosia ekstrinsisten ja intrinsisten reittien kautta: Mitokondriaalisen apoptoosia indusoivan tekijän rooli.

**Esimerkki 1.1534**

Virusten on jo pitkään osoitettu muuttavan useiden autoimmuunisairauksien, kuten tyypin 1 diabeteksen (T1D), systeemisen lupus erythematosuksen (SLE), nivelreuman (RA), Sjögrenin oireyhtymän (SS), herpeettisen stroomaalisen keratiitin (HSK), keliakian ja multippeliskleroosin (MS) kliinistä kuvaa. Parhaita esimerkkejä virusinfektioista, joiden on ehdotettu moduloivan autoimmuunisairauksien induktiota ja kehittymistä, ovat infektiot suolistoviruksilla, kuten Coxsackie B -viruksella (CVB) ja rotaviruksella, sekä influenssa A -viruksilla (IAV) ja herpesviruksilla. Muita tässä yhteydessä tutkittuja viruksia ovat tuhkarokko, sikotauti ja vihurirokko. Ihmisillä tehdyt epidemiologiset tutkimukset ja eläinkokeet ovat osoittaneet, että virusinfektiot voivat aiheuttaa autoimmunopatologioita tai suojata niiltä riippuen useista tekijöistä, kuten geneettisestä taustasta, isännän aiheuttamista immuunivasteista, viruskannan tyypistä, viruskuormituksesta ja infektion alkamisajankohdasta. Silti tietoja, jotka kuvaavat selkeää mekaanista vuorovaikutusta viruksen ja immuunijärjestelmän välillä autoreaktiivisuuden indusoimiseksi, on niukasti. Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että viruksen aiheuttama autoimmuniteetti voi aktivoitua useilla mekanismeilla, kuten molekyylimimikri, epitooppien leviäminen, sivullisen aktivoituminen ja infektoituneiden B-solujen kuolemattomuus. Sitä vastoin suojavaikutukset voidaan saavuttaa säätelyyn perustuvien immuunivasteiden kautta, jotka johtavat autoimmuuni-ilmiöiden tukahduttamiseen. Siksi on perusteltua ymmärtää paremmin virusten aiheuttaman autoimmuniteetin immuniteettiin liittyviä molekyyliprosesseja. Tässä esitämme katsauksen virusten aiheuttaman autoimmuniteetin nykyisestä ymmärryksestä ja mekanismeista, jotka liittyvät tähän ilmiöön. Virukset 2019, 11, 762 2 of 18 , ja useita muita [9] . Toinen oletettu mekanismi on "sivullisen aktivoituminen", jolloin epäspesifinen ja ylireaktiivinen virusvastainen immuunivaste luo paikallisen pro-inflammatorisen ympäristön yhdessä itseantigeenien vapautumisen kanssa vaurioituneesta kudoksesta. Antigeenin esittelevät solut (APC) ottavat nämä itseantigeenit vastaan ja esittävät ne, jolloin ne stimuloivat aiemmin reagoimattomia, mutta autoreaktiivisia T-soluja läheisyydessä, mikä laukaisee autoimmuniteetin [10]. Tähän liittyvää mekanismia kutsutaan "epitooppien leviämiseksi", jossa virusinfektio laukaisee uusien itseisantigeenien vapautumisen ja autoreaktiivisten solujen de novo -aktivoitumisen, minkä seurauksena ne leviävät kohdistumaan uusiin itseisantigeeneihin [9] . Sekä molekulaarista jäljittelyä että sivullisen aktivoitumista on havaittu multippeliskleroosin (MS) kokeellisessa autoimmuuni enkefalomyeliitin (EAE) mallissa [11], Länsi-Niilin viruksen (WNV) välittämässä myasthenia gravisissa (MG) [12] , TMEV-IDD:ssä [13] ja muissa sairauksissa [9] . Lisäksi virukset voivat immortalisoida autoreaktiivisia efektorisoluja, kuten havaittiin Epstein-Barr-viruksen (EBV) infektoimissa B-soluissa [14] . Vaikka useita hypoteeseja on ehdotettu virusten aiheuttaman autoimmuniteetin taustalla olevien mekanismien ymmärtämiseksi, näiden mekanismien tarkkaa osuutta ei vielä täysin ymmärretä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista havainnoista viruksen aiheuttamasta autoimmuniteetista ja mahdollisista taustalla olevista mekanismeista, jotka laukaisevat tämän häiriön kehittymisen.

**Tulos**

virukset Virukset ja autoimmuniteetti: Mahdollista vuorovaikutusta ja molekyylimekanismeja koskeva katsaus

**Esimerkki 1.1535**

Lemmikkieläinten omistajat antavat usein mikrobilääkkeitä lemmikkieläimilleen, ja siksi heillä on tärkeä rooli mikrobilääkkeiden käytön edistämisessä eläinlääketieteessä. Parhaita menetelmiä lemmikkieläinten omistajien valistamiseksi mikrobilääkkeiden käytöstä ei kuitenkaan ole vielä määritelty. Terveyden edistämiskampanjoissa käytetään usein visuaalista materiaalia, kuten esitteitä ja julisteita, mutta niiden tehokkuutta eläinlääketieteessä ei tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, huomasivatko ja säilyttivätkö lemmikkieläinten omistajat eläinklinikan tutkimushuoneisiin sijoitetun, mikrobilääkkeiden kestävyyttä käsittelevän julisteen viestin. Tutkimukseen osallistui yhteensä 111 lemmikinomistajaa viidestä eläinlääkäriklinikasta (kolme yleislääkäriklinikkaa, kaksi edullisia klinikoita) Philadelphian suuralueella. Osallistujat täyttivät kyselytutkimuksen, jossa kysyttiin, huomasivatko he julisteen ja pystyivätkö he sanomaan sen viestin. Seurantakyselyssä antibioottitietämyksen pistemäärä laskettiin vastauksista kysymyksiin, joilla arvioitiin heidän tietämystään julisteen viestistä. Perustietämystä arvioitiin pyytämällä osallistujia määrittelemään antibioottiresistenssi. Tutkimuksen lopussa osallistuvien klinikoiden eläinlääkäreitä haastateltiin heidän kokemuksistaan julisteesta. Vain 51 (46,4 %) osallistujaa huomasi julisteen, ja vain 11 (9,9 %) pystyi toistamaan sen viestin osittain tai kokonaan. Mikään demografinen tai klinikkatason tekijä ei ollut merkittävästi yhteydessä julisteen huomaamiseen tai sen viestin muistamiseen. Antibioottitietopisteet korreloivat vahvasti (ρ = 0,87, p < 0,001) perustietojen kanssa, eikä julisteen katsominen vaikuttanut niihin (p = 0,955). Eläinlääkärit suhtautuivat epäilevästi siihen, että juliste välittäisi tehokkaasti antibioottien harkittua käyttöä koskevaa viestiä asiakkaille, eivätkä he huomanneet eroa siinä, kuinka usein he keskustelivat antibioottiresistenssistä tai tunsivat, että asiakkaat painostivat heitä määräämään antibiootteja. Pelkillä julisteilla on todennäköisesti vain rajallinen vaikutus antibioottien harkittua käyttöä koskevan viestin välittämiseen lemmikkieläinten omistajille. Niistä voi kuitenkin olla hyötyä osana aktiivista, monimuotokoulutusstrategiaa, varsinkin jos niitä täydennetään eläinlääkärin toimilla.

**Tulos**

Julisteilla on vain rajallinen hyöty mikrobilääkkeiden käyttöä koskevan viestin välittämisessä lemmikkieläinten omistajille.

**Esimerkki 1.1536**

Sanekata, T., Kishimoto, E., Sato, K., Honma, H., Otsuki, K. ja Tsubokura, M., 1991. Poricine-rotaviruksen osoittaminen ulosteesta lateksiagglutinaatiotestillä. Vet. Microbiol., 27:245-251. Kehitimme yksinkertaisen agglutinaatiotestin sian rotaviruksen havaitsemiseksi ripuloivien sikojen ulosteista. Virus havaittiin erittäin herkästi ja spesifisesti dia-agglutinaatiotestillä, jossa käytettiin lateksihiukkasia, jotka oli päällystetty vasta-aineella sian rotaviruskantaa OSU vastaan (LA-antiOSU). LA-antiOSU:n agglutinaatio OSU:n kanssa lasilevyllä näkyi makroskooppisesti 2 sateessa. Tämän lateksiagglutinaatiotestin (LA) herkkyys oli neljä kertaa suurempi kuin elektronimikroskooppimenetelmän. LA-testi on käytettävissä sikojen rotavirusinfektioiden nopeaan diagnosointiin.

**Tulos**

Sian rotaviruksen osoittaminen ulosteesta lateksiagglutinaatiotestillä

**Esimerkki 1.1537**

Flavonolit ovat tärkeä luokka kasveista eristettyjä luonnontuotteita. Jotkin glykosyloituneet flavonolit ovat osoittaneet erittäin mielenkiintoisia biologisia vaikutuksia. Flavonolien kirjasto on valmistettu Algar-Flynn-Oyamada-reaktiolla 2 0 -hydroksiasetofenoneista ja bentsaldehydeistä. Näiden flavonolien glykosyloinnilla eri glykosyylidonoreilla saadaan kirjasto glykosyloituja flavonoleja. Nämä yhdisteet ovat potentiaalisesti hyödyllisiä farmakologisesti aktiivisia yhdisteitä, ja niitä tutkitaan biologisten vaikutusten osalta.

**Tulos**

Glykosyloitujen flavonolien kirjaston synteesi

**Esimerkki 1.1538**

Bakteeripatogeenit käyttävät sideroforeja saadakseen isännästä rautaa selviytyäkseen ja kasvaakseen. Isäntä puolustautuu sideroforien välittämää raudan hankintaa vastaan tuottamalla siderokaliinia. Siderokaliinit ovat lipokaliiniperheen proteiinien sideroforia sitova alaryhmä. Sideroforia sitovan taskun muotoilu antaa siderokaliinille kyvyn sitoa monenlaisia sideroforeja ja suojata isäntää useilta patogeeneiltä. Siderokaliinit on tunnistettu muun muassa ihmisistä, kanoista ja viiriäisistä. Kunkin siderokaliinin erot viittaavat siihen, että kukin niistä on kehitetty vastauksena kyseisen eläimen kohtaamiin vakavimpiin taudinaiheuttajiin. Lisäksi siderokaliinien on havaittu toimivan monissa tehtävissä, jotka eivät liity patogeenien torjuntaan, kuten erilaistumisessa, alkionmuodostuksessa, tulehduksessa ja syövässä.

**Tulos**

Räätälöidyt siderokaliinit isännän puolustukseen ja sen ulkopuolelle

**Esimerkki 1.1539**

Autofagia on proteiinien ja organellien irtotavarana tapahtuvaa hajoamista, joka on nisäkkäiden solujen ylläpidon, solujen elinkelpoisuuden, erilaistumisen ja kehityksen kannalta olennainen prosessi. Autofagialla on merkittäviä yhteyksiä neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kardiomyopatioihin, syöpään, ohjelmoituun solukuolemaan sekä bakteeri- ja virusinfektioihin. Autofagian aikana kupinmuotoinen rakenne, preautofagosomi, imee sisäänsä sytosolisia komponentteja, myös organelleja, ja sulkeutuu muodostaen autofagosomin, joka sulautuu myöhemmin lysosomin kanssa, jolloin lysosomaaliset lytiset entsyymit hajottavat autofagosomin sisäiset komponentit proteolyyttisesti. Nisäkkäiden autofagosomien muodostumisen aikana tarvitaan kaksi ubikitylaation kaltaista modifikaatiota, Atg12-konjugaatio ja LC3-modifikaatio. LC3 on hiivan Atg8:n autofagosomaalinen ortologi. LC3:n lipidoitu muoto, LC3-II, on osoittautunut nisäkkäiden autofagosomien merkkiaineeksi, ja sitä on käytetty autofagian tutkimiseen neurodegeneratiivisissa ja neuromuskulaarisissa sairauksissa, kasvainten synnyssä sekä bakteeri- ja virusinfektioissa. Myös muut Atg8:n homologit, GABARAP ja GATE-16, muuttuvat samalla mekanismilla. Nälkiintymättömillä rotilla LC3-II:n kudosjakauma eroaa GABARAP:n ja GATE-16:n lipidoitujen muotojen, GABARAP-II:n ja GATE-16-II:n, kudosjakaumasta, mikä viittaa siihen, että näiden kolmen modifioidun proteiinin välillä on toiminnallista eroa. LC3-II:n ja GABARAP-II:n delipidaatiota välittää hAtg4B. Tarkastelemme LC3-modifikaation molekyylimekanismia, LC3-modifikaation ja nisäkkäiden Atg12-konjugaation välistä ristikkäistä vuorovaikutusta sekä hAtg4B:n välittämää LC3-lipidaation ja delipidaation sykliä sekä viimeaikaisia löydöksiä kahdesta muusta Atg8-homologista, GABARAPista ja GATE-16:sta. Esittelemme myös LC3-modifikaation patobiologiaa koskevia viimeaikaisia havaintoja, mukaan lukien sen merkitys mikrobien aiheuttamissa infektioissa, syövässä ja hermo-lihassairauksissa.

**Tulos**

LC3-konjugaatiojärjestelmä nisäkkäiden autofagiassa

**Esimerkki 1.1540**

Tavoitteet. Karanteenista on ajan mittaan tullut klassinen kansanterveydellinen toimenpide, ja sitä on käytetty toistuvasti, kun uudet tartuntataudit ovat uhanneet levitä koko väestöön. Tässä punnitaan taloudellisia kustannuksia ja hyötyjä, jotka liittyivät laajamittaisen karanteenin toteuttamiseen Torontossa vuoden 2003 SARS-epidemioiden aikana. Menetelmät. Vertailimme kahden taudinpurkausskenaarion kustannuksia: skenaariossa A SARS pystyy leviämään koko väestössä ilman merkittäviä kansanterveydellisiä toimenpiteitä. Skenaariossa B karanteeni otetaan käyttöön jo varhaisessa vaiheessa viruksen leviämisen estämiseksi. Arvioimalla näitä tilanteita voimme tutkia, onko karanteenin käyttö perusteltua, koska se säästää kustannuksia, ihmishenkiä tai molempia. Tulokset. Tuloksemme osoittavat, että karanteeni on tehokas keino uusien tartuntatautien hillitsemiseksi ja että se säästää myös kustannuksia verrattuna siihen, että laajalle levinnyttä hillintämekanismia ei otettaisi käyttöön. Päätelmät. Tämä asiakirja osoittaa, että kansanterveys- ja terveydenhuoltoviranomaisten on paitsi humanitaaristen etujemme mukaista reagoida aggressiivisesti uusiin tartuntatauteihin myös yhteisen taloudellisen etumme mukaista. Karanteeni säästää sekä ihmishenkiä että rahaa, vaikka sen alkukustannukset ovatkin hieman pelottavat.

**Tulos**

c Ann Arborin veteraanisairaala

**Esimerkki 1.1541**

Ihmisen metapneumovirus (Human metapneumovirus, HMPV) on yhden negatiivisäikeisen RNA-juosteen muodostama virus, joka kuuluu Paramyxoviridae-heimoon [1] . HMPV:n tiedetään aiheuttavan hengitystieinfektioita. HMPV:n aiheuttamaa enkefaliittia on todettu vain satunnaisesti, useimmiten lapsilla [2] . Aikuisilla on vain kolme aiempaa raporttia [1, 3, 4 ]. 78-vuotias valkoihoinen miespotilas saapui päivystyspoliklinikalle levottomuuden ja sekavuuden vuoksi. Hänen vaimonsa ilmoitti myoklonisista nykäyksistä ja virtsankarkailusta unen aikana. Glasgow'n kooma-asteikko oli 9/15. Hän ei ollut käyttänyt mitään psykoosilääkkeitä. Kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu lateralisaatiota, plantaarirefleksit olivat fleksiossa. Oikea silmä oli punainen ja hieman turvonnut. Kardiovaskulaariset parametrit olivat normaalit. Lämpötila oli 38,9 °C. Anamneesissa todettiin diabetes mellitus tyyppi 1, valtimoverenpainetauti, hyperkolesterolemia, nikotiinin väärinkäyttö ja glaukooma. Laboratoriotulokset osoittivat leukosytoosia 12 600 valkosolua, normaali CRP 1 mg/l (N < 5), lievästi kohonnut laktaatti 20,3 mg/dl (N < 19,8) ja glukoosi 161 m/dl (N < 110). Kreatiniini, elektrolyytit, entsyymit, TSH ja karboksihemoglobiini olivat normaaleissa rajoissa. EEG:ssä näkyi yleistynyt perusrytmin hidastuminen hieman voimakkaammin bitemporaalisesti, mikä viittaa enkefalopatiaan tai enkefaliittiin (kuva 1 ). Epilepsian merkkejä ei ollut. Aivojen tietokonetomografia oli normaali. Rintakehän röntgenkuvauksessa näkyi korostuneita keuhkoputkien merkkejä, kuten virusperäisissä hengitystieinfektioissa. Kustantajan huomautus Springer Nature pysyy neutraalina julkaistujen karttojen ja laitosyhteyksien oikeudellisten väitteiden suhteen.

**Tulos**

Aikuisen tapaus metapneumoviruksen aiheuttamaa akuuttia enkefaliittia.

**Esimerkki 1.1542**

SARS-CoV-2, joka kuuluu koronavirusperheeseen, on vastuussa nykyisestä COVID-19-pandemiasta. C-hepatiittiviruksen ja koronaviruksen replikaatiota sekä viruksen inhibiittorien molekyylirakenteita ja aktiivisuutta koskevan analyysimme perusteella osoitimme aiemmin, että kolme nukleotidianalogia estää SARS-CoV:n RNA-riippuvaista RNA-polymeraasia (RdRp). Tässä olemme osoittaneet polymeraasin pidennyskokeiden avulla, että SARS-CoV-2 RdRp:n aktiivinen trifosfaattimuoto Sofosbuviiri (FDA:n hyväksymän C-hepatiittilääkkeen EPCLUSA:n keskeinen komponentti) on SARS-CoV-2 RdRp:n sisäänrakennuksen kohteena ja se estää sisäänrakennuksen jatkumisen. Saman molekyyliymmärryksen perusteella valitsimme kolmen muun viruslääkkeen, alovudiinin, AZT:n (FDA:n hyväksymä HIV/AIDS-lääke) ja tenofoviirialafenamidin (TAF, FDA:n hyväksymä HIV- ja B-hepatiittilääke) aktiiviset trifosfaattimuodot arvioitaviksi SARS-CoV-2 RdRp:n estäjiksi. Osoitimme, että nämä kolme viruspolymeraasin estäjää, 3'-fluoro-3'-deoksityymidiinitrifosfaatti, 3'-atsido-3'-deoksityymidiinitrifosfaatti ja tenofoviiridifosfaatti (alovudiinin, AZT:n ja TAF:n aktiiviset trifosfaattimuodot), kykenivät integroitumaan SARS-CoV-2 RdRp:hen, jossa ne myös lopettavat polymeraasin jatkuvan laajentumisen. Nämä tulokset tarjoavat vahvan molekyyliperustan sille, että näitä nukleotidianalogeja voidaan arvioida mahdollisina COVID-19:n hoitoaineina.

**Tulos**

Nukleotidianalogit SARS-CoV-2-polymeraasin estäjinä

**Esimerkki 1.1543**

Sian epidemiallinen ripuli (PED) on koronaviruksen aiheuttama tarttuva sikojen suolistosairaus. Monoklonaalisten vasta-aineiden käyttöön perustuva kaksoisaineinen sandwich-entsyymi-immunosorbenttimääritys (DAS-ELISA) kehitettiin sian epidemian ripuliviruksen (PEDV) osoittamiseksi. DAS-ELISA-menetelmää verrattiin RT-PCR:ään tutkittaessa 506 näytettä, jotka kerättiin vuosina 2006-2007 eri tiloilta Po-laaksossa sijaitsevista sioista. Tutkimukseen otettiin mukaan sekä ulostenäytteitä, jotka oli otettu suoraan elävien eläinten peräsuolesta ja joissa oli kliinisiä oireita, että kuolleiden sikojen suolenäytteitä, jotka oli otettu kuolleiden sikojen umpisuolesta. Näiden kahden menetelmän välinen korrelaatio oli korkeampi ulostenäytteitä (K = 0,97, 95 prosentin CI: 0,94-1,00) kuin suolenäytteitä (K = 0,62, 95 prosentin CI: 0,35-0,89) testattaessa. ELISA-tekniikan käyttö tarjosi tehokkaan ja tuloksellisen keinon arvioida koronaviruksen PED-antigeenin esiintymistä kenttänäytteissä ja osoittaa, että tämä menettely on erittäin hyödyllinen väline epidemiologisissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Entsyymi-immunosorbenttimäärityksen ja RT-PCR:n vertailu sikojen epidemiallisen ripuliviruksen osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.1544**

Uusi koronavirus, 2019-nCoV, on maailmanlaajuinen kansanterveysuhka. Tässä artikkelissa esitämme alustavan evolutiivisen ja molekyyliepidemiologisen analyysin tästä uudesta viruksesta. Fylogeneettinen puu on rakennettu käyttäen 15:tä saatavilla olevaa 2019-nCoV:n koko genomin sekvenssiä ja 12:ta geenipankissa saatavilla olevaa erittäin samankaltaista koko genomin sekvenssiä (5 SARS-viruksesta, 2 MERS-viruksesta ja 5 Bat SARS:n kaltaisesta koronaviruksesta). FUBAR-analyysi osoittaa, että nukleokapsidissa ja piikkiglykoproteiinissa on joitakin positiivisen paineen alaisia kohtia, kun taas homologian mallintaminen auttoi selittämään joitakin virusten välisiä molekulaarisia ja rakenteellisia eroja. Fylogeneettinen puu osoitti, että 2019.nCoV klusteroitui merkittävästi vuonna 2015 eristetyn Bat SARS:n kaltaisen koronavirussekvenssin kanssa, kun taas rakenneanalyysi paljasti mutaatioita S- ja nukleokapsidiproteiineissa. Näiden tulosten perusteella 2019nCoV:tä voidaan pitää SARS-viruksesta erillisenä koronaviruksena, joka on todennäköisesti tarttunut lepakoista tai jostain muusta isännästä, jossa mutaatiot antoivat sille kyvyn tartuttaa ihmisiä. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Vuoden 2019 uusi koronavirusepidemia: näyttöä viruksen evoluutiosta.

**Esimerkki 1.1545**

SARS-CoV-2:n maailmanlaajuinen leviäminen edellyttää, että COVID-19:n hoitoon on löydettävä kiireellisesti tehokkaita terapioita. Kehitimme tietoon perustuvan lääkkeiden uudelleensijoituskehyksen, jossa sovelletaan sekä koneoppimisen että tilastollisen analyysin lähestymistapoja laajamittaisen tietämysgraafin, kirjallisuuden ja transkriptomitiedon systemaattiseen integroimiseen ja louhimiseen, jotta löydetään potentiaalisia lääkeaihioita SARS-CoV-2:ta vastaan. Takautuva tutkimus, jossa käytettiin aiempia SARS-CoV- ja MERS-CoV-tietoja, osoitti, että koneoppimiseen perustuva menetelmämme voi menestyksekkäästi ennustaa tehokkaita lääkekandidaatteja : bioRxiv preprint tiettyä koronavirusta vastaan. In silico -seulontamme ja sitä seurannut märkälaboratoriovalidointi osoittivat, että poly-ADP-riboosipolymeraasi 1:n (PARP1) estäjä CVL218, joka on tällä hetkellä vaiheen I kliinisessä tutkimuksessa, voidaan käyttää uudelleen COVID-19:n hoitoon. In vitro -määrityksissämme kävi ilmi, että CVL218:lla voi olla tehokasta inhiboivaa vaikutusta SARS-CoV-2:n replikaatiota vastaan ilman selvää sytopatiaa aiheuttavaa vaikutusta. Lisäksi osoitimme, että CVL218 pystyy tukahduttamaan CpG:n aiheuttaman IL-6-tuotannon perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa, mikä viittaa siihen, että sillä voi olla myös tulehdusta ehkäisevä vaikutus, joka on erittäin tärkeä SARS-CoV-2-infektion aiheuttaman immunopatologian ehkäisyssä. Farmakokineettinen ja toksikokineettinen arviointi rotilla ja apinoilla osoitti, että CVL218:n pitoisuus keuhkoissa oli korkea eikä siinä havaittu ilmeisiä merkkejä myrkyllisyydestä, mikä viittaa tämän lääkkeen houkuttelevaan potentiaaliin SARS-CoV-2-infektion aiheuttaman keuhkokuumeen hoidossa. Lisäksi molekyylinen telakointisimulaatio osoitti, että CVL218 voi sitoutua SARS-CoV-2:n nukleokapsidi (N)-proteiinin N-terminaaliseen domeeniin, mikä tarjoaa mahdollisen mallin selittää sen antiviraalisen vaikutuksen. Ehdotimme myös useita mahdollisia mekanismeja selittämään PARP1-estäjien antiviraalista toimintaa SARS-CoV-2:ta vastaan tässä tutkimuksessa esitettyjen tietojen ja kirjallisuudessa raportoitujen aiempien todisteiden perusteella. Yhteenvetona voidaan todeta, että tietoon perustuvalla lääkeainekehyksellämme löydetty PARP1-inhibiittori CVL218 voi toimia potentiaalisena terapeuttisena aineena COVID-19:n hoidossa. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. : bioRxiv preprint kirjallisuudessa raportoituja tunnettuja todisteita, keskustelimme myös useista oletetuista SARS-CoV-2-vastaisten vaikutusten mekanismeista, jotta CVL218 tai muut PARP1-inhibiittorit voisivat olla mukana COVID-19: n hoidossa. Kaiken kaikkiaan tuloksemme osoittivat, että lääkkeiden uudelleensijoitusputkistossamme tunnistettu PARP1-inhibiittori CVL218 voi toimia tehokkaana terapeuttisena aineena COVID-19:tä vastaan. Tulokset Kuvassa 1A on esitetty yleiskatsaus tietoon perustuvaan lääkkeiden uudelleensijoittamisjärjestelmään. Rakensimme ensin virukseen liittyvän tietämysgraafin, joka koostuu lääkeaineen ja kohteen välisistä vuorovaikutuksista, proteiini-proteiini-interaktioista ja samankaltaisuusverkoista julkisesti saatavilla olevista tietokannoista (menetelmät). Kolme erityyppistä solmua (eli lääkkeet, ihmisen kohteet ja viruksen kohteet) yhdistettiin tietämysgraafin sisällä niiden vuorovaikutusta, assosiaatioita tai samankaltaisuuksia kuvaavilla reunoilla, jotta saatiin luotua tiedon yhdistämisen ja tiedonlouhinnan sillat. Sovelsimme sitten verkostopohjaista tiedonlouhinta-algoritmia ennustaaksemme alustavan luettelon lääkekandidaateista, joita voidaan mahdollisesti käyttää SARS-CoV-2-infektion hoitoon ( Kuva 1B ja menetelmät). Seuraavaksi rajasimme edelleen lääkekandidaattien luetteloa, jossa oli aiemmin raportoituja todisteita antiviraalisesta toiminnasta, perustuen laajamittaisten kirjallisuustekstien tekstinlouhintatuloksiin, jotka saatiin syvään oppimiseen perustuvalla BERE-nimisellä relaatioiden louhintamenetelmällä [4] ( Kuva 1C ja menetelmät), jota seurasi minimaalinen manuaalinen tarkistus. Tämän jälkeen käytimme liitettävyyskartta-analyysimenetelmää [5] kymmenen SARS-CoV-infektoituneen potilaan [6] geeniekspressioprofiilien kanssa tarkentaaksemme edelleen SARS-CoV-2:n vastaisten lääkeainekandidaattien luetteloa ( Kuva 1D , Taulukko 1, Taulukko S1 ja menetelmät). Edellä mainittu seulontaprosessi paljasti, että poly-ADP-riboosipolymeraasi 1:n (PARP1) estäjällä PJ-34 voisi olla potentiaalisia viruslääkkeitä SARS-CoV-2:ta vastaan. 4 kirjoittaja/tekijä. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

Tietoon perustuvalla lääkkeiden uudelleen sijoittelulla löydettiin mahdollinen COVID-19:ään kohdistuva terapeuttinen aine.

**Esimerkki 1.1546**

Ihmisen B-solujen vaste HIV-infektioon on viime aikoina herättänyt räjähdysmäisesti kiinnostusta. Viimeaikaiset edistysaskeleet ihmisen vasta-aineiden ja vasta-aineita erittävien solulinjojen eristämistekniikoissa ovat mahdollistaneet tutkimukseen käytettävissä olevien vasta-aineiden määrän nopean kasvun. Näiden repertuaarien varhainen analyysi paljastaa mielenkiintoisia piirteitä HIV-spesifisestä vasta-ainevasteesta. HIV-spesifisissä repertuaareissa on suuri klonaalisuus verenkierrossa olevissa soluissa ja suuri määrä somaattisia mutaatioita vasta-aineen muuttuvien geenien segmenteissä. Vaikuttaa siltä, että monet, ellei jopa suurin osa verenkierrossa olevista vasta-aineista sitoutuu viruksen kuorimuodostumiin, joita esiintyy vain virionihiukkasten tai viruksen kaltaisten hiukkasten monimutkaisissa oligomeerirakenteissa. Uusien ihmisen neutraloivien vasta-aineiden suurten paneelien nopea eristäminen lupaa paljastaa uusia näkemyksiä HIV:n vasta-aineiden välittämän neutraloinnin taustalla olevista perusperiaatteista.

**Tulos**

Ihmisen HIV-spesifisten vasta-aineiden repertuaarien uudet tutkimukset

**Esimerkki 1.1547**

Taustaa: Laajat tutkimukset osoittivat, että se oli peräisin eläinperäisestä lähteestä (todennäköisesti lepakoista) ja että se kulkeutui hiljattain ihmisväestöön luonnonvaraisten eläinten välityksellä Etelä-Kiinan märiltä markkinoilta. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että SARS:n piikkiproteiini (S-proteiini) oli kokenut sopeutuvaa evoluutiota, mutta ei tiedetä, ovatko SARS:n muut toiminnalliset proteiinit kokeneet sopeutuvaa evoluutiota. Käytimme useita menetelmiä tutkiaksemme valikoivaa painetta eri SARS-CoV-ryhmien välillä, jotka edustavat eri epidemia-aikoja ja isäntiä. Tuloksemme viittaavat siihen, että useimmat SARS-CoV:n funktionaaliset proteiinit ovat kokeneet vaiheittaisen sopeutuvan evoluution. Aiempien tutkimusten tapaan piikkiproteiini koki voimakasta positiivista valintaa varhais- ja keskivaiheessa ja vakiintui myöhäisvaiheessa. Lisäksi replikaasi koki positiivista valikoitumista vain ihmispotilailla, kun taas kokoonpanoproteiinit kokivat positiivista valikoitumista pääasiassa keski- ja myöhäisvaiheessa. Positiivista valikoitumista ei havaittu missään lepakon SARS:n kaltaisen CoV:n proteiineissa. Lisäksi on tunnistettu erityiset aminohappokohdat, jotka voivat olla positiivisen valinnan kohteita kussakin ryhmässä. Tämä laaja evoluutioanalyysi paljasti SARS-CoV:ien erilaisten toiminnallisten proteiinien vaiheittaisen evoluution eri epidemiavaiheissa ja eri isännissä. Nämä tulokset tukevat hypoteesia, jonka mukaan SARS-CoV on peräisin lepakoista ja että leviäminen civeteihin ja ihmisiin on tapahtunut vasta hiljattain.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen funktionaalisten proteiinien erilainen vaiheittainen evoluutio eri isäntälajeissa.

**Esimerkki 1.1548**

Pakollinen solunsisäinen patogeeni Chlamydia trachomatis replikoituu kalvoon sidotussa inkluusiossa, joka hankkii isännän sphingomyeliinin (SM), mikä on välttämätöntä replikaatiolle ja inkluusion biogeneesille. Aiemmat tutkimukset osoittavat, että SM hankitaan Brefeldin A:lle (BFA) herkän vesikulaarisen kulkureitin kautta, vaikka paradoksaalisesti tämä reitti on välttämätön bakteerien replikaatiolle. Tämä havainto viittaa siihen, että muut lipidien kuljetusmekanismit osallistuvat isännän SM:n hankintaan. Tässä työssä tutkimme BFA-herkkien ja BFA-epäherkkien lipidien kulkeutumisreittien erityiskomponenttien roolia määrittääksemme niiden osuuden SM:n hankinnassa infektion aikana. Havaitsimme, että C. trachomatis kaappaa sekä vesikulaaristen että ei-vesikulaaristen lipidien kulkureittien komponentteja SM:n hankkimiseksi, mutta patogeeni hyödyntää näistä erillisistä reiteistä saatua SM:ää eri tavoin. Osoitamme, että C. trachomatis käyttää valikoivasti vain yhtä kolmesta tunnetusta BFA:n kohteesta, GBF1:tä, joka on Arf1:stä riippuvaisen vesikulaarisen liikkeen säätelijä varhaisessa erityspolussa vesikkelivälitteistä SM:n hankintaa varten. Arf1/GBF1-riippuvainen SM:n hankintatie on välttämätön inkluusiokalvon kasvulle ja vakaudelle, mutta sitä ei tarvita bakteerien replikaatiolle. Sitä vastoin osoitamme, että C. trachomatis käyttää CERT:iä, lipidinsiirtoproteiinia, joka on keskeinen komponentti seramidin (SM:n esiaste) ei-vesikulaarisessa ER:stä trans-Golgiin suuntautuvassa liikenteessä, C. trachomatis -replikaation kannalta. Osoitamme, että C. trachomatis rekrytoi CERT:n, sen ER-sidoskumppanin VAP-A:n ja SM-syntaasit SMS1 ja SMS2 inkluusioon, ja ehdotamme, että nämä proteiinit perustavat paikan päällä sijaitsevan SM:n biosynteesitehtaan inkluusioon tai sen läheisyyteen. Oletamme, että CERT:stä riippuvaisen keramidin kuljetuksen ja sen jälkeisen SM:ksi muuntamisen kautta hankittu SM on välttämätöntä C. trachomatis -bakteerin replikaatiolle, kun taas GBF1:stä riippuvaisen reitin kautta hankittu SM on välttämätöntä inkluusion kasvulle ja vakaudelle. Tuloksemme paljastavat uudenlaisen mekanismin, jolla solunsisäinen patogeeni ohjaa SM:n biosynteesin uudelleen replikaatiokohteeseensa. Sitaatti: (2011) Chlamydia trachomatis Co-opts GBF1 and CERT to Acquire Host Sphingomyelin for Distinct Roles during Intracellular Development. PLoS Pathog 7(9): e1002198.

**Tulos**

Chlamydia trachomatis Co-opts GBF1 ja CERT hankkii isännän sphingomyeliinin eri rooleja varten solunsisäisen kehityksen aikana.

**Esimerkki 1.1549**

Taustaa: Terveydenhuollon työntekijät käyttävät henkilökohtaisia suojavarusteita Ebola-virustautitilanteissa. Terveydenhuoltohenkilöstön ja ympäristön kontaminaation ehkäiseminen henkilönsuojaimia poistettaessa edellyttää kuitenkin ratkaisevasti parempia strategioita. Tässä tutkimuksessa pyrittiin vertailemaan kolmen PPE-kokonaisuuden, nimittäin sairaalaviranomaisen (HA) standardoidun Ebola PPE-sarjan (PPE1), Dupont Tyvek-mallin, tyylin 1422A (PPE2), ja HA:n eristyspuvun tehokkuutta tavanomaisessa potilashoidossa ja aerosoleja tuottavien toimenpiteiden suorittamisessa (PPE3) EVD:n leviämisen estämiseksi mittaamalla terveydenhuoltohenkilöstön ja ympäristön kontaminaatioastetta. Menetelmät: Yhteensä 59 osallistujaa suoritti satunnaisesti PPE:n pukemisen ja riisumisen. Koe koostui PPE:n pukemisesta, fluoresoivan liuoksen levittämisestä PPE:n pinnalle, osallistujien PPE:n riisumisesta ja kontaminaatioasteen arvioimisesta työvaatteiden ja ympäristön fluoresoivien tahrojen määrän perusteella. Henkilökohtaisten suojainten pukemisen ja riisumisen aikana esiintyviä pöytäkirjan poikkeamia seurattiin. Tulokset: PPE2:n ja PPE3:n kontaminaatioriski oli suurempi kuin PPE1:n. Ympäristössä havaittiin kontaminaatioita, jotka olivat peräisin esimerkiksi roskakorin kannesta, tuoleista, hanoista ja lavuaareista. Menettelytapapoikkeamia havaittiin PPE:n pukemisen ja riisumisen aikana, ja PPE1:llä oli pienin kokonaispoikkeama (%) kaikista kolmesta PPE-yhdistelmästä (p < 0,05). Päätelmät: Koehenkilöiden työvaatteiden ja ympäröivän ympäristön kontaminaatiota esiintyi usein PPE:n riisumisen aikana. Menettelytapapoikkeamia havaittiin PPE:n pukemisen ja riisumisen aikana. Vaikka PPE1:n kontaminaatioriski oli pienempi kuin PPE2:n ja PPE3:n kontaminaatioriski pukemisen ja menettelytapapoikkeamien aikana, PPE1:n suunnittelua voidaan edelleen parantaa. Tulevaisuudessa olisi keskityttävä suunnittelemaan suuren peittoalueen omaava PPE, jossa on yksinkertaisia ergonomisia ominaisuuksia, ja arvioimaan pukemismenettelyä uudelleenkontaminaatioriskin minimoimiseksi. Käyttäjien säännöllistä koulutusta olisi korostettava, jotta voidaan minimoida protokollapoikkeamat ja taata näin paras mahdollinen suoja HCW:lle.

**Tulos**

Itsekontaminaatio terveydenhuoltohenkilöstön henkilökohtaisten suojavarusteiden riisumisen yhteydessä Ebolan leviämisen estämiseksi.

**Esimerkki 1.1550**

Tavoite. Tavoitteena on tunnistaa sentromeerivasta-aineiden (ACA) uudet sentromeeriproteiinien (CENP) kohteet ja tutkia niiden yhteyttä systeemisen skleroosin (SSc) kliinisiin oireisiin. Menetelmät. CENP-keskeinen proteiinimikrosarja valmistettiin spottamalla 14 puhdistettua CENP:tä. Näitä mikrosiruja inkuboitiin erikseen 35 ACA-positiivisen SSc-seerumin ja 20 ACA-negatiivisen terveen kontrollinäytteen kanssa. Uudet tunnistetut CENP-autoantigeenit, joilla oli korkea herkkyys, valittiin validoitaviksi ja karakterisoitaviksi. Tulokset. Tilastollinen analyysi osoitti, että 11 CENP:tä ovat potentiaalisia ACA:n kohdeantigeenejä SSc-potilailla. Niistä viisi [CENP-P, CENP-Q, CENP-M (isoformi I), CENP-J ja CENP-T] on uusia, joista CENP-P:n ja CENP-Q:n herkkyys ACA-positiivisissa SSc-seerumeissa oli 34,3 % ja 28,6 %. Tämän jälkeen 186 SSc-seerumista (35 ACA-positiivista ja 151 negatiivista), 69:stä ACA-positiivisesta seerumista, jotka olivat peräisin muista erilaisista autoimmuunisairauksista (primaarinen Sjögrenin oireyhtymä, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma ja primaarinen sappikirroosi), ja 31:stä terveestä seerumista tutkittiin anti-CENP-P- ja -Q-autovasta-aineiden esiintyminen ELISA-menetelmällä, jota seurasi Western-blottinganalyysi. CENP-P- ja -Q-autovasta-aineita havaittiin eri tautiryhmien ACA-positiivisissa seerumeissa; SSc:ssä niitä havaittiin eniten. Anti-CENP-P:tä löytyi myös 9:stä 151:stä ACA-negatiivisesta seerumista. Analyysit korrelaatiosta kliinisten tietojen kanssa osoittivat, että anti-CENP-P-positiivisilla potilailla oli korkeammat IgG- ja IgA-pitoisuudet ja erytrosyyttien laskeutumisnopeus ACA-positiivisten kohortissa ja että he olivat alttiimpia munuaistaudille kuin ACA-negatiiviset SSc-potilaat. ACA-statuksesta riippumatta anti-CENP-P- tai Q-negatiiviset potilaat näyttävät kärsivän pääasiassa interstitiaalisesta keuhkosairaudesta. Päätelmät. CENP-P ja CENP-Q tunnistettiin uusiksi ACA:n autoantigeeneiksi CENP-mikrosarjamäärityksillä, joita seurasi ELISA- ja Western blotting -validointi. Molemmilla niistä on interstitiaalisen keuhkosairauden ennusteellista merkitystä. CENP-P liittyi munuaistautiin ACA-negatiivisessa kohortissa.

**Tulos**

Systeemisessä skleroosissa tunnistetut uudet sentromeerin autoantigeenit käyttäen seuraavia menetelmiä

**Esimerkki 1.1551**

Hengitystieinfektioita aiheuttavien organismien lääkeresistenssin kehittyminen on kriittinen haaste maailmanlaajuiselle terveydenhuoltoyhteisölle. Vaikka rokotuksilla voidaan ehkäistä tautia, rokotteiden kehittämistä haittaavat useat tekijät. Siksi hengitystieinfektioiden hoitoon ja hallintaan tarvitaan kiireellisesti uusia lähestymistapoja. Passiivinen immunisaatio on mahdollinen vaihtoehto tämän tarpeen tyydyttämiseksi. Kananmunien keltuaisesta saatuja immunoglobuliini Y -vasta-aineita (IgY) on aiemmin käytetty bakteeri- ja virusinfektioita vastaan ihmisillä ja eläimillä. Niiden etuja ovat muun muassa se, että ne eivät reagoi nisäkkäiden Fc-reseptorien kanssa, niiden tuotantokustannukset ovat alhaiset ja ne on helppo uuttaa. Nisäkkäiden IgG:iin verrattuna niillä on suurempi kohdespesifisyys ja suurempi sitoutumisaviditeetti. Niillä on myös huomattava patogeenejä neutraloiva aktiivisuus hengitysteissä ja keuhkoissa. Tässä katsauksessa luodaan yleiskatsaus lintujen IgY-yhdisteisiin ja kuvataan niiden mahdollisia terapeuttisia sovelluksia hengitystieinfektioiden ehkäisyssä ja hoidossa. ARTIKKELIN HISTORIA

**Tulos**

IgY-vasta-aineet hengitystieinfektioiden immunoprofylaksiassa ja -hoidossa käytettävät vasta-aineet

**Esimerkki 1.1552**

Raamattu kertoo tapauksesta, jossa Herra Jeesus Kristus paransi kuumeisen naisen. Markuksen, Matteuksen ja Luukkaan evankeliumien antamien tietojen perusteella käsitellään kuumeisen sairauden diagnoosia ja mahdollista etiologiaa. Tartuntataudit ovat edelleen uhka ihmiskunnalle, ja influenssa on ollut kanssamme ihmiskunnan historian alusta lähtien. Jos väite pitää paikkansa, Raamatun kuumeinen nainen kuuluu ihmisen influenssasairauden varhaisimpiin kuvauksiin. Tartuntataudit ovat edelleen uhka ihmiskunnalle, ja influenssa on ollut mukana ihmiskunnan historian alusta lähtien. Analysoimme 2000 vuotta sitten Raamatun aikana sattuneen korkean kuumeen tapauksen ja keskustelimme mahdollisista etiologioista.

**Tulos**

Influenssa tai ei-influenssa: 2000 vuotta sitten Raamatun aikana sattuneen korkean kuumeen tapauksen analyysi.

**Esimerkki 1.1553**

Taustaa. Lapsilla, joilla on akuutti hengitystieinfektio (ARTI), on usein virus-virus-koodinimitys, mutta ARTI:n kliininen merkitys on edelleen kiistanalainen. Käyttämällä tietoja influenssan kaltaista sairautta sairastavien lasten prospektiivisesta kohortista tarkastelimme ARTI:n virologiaa ja määrittelimme virus-virus-koodin havaitsemisen kliinisen vaikutuksen. Menetelmät. Mukaan otettiin 6-59 kuukauden ikäisiä lapsia, jotka tulivat tertiääriseen lastensairaalaan influenssakausien 2008 ja 2012 välisenä aikana kuumeen ja akuuttien hengitystieoireiden vuoksi, ja heiltä kerättiin nenänäytteet. Hengitystievirukset tunnistettiin viljelyllä ja polymeraasiketjureaktiolla. Vertailimme demografisia tietoja, oireita ja kliinisiä tuloksia lapsista, joilla oli yhden viruksen aiheuttama infektio, ja lapsista, joilla todettiin kaksi tai useampia viruksia (virus-virus-kooditunnistus). Käytimme logistisia regressiomalleja ja estimoituja marginaalisia keskiarvoja laskeaksemme oikaistut odds-suhteet ja todennäköisyydet oireiden esiintymiselle, antibioottien määräämiselle ja sairaalahoidolle. Tulokset. 2356 lapsesta 1630:lla (69,2 %) havaittiin virus; yleisimmin havaittiin rinovirus (40,8 %), influenssa (29,5 %) ja hengitystieinfektiovirus (26,4 %). Kaksi tai useampia viruksia havaittiin 25 prosentilla näistä lapsista. Kun demografiset tekijät oli korjattu, lapsilla, joilla oli virus-virus-koodinimitys, oli suurempi todennäköisyys sairastua yskään (korjattu kertoimen suhde [aOR], 1,9; 95 %:n luottamusväli [CI], 1,2-3,1) ja nuhakuumeeseen (aOR, 1,8; 95 %:n CI, 1,1-2,9) kuin lapsilla, joilla oli vain yksi virusinfektio, vaikkakin molemmat oireet olivat yleisiä. Lapsilla, joilla oli influenssa- ja hengitystieoireyhtymävirus yhdessä, oli suurin todennäköisyys joutua sairaalahoitoon (55 %; 95 % CI, 35 %-73 %), mikä oli huomattavasti suurempi kuin niillä, joilla oli pelkkä influenssatartunta (22 %; 95 % CI, 16 %-29 %). Päätelmät. Kaiken kaikkiaan virus-virus-koodinmäärityksellä on rajallinen vaikutus kliiniseen vakavuuteen influenssan kaltaista sairautta sairastavilla lapsilla. Tiettyjen taudinaiheuttajaparien aiheuttama infektio saattaa kuitenkin liittyä vakavampiin seurauksiin. Rutiinidiagnostiikka spesifisten virusten tunnistamiseksi olisi rajoitettava yleisiin taudinaiheuttajiin.

**Tulos**

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society Viruksen etiologia ja koodin havaitsemisen vaikutus pienillä lapsilla, joilla on influenssan kaltainen sairaus.

**Esimerkki 1.1554**

Interferoni-stimuloitu geeni 15 (ISG15) on yksi eniten säännellyistä geeneistä tyypin I interferonihoidon tai patogeeni-infektion yhteydessä. Sen 17 kDa:n proteiinituote ISG15 oli ensimmäinen tunnistettu ubikitiinin kaltainen modifioija, ja se muistuttaa lineaarista ubikitiinidimeeriä. Koska ISG15 muokkaa proteiineja samalla tavalla kuin ubikitylaatio, ISG15:n suorittamaa proteiinikonjugaatiota kutsutaan ISGylaatioksi. Jotkin ISGylaatiota edistävistä primaarientsyymeistä osallistuvat myös ubikitiinikonjugaatioon. Prosessin, jossa ISG15 poistetaan konjugoiduista proteiineista, jota kutsutaan de-ISGylaatioksi, suorittaa solun ISG15-spesifinen proteaasi, ubikitiinispesifiset proteaasit, joiden molekyylimassa on 43 kDa (UBP43)/ubikitiinispesifiset proteaasit 18. (UBP43). Suhteessa ubikitiiniin ISG15:n biologinen tehtävä tunnetaan vielä huonosti, mutta ISG15:llä näyttää olevan tärkeä rooli erilaisissa biologisissa ja solutoiminnoissa. Siksi ISG15:tä kohtaan tunnetaan kasvavaa kiinnostusta, sillä vapaan ISG15:n ja ISGylaation/de-ISGylaation toiminnallisten seurausten tutkiminen voi tunnistaa hyödyllisiä terapeuttisia kohteita. Tässä katsauksessa tuodaan esiin viimeaikaisia löytöjä ja jäljellä olevia kysymyksiä, jotka ovat tärkeitä ISG15:n biologisten toimintojen ymmärtämiseksi.

**Tulos**

Interferonin stimuloima geeni 15 ja proteiinin ISGylaatiojärjestelmä

**Esimerkki 1.1555**

HIV-1 käyttää useita keinoja manipuloidakseen immuunijärjestelmää, välttääkseen tunnistamisen ja kaapatakseen signaalireittejä. HIV-1-infektoituneet solut reagoivat rajoitetusti Toll-Like Reseptoreihin (TLR) toistaiseksi tuntemattomien mekanismien avulla. Biokemiallisten ja biofysikaalisten lähestymistapojen avulla osoitamme, että HIV-1:n kuoren (ENV) transmembraanidomeeni (TMD) on suoraan vuorovaikutuksessa TLR2:n TMD:n kanssa kalvomiljöössä. Tämä vuorovaikutus heikentää TNFa:n, IL-6:n ja MCP-1:n eritystä makrofageissa, jonka TLR2:n luonnolliset ligandit indusoivat sekä in vitro- että in vivo -malleissa. Tähän liittyi ERK-fosforylaation väheneminen. Lisäksi mutageneesi osoitti konservoituneen GxxxG-motiivin merkityksen tämän vuorovaikutuksen ohjaamisessa kalvomiljöössä. ENV TMD:n antaminen in vivo lipotekohappo (LTA)/galaktosamiinivälitteisille septisille hiirille johti merkittävään kuolleisuuden ja kudosvaurioiden vähenemiseen, mikä johtui systeemisen makrofagien aktivaation heikentymisestä. Löydöksemme viittaavat siihen, että ENV:n TMD osallistuu synnynnäisen immuunivasteen modulointiin HIV-infektion aikana. Lisäksi virusten ENV-proteiinien suuren toiminnallisen homologisuuden vuoksi tämä toiminto voi olla virusten aiheuttaman immuunimodulaation yleinen piirre. Viittaus: (2014) The HIV-1 Envelope Transmembrane Domain Binds TLR2 through a Distinct Dimerization Motif and Inhibits TLR2-Mediated Responses. PLoS Pathog 10(8): e1004248.

**Tulos**

HIV-1 Envelope Transmembrane Domain sitoo TLR2:ta erillisen dimerisaatiomotiivin kautta ja estää TLR2-välitteisiä vasteita.

**Esimerkki 1.1556**

Taustaa: Akuutit alempien hengitysteiden infektiot johtavat usein kuolemaan Papua-Uuden-Guinean (PNG) pikkulapsilla. PNG:ssä ei ole kuitenkaan tehty kattavia tutkimuksia ALRI:n virusperäisestä etiologiasta lähes 30 vuoteen. Tavoitteet: Selvittää, mitkä virukset liittyvät ALRI:hen PNG:n vuoristossa asuvien lasten keskuudessa käyttäen herkkiä molekyylitunnistustekniikoita. Tutkimusasetelma: Pernasaaliset pyyhkäisynäytteet kerättiin rutiininomaisesti 1 viikon ja 18 kuukauden iän välillä sekä ALRI-episodien aikana osana vastasyntyneiden pneumokokki-konjugaattirokotetutkimusta. Tandem-multiplex-reaaliaikaisella PCR-määrityksellä testattiin kattava valikoima hengitystieviruksia 221 pikkulapsesta kerätyistä näytteistä. Pikornavirusten tyypitystä tuettiin DNA-sekvenssianalyysillä. Tulokset: Tunnistettuja patogeenisia hengitystieviruksia havaittiin 198/273 (73 %) näytteessä, jotka oli kerätty lapsilta, joilla ei ollut merkkejä ALRI:stä, ja 69/80 (86 %) näytteessä, jotka oli kerätty ALRI-episodin aikana. Ihmisen rinovirusten (HRV) lajeja A, B ja C havaittiin 152 (56 %) näytteessä lapsilta, joilla ei ollut ALRI-tautia, ja 50 (63 %) näytteessä, jotka oli kerätty ALRI-episodin aikana. GenBank-tietokantaan lisättiin kahden uuden C-lajin rinovirusten osittaiset rakennealueiden sekvenssit. ALRI oli yhteydessä adenoviruslajien B (p < 0,01) tai C (p < 0,05), influenssa A (p < 0,0001) tai hengitystieinfektioviruksen (p < 0,0001) havaitsemiseen. Useita viruksia havaittiin useammin ALRI-episodien aikana (49 %) kuin silloin, kun lapsilla ei ollut ALRI-oireita (18 %) (p < 0,0001). Päätelmät: Hengitystievirusten aiheuttama infektiotaakka on edelleen merkittävä PNG:n ylängöllä asuvilla pienillä lapsilla. Kruunu

**Tulos**

Papua-Uuden-Guinean ylängöillä asuvien pienten lasten alempien hengitysteiden sairauksiin liittyvät hengitystievirusten taudinaiheuttajat.

**Esimerkki 1.1557**

Taustaa: Seuraavan sukupolven sekvensointialustojen (NGS) laaja saatavuus on mullistanut patogeenien havaitsemisen monimutkaisissa näytetaustoissa. NGS-alustoja tukevia analyysimenetelmiä ei kuitenkaan ole yhtä yleisesti saatavilla. Pathosphere (löytyy osoitteesta Pathosphere.org) on pilvipohjainen, avoin, lähdekoodilla varustettu yhteisöllinen työkalu, joka mahdollistaa NGS-analyysityökalujen ja -tietojen kommunikoinnin, yhteistyön ja jakamisen akateemisissa, teollisuudessa ja julkishallinnossa työskentelevien tutkijoiden kesken. Arkkitehtuuri mahdollistaa sen, että käyttäjät voivat ladata dataa ja ajaa käytettävissä olevia bioinformatiikan putkistoja ilman paikan päällä olevaa prosessointilaitteistoa tai teknistä tukea. Pathosphere-verkkopalvelun tarjoamia patogeenien havaitsemisvalmiuksia testattiin analysoimalla patogeenejä sisältäviä näytteitä, jotka oli sekvensoitu NGS:llä ja joihin oli lisätty sekä ihmisnäytteitä että ihmis- ja zoonoosi-isäntätaustoja. Edgewood Chemical Biological Centerin (ECBC) kehittämät Pathosphere-analyysiputket tunnistivat piikitetyt taudinaiheuttajat 454-, Ion Torrent- ja Illumina-sekvensointialustoilla analysoidusta yhteisestä näytteestä. ECBC:n putkistot tunnistivat taudinaiheuttajat oikein myös ihmisnäytteistä, jotka sisälsivät arenavirusta, sekä eläinperäisistä näytteistä, jotka sisälsivät flavivirusta ja koronavirusta. Nämä analyysimenetelmät olivat rajallisia sellaisten sekvenssien, kuten parvoviruksen, havaitsemisessa, joiden homologia NCBI:n tietokantojen aiempien merkintöjen kanssa oli vähäinen. Hyödyntämällä Pathosphere-ohjelman putkistosovituskykyä analyyttistä kokonaisuutta täydennettiin analyyttisillä putkistoilla, jotka Yhdysvaltain armeijan lääketieteellinen tutkimuslaitos (United States Army Medical Research Insititute of Infectious Diseases) ja Walter Reed Army Institute of Research (USAMRIID-WRAIR) olivat suunnitelleet. Nämä putkilinjat otettiin käyttöön, ja ne havaitsivat näytteestä parvovirus-sekvenssin, jota ECBC:n iteratiivinen analyysi ei aiemmin tunnistanut. Päätelmät: Tämä työ osoittaa Pathosphere-ohjelman hyödyllisyyden ja tarjoaa alustan, jonka avulla voidaan hyödyntää, muokata ja luoda putkistoja erilaisille NGS-tekniikoille, jotka on kehitetty patogeenien havaitsemiseen monimutkaisissa näytetaustoissa. Nämä tulokset ovat osoitus Pathosphere-ohjelman olemassa olevista putkistoista ja verkkopohjaisesta käyttöliittymästä sekä liitännäisohjelmiston mukautuvuudesta, joka mahdollistaa uudempien NGS-analyysiohjelmistojen integroinnin sitä mukaa kuin niitä tulee saataville.

**Tulos**

Pathosphere.org: patogeenien havaitseminen ja karakterisointi verkkopohjaisen, avoimen lähdekoodin tietotekniikka-alustan avulla.

**Esimerkki 1.1558**

Yhden lauseen tiivistelmä: Niiden tekijöiden ymmärtäminen, jotka vaikuttavat karjan Escherichia coli -bakteerin irtoamiseen, lupaa edistää ennaltaehkäiseviä ja terapeuttisia toimenpiteitä, ja sillä on kriittisiä vaikutuksia lääketieteeseen ja kansanterveyteen. Päätoimittaja: Useissa varhaisissa isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutusta kuvaavissa malleissa on oletettu, että jokaisella yksittäisellä isännällä on suunnilleen sama todennäköisyys saada tartunta tai tartuttaa muita. Viime aikoina monissa tutkimuksissa on yhä enemmän korostettu sitä, että monien tartuntatautien osalta leviäminen ei ole homogeenista vaan erittäin vinoutunutta populaatiotasolla. Niin sanotun 20/80-säännön mukaan noin 20 prosenttia populaation isännistä vastaa noin 80 prosentista tartuntamahdollisuuksista. Tällaisia heterogeenisuuksia on kuvattu monien mikro-organismien ja niiden ihmis- tai eläinisäntien välisessä vuorovaikutuksessa. Useissa epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu Escherichia coli -bakteerin tarttumisesta karjan välityksellä, ja tällä ilmiöllä on kauaskantoisia vaikutuksia maatalouteen, lääketieteeseen ja kansanterveyteen. Tässä asiakirjassa keskitytään E. coli -bakteeriin tapaustutkimuksena, ja siinä kuvataan naudan superlevittäytymistä ja superhäirintää, tarkastellaan tärkeimpiä tekijöitä, jotka muokkaavat näitä siirtymisheterogeenisuuksia, ja tarkastellaan rajapintaa ihmisten terveyteen. Escherichia coli -bakteerin superhedding- ja super-spreading-esiintymistä naudoissa muokkaavat mikro-organismikohtaiset, karjakohtaiset ja ympäristötekijät. Niiden tekijöiden ymmärtäminen, jotka muokkaavat E. coli -bakteerin leviämisen heterogeenisuutta nautojen keskuudessa, ja niiden vaikutukset ihmisten terveyteen ovat keskeisiä tekijöitä, jotka ovat kriittisiä kohdennetuille infektioiden torjunta-aloitteille.

**Tulos**

Escherichia coli, karja ja tautien leviäminen

**Esimerkki 1.1559**

Muut kuin PCR-pohjaiset kohteen monistustekniikat, kuten transkriptiovälitteinen monistus (TMA), nukleiinihapposekvenssiin perustuva monistus (NASBA) ja säikeen siirtymävahvistus (SDA), ovat nykyisin perustana monille kliinisille tartuntatautien molekyylidiagnostiikoille. Nämä amplifikaatiotekniikat ovat erittäin herkkiä ja spesifisiä, ja niitä voidaan käyttää yhdessä perinteisten loppupiste- tai "reaaliaikaisten" toteamismuotojen kanssa. Useiden nukleiinihappokohteiden osalta TMA:lla, NASBA:lla ja SDA:lla on tiettyjä etuja PCR-pohjaisiin sovelluksiin verrattuna. Tässä kaksiosaisessa artikkelissa tarkastellaan kunkin teknologian molekyyliperustaa ja sitä, miten teknologiaa on sovellettu kliinisissä diagnostisissa järjestelmissä. Artikkeleissa kuvataan nykyisin saatavilla olevia testausalustoja, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymiä ja muita kuin FDA:n hyväksymiä määrityksiä sekä analyyttispesifisten reagenssien saatavuutta. Lisäksi kuvataan avoimen alustan järjestelmä, jossa käytetään standardoituja reagensseja ja menetelmiä ja jonka avulla käyttäjä voi kehittää omia protokollia. Lopuksi käsitellään tulevaisuuden sovelluksia. Microbiology Newsletter 122 0196-4399/00 (ks. etusivu).

**Tulos**

Elämä PCR:n ulkopuolella: Osa I \* \* Vaihtoehtoiset kohteen monistustekniikat tartuntatautien diagnosoinnissa.

**Esimerkki 1.1560**

CD8+-sytotoksiset T-soluvasteet (CTL) ovat välttämättömiä virustartunnan saaneiden solujen lyysiin ja infektion hallintaan. CTL:t aktivoituvat, kun niiden TCR:t sitovat suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC)-I/peptidikompleksin antigeeniä esittelevien solujen, kuten makrofagien (MΦ), pinnalla. Nyt on ilmeistä, että MΦ osoittavat huomattavaa plastisuutta vasteena ympäristösignaaleihin ja polarisoituvat klassisesti aktivoituneiksi M(LPS + IFN-γ) tai vaihtoehtoisesti aktivoituneiksi M(IL-4). Kuitenkin tiedetään vain vähän siitä, miten MΦ:n aktivoitumistila vaikuttaa niiden antigeenin esittelytoimintaan CD8+ T-soluille virusinfektiomalleissa. Näin ollen testasimme, miten pernasta peräisin olevien (Sp)-MΦ:ien polarisaatio vaikuttaa virusantigeenien suoraan esitykseen vaikuttaakseen efektori- ja proliferatiivisiin CD8 + T-soluvasteisiin. Osoitamme, että M(IL-4) Sp-MΦ säilyttävät MHC-I:n pintaekspression ja kyvyn stimuloida CTL:n IFN-γ-tuotantoa peptidistimulaation ja lymfaattisen choriomeningiittiviruksen aiheuttaman infektion jälkeen tasoilla, jotka ovat samanlaisia kuin M0- ja M(LPS + IFN-γ) MΦ:n. M(IL-4)MΦ:n läsnäollessa viljeltyjen muistin CD8+ T-solujen proliferaatio kuitenkin väheni merkittävästi ja ne tuottivat samanlaisia IFN-γ-tasoja kuin M0- tai M(LPS + IFN-γ)-solujen kanssa viljellyt solut. Näin ollen nämä tulokset osoittavat polarisoituneen MΦ:n uudenlaisen kyvyn säädellä CD8+ T-solujen proliferaatiota ja efektoritoimintoja virusinfektion aikana.

**Tulos**

M(il-4) Kudosmakrofagit tukevat tehokasta interferoni-gamma-tuotantoa antigeenispesifisissä cD8 + T-soluissa, joiden proliferatiivinen kapasiteetti on vähentynyt.

**Esimerkki 1.1561**

Vaikka suurin osa Legionellan tautitapauksista aiheutuu Legionella pneumophila -bakteerista, yhä useampien muiden Legionella-lajien on raportoitu aiheuttavan tautia ihmisille. LD:lle ei ole ominaista kliinistä oireilua, joten varhaisdiagnoosin tekeminen edellyttää tarkkoja laboratoriokokeita. Tämän vuoksi suunnittelimme reaaliaikaisen PCR-määrityksen, joka kohdistuu 23S-5S rRNA:n intergeeniseen spacer-alueeseen (23S-5S PCR) ja jonka avulla voidaan havaita kaikki Legionella-lajit ja erottaa L. pneumophila muista Legionella-lajeista. Kaikkiaan testattiin 271 isolaattia, jotka edustivat 50 Legionella-lajia, ja määritys validoitiin käyttämällä 39:ää viljelypositiivista ja 110:tä viljelynegatiivista potilasnäytettä, jotka oli kerätty vuosina 1989-2006. PCR-positiiviset tulokset saatiin kaikista 39:stä viljelypositiivisesta näytteestä (100 % herkkyys). Näytteet, jotka osoittautuivat positiivisiksi 23S-5S PCR:n mukaan mutta olivat viljelynegatiivisia, analysoitiin edelleen amplikonin tai makrofagien infektiivisyyspotentiaattorigeenin (mip) DNA-sekvensoinnilla. L. pneumophilan lisäksi näytteistä tunnistettiin Legionella longbeachae, Legionella cincinnatiensis ja Legionella micdadei. Määrityksen dynaaminen alue oli 7 login luokkaa ja herkkyys 7,5 CFU/ml tai kolme genomiekvivalenttia reaktiota kohti. Kuusikymmentäyksi näytettä, jotka sisälsivät muita viruksia tai bakteereja kuin Legionelloja, olivat 23S-5S PCR:n mukaan negatiivisia, mikä osoittaa sen spesifisyyden. Tämän määrityksen käytön pitäisi edistää Legionella-lajien aiheuttamien hengitystiesairauksien varhaisempaa havaitsemista sekä lisätä havaitsemisastetta.

**Tulos**

Legionella pneumophila- ja Legionella-lajien kaksoishavainnointi reaaliaikaisella PCR:llä, joka kohdistuu 23S-5S rRNA-geenin spacer-alueeseen.

**Esimerkki 1.1562**

Seuraavan sukupolven sekvensointi on uusi tutkimusväline, jonka avulla voimme tutkia vielä tuntemattomia ihmis- ja eläinlääketieteellisen virologian aloja. Metagenomianalyysin avulla on voitu löytää oletettuja uusia taudinaiheuttajia ja tunnistaa useiden tautien aiheuttajat, mikä on ratkaissut pitkään jatkuneita, erilaisten virusten aiheuttamia mysteerejä. Tätä lähestymistapaa on käytetty useissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu karja- ja seuraeläinlajien ulostenäytteitä. Näin on saatu tietoa eläinten ulostenäytteiden viromin monimuotoisuudesta, mikä on auttanut eläinten ripulitautien etiologian selvittämisessä ja mahdollisten zoonoottisten ja uusien virusten tunnistamisessa.

**Tulos**

Kotieläinten ulosteen virooma

**Esimerkki 1.1563**

Useat rakenteellisen genomiikan/proteomiikan aloitteet keskittyvät bakteeri- tai viruspatogeeneihin. Tässä artikkelissa tarkastelemme SARS-koronavirukseen (SARS-CoV) kohdistuvien rakenneproteomiikka-aloitteiden edistymistä. SARS-koronavirus oli syynä vuoden 2003 maailmanlaajuiseen epidemiaan, joka johti noin 8 000 tapaukseen ja 800 kuolemaan. SARS-CoV:n genomi koodaa 28 proteiinia kolmeen eri luokkaan, joista monilla on tuntematon tehtävä ja jotka ovat vain vähän samankaltaisia muiden proteiinien kanssa. Tähän mennessä on määritetty 16 SARS-CoV-proteiinin tai toiminnallisen alueen rakenne. Huomionarvoista on, että kahdeksalla näistä 16 proteiinista tai toiminnallisesta alueesta on uudenlainen taitos, mikä osoittaa koronaviruksen proteiinien ainutlaatuisuuden. SARS-CoV:n rakenneproteomiikka-aloitteiden tuloksilla on useita syvällisiä biologisia vaikutuksia, kuten koronaviruksen proteiinien rakenne-toimintasuhteiden selvittäminen, kohteiden tunnistaminen SARS-CoV:n ja muiden koronavirusten vastaisten virusyhdisteiden suunnittelua varten sekä uusien proteiinien taittumien lisääminen taittumisavaruuteen ja useiden uusien proteiiniperheiden rakenne-toimintasuhteiden ymmärtämisen lisääminen. Keskustelemme rakenneproteomiikan käytöstä SARS-CoV:n kaltaisten uusien tartuntatautien torjunnassa ja varautumisen lisäämisessä uusia koronaviruksia vastaan.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen rakenneproteomiikka: mallivaste kehittyviin tartuntatauteihin.

**Esimerkki 1.1564**

Lentiviraalisia vektoreita käytetään yhä useammin kliinisissä tutkimuksissa geneettisten sairauksien hoidossa. Tutkimuksemme on keskittynyt strategioihin, joilla parannetaan lentiviraalisen geeninsiirron tehokkuutta hengitysteissä. Aiemmin osoitimme, että kissan immuunikatovirukseen (FIV) perustuva lentivirusvektori, joka on pseudotyypillistetty bakuloviruksen kuoriglykoproteiinilla GP64 (GP64-FIV), siirsi tehokkaasti hiiren nenäepiteeliä in vivo, mutta siirsi hiiren keuhkojen sisäisiä hengitysteitä 10-kertaisesti heikommalla tehokkuudella. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että viruslääkkeisiin vaikuttavien proteiinien perheen jäsenet, interferonin aiheuttamat transmembraaniproteiinit (IFITM), ilmentyvät enemmän hiiren intrapulmonaalisissa hengitysteissä kuin hiiren nenän hengitysteissä. Käyttämällä GP64- ja VSV-G (vesicular stomatitis virus G glycoprotein) -pseudotyyppistä FIV:tä osoitamme, että hiiren IFITM1:n, IFITM2:n ja IFITM3:n ilmentyminen rajoittaa geeninsiirtoa. Lisäksi osoitamme, että IFITM-lokuksen tyrmäävien hiirten sekä nenän että keuhkojen sisäiset hengitystiet siirtyvät tehokkaammin GP64-FIV:llä kuin niiden heterotsygoottisten lajitovereiden. Odottaaksemme tutkimustemme siirtämistä hengitystiesairauksien sikamalleihin ja kliinisiin tutkimuksiin ihmisillä, tutkimme sikojen ja ihmisten IFITM:ien kykyä rajoittaa lentiviraalista geeninsiirtoa. Havaitsimme, että sekä ihmisen että sian IFITM:t rajoittivat osittain sekä VSV-G-FIV- että GP64-FIV-siirtoa in vitro. Aiemmissa tutkimuksissa on keskitytty IFITM-välitteiseen replikaatiokompetenttien villityyppisten virusten rajoittamiseen; nämä tulokset kuitenkin osoittavat IFITM-proteiinit rajoittaviksi tekijöiksi, jotka voivat rajoittaa lentivirukseen perustuvaa vektorigeeninsiirtoa hengitysteiden epiteeleihin. Tulokset ovat merkityksellisiä tulevien prekliinisten ja kliinisten hengitysteiden geeniterapiakokeiden kannalta, joissa käytetään lentivirus-pohjaisia vektoreita.

**Tulos**

Ihmisen, sian ja hiiren interferonin indusoimat transmembraaniproteiinit rajoittavat osittain pseudotyyppisiä lentiviraalivektoreita.