**Esimerkki 1.2133**

Krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD) on etenevä krooninen sairaus, jolle on ominaista ilmavirran rajoittuminen, joka on usein etenevä ja johon liittyy hengitysvajaus. Koska keuhkoahtaumatauti on neljänneksi yleisin kuolinsyy Yhdysvalloissa ja Euroopassa, siitä aiheutuu huomattava ja jatkuvasti kasvava taloudellinen ja sosiaalinen taakka [1] . Kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden akuutteja pahenemisvaiheita (AECOPD) esiintyy usein teho-osastolla. Vaikka standardoitua määritelmää ei olekaan, AECOPD:lle on ominaista, että potilaan oireet muuttuvat merkittävästi lähtötilanteesta ja hengitysteiden vastus lisääntyy yleisesti [2] . Nämä pahenemisvaiheet aiheuttavat potilaille merkittävän riskin, sillä 10 prosenttia potilaista kuolee sairaalassa ja yhden ja kahden vuoden kokonaiskuolleisuus on 43 prosenttia ja 49 prosenttia potilailla, joilla on hyperkapnisia pahenemisvaiheita [3] . Toisissa tutkimuksissa on todettu jopa 30 prosentin sairaalakuolleisuus, ja huonommat tulokset liittyvät vanhempaan ikään, hengityselinten ja muiden elinten toimintahäiriöiden vakavuuteen ja sairaalassaoloaikaan [4] . Koska AECOPD:n vuoksi teho-osastolle siirretyillä potilailla on suuri komplikaatioiden ja epäsuotuisten lopputulosten riski, varhainen diagnoosi ja hoito ovat ratkaisevia potilastulosten ja eloonjäämisen parantamiseksi tässä väestössä. AECOPD on seurausta lisääntyneestä hengitystievastuksesta, joka johtuu tulehduksesta ja/tai lisääntyneestä hengitysteiden erityksestä. Tietojen mukaan 50-70 prosenttia AECOPD:stä johtuu hengitystieinfektioista, joista yli 50 prosenttia bakteeripatogeeneistä. Yleisimmin eristettyjä organismeja ovat Haemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Moraxella catarrhalis ja Pseudomonas aeruginosa. Gramnegatiivisia sauvoja eristetään harvemmin, mutta ne ovat yleisempiä potilailla, joilla tauti on pitkälle edennyt ja joilla on vaikeampia pahenemisvaiheita, sekä diabeetikoilla. Potilaat voivat olla kroonisesti kolonisoituneita bakteereilla hengitysteissä, mutta on epäselvää, johtaako oireeton kolonisaatio samojen bakteerikantojen aiheuttamiin pahenemisvaiheisiin vai altistaako se uusien bakteerien kasvulle. Epätyypilliset bakteerit, kuten Mycoplasma pneumonia, voivat olla vastuussa jopa 14 prosentista pahenemisvaiheista [2, 5] . Virusinfektioiden arvioidaan aiheuttavan 20-40 prosenttia pahenemisvaiheista. Monet potilaat, joilla on todettu bakteeri-infektio, raportoivat kuitenkin virustautien aiheuttamista oireista, joten virustautien todellista esiintyvyyttä on vaikea arvioida. Arvioiden mukaan rinovirus (17-25 %), influenssa (5-28 %), parainfluenssa (5-10 %) ja respiratorinen syncytialivirus (5-10 %) ovat yleisimpiä viruspatogeeneja AECOPD:n yhteydessä. Adenovirus, ihmisen metapneumovirus ja koronavirus ovat myös mahdollisia mutta harvinaisempia aiheuttajia. Monissa tapauksissa pahenemisvaiheen tarkkaa aiheuttajaa ei ehkä koskaan tunnisteta [2, 5-7]. Akuutit pahenemisvaiheet määritellään tyypillisesti pahenevana hengenahdistuksena, yskänä, johon liittyy tai ei liity lisääntynyttä yskösten tuotantoa, hengityksen vinkumisena ja subjektiivisena rintakehän ahtauden tunteena, ja niihin voi liittyä kipua [1, 7] . On tärkeää arvioida taustalla olevan ilmavirtauksen rajoittumisen vakavuus, liitännäissairaudet, oireiden pahenemisen kesto, nykyinen avohoito ja aiemmat pahenemisvaiheet, mukaan lukien mahdolliset 13 S.M. Kassutto, MD Pulmonary, Allergy and Critical Care,

**Tulos**

Kroonista obstruktiivista keuhkosairautta ja keuhkoverenpainetautia sairastavan kirurgisen tehohoitopotilaan hoito Krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus Yleiskatsaus ja epidemiologia

**Esimerkki 1.2134**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (MERS-CoV) voi aiheuttaa vakavia tauteja, ja sillä on pandemiapotentiaali. Sen vuoksi viruslääkkeitä koskevien strategioiden kehittäminen on tärkeä tehtävä. Viruksen piikkiproteiinin (S) aktivointi isäntäsolun proteaasien avulla on välttämätöntä viruksen infektiivisyydelle, ja siitä vastuussa olevat entsyymit ovat mahdollisia terapeuttisia kohteita. Soluproteaasit furiini, katekpsiini L ja TMPRSS2 voivat aktivoida MERS-S:n ja pilkkoa S-proteiinin kahdesta eri kohdasta, joita kutsutaan S1/S2- ja S2′-kohdiksi. Lisäksi MERS-S:ssä on raportoitu potentiaalinen katekpsiini L:n pilkkoutumiskohta. Näiden paikkojen suhteellista merkitystä MERS-S:n aktivoitumiselle ei kuitenkaan tunneta riittävästi. Tässä tutkimuksessa käytimme mutageenistä analyysia ja MERS-S:ää kantavia vektoreita tutkiaksemme tiettyjen pilkkoutumiskohtien osuutta S-proteiinin aiheuttamassa pääsyssä. Havaitsimme, että ehjä S1/S2-kohta oli välttämätön vain tehokkaan sisäänpääsyn varmistamiseksi soluihin, jotka ilmentävät endogeenistä TMPRSS2:ta. Aikaisemman tutkimuksen mukaisesti S1/S2-motiivin (RSVR) esihalkaisu oli tärkeää, vaikkakaan ei välttämätöntä TMPRSS2:n aiheuttamalle MERS-S:n myöhemmälle aktivoitumiselle, ja saatiin epäsuoraa näyttöä siitä, että tätä motiivia prosessoi proteaasi, joka riippuu ehjästä RXXR-motiivista, todennäköisesti furiini. Sitä vastoin S2′-kohtaa (RSAR) tarvittiin viruksen vankkaan pääsemiseen kaikkiin testattuihin solulinjoihin, ja toisen arginiinin eheys riitti tehokkaaseen pääsemiseen. Nämä havainnot viittaavat siihen, että S2′-kohdan pilkkomisen suorittavat proteaasit, jotka tunnistavat yhden arginiinin, todennäköisimmin TMPRSS2 ja katekpsiini L. Lopuksi ehdotetun katekpsiini L -kohdan mutaatio ei vaikuttanut viruksen sisäänpääsyyn, ja S1/S2- ja S2′-kohdan kaksoismutaatio sopi yhteen katekpsiini L:n mutta ei TMPRSS2:n riippuvaisen isäntäsolun sisäänpääsyn kanssa, mikä viittaa siihen, että katekpsiini L voi prosessoida S-proteiinia apukohdissa. Tuloksemme osoittavat, että TMPRSS2:n mutta ei katekpsiini L:n suorittama S-proteiinin aktivointi edellyttää jäykkää sekvenssiä.

**Tulos**

MERS-koronaviruksen piikkiproteiinin mahdollisten pilkkoutumiskohtien toiminnallinen analyysi

**Esimerkki 1.2135**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. J. Dairy Sci. 97 :5035-5044 http://dx. Ennen vieroitettujen lypsävasikoiden pitämisen pareittain yksittäisten vasikoiden sijasta on todettu vaikuttavan myönteisesti käyttäytymisreaktioihin uusissa sosiaalisissa ja ympäristötilanteissa, mutta on esitetty huoli siitä, että hyvin nuorten eläinten läheinen kontakti voi heikentää niiden terveyttä. Aiemmissa tutkimuksissa sosiaalinen kontakti, joka on sallittu yksittäiskasvatuksessa, on ollut auditiivista, visuaalista tai fyysistä kontaktia. On epäselvää, miten nämä sosiaalisen kontaktin eri tasot vertautuvat toisiinsa ja parihoitoon, kun otetaan huomioon niiden vaikutukset käyttäytymiseen ja terveyteen ja onko parihoidon ajoituksella vaikutusta. Tämän tutkimiseksi 110 holsteinvasikkaa (50 urosta, 60 naarasta) paritettiin 11 lohkossa syntymäpäivän mukaan. Kullekin vasikkaparille jaettiin 60 tunnin kuluessa syntymästä yksi viidestä käsittelystä: yksilökasvatus kuulokontaktilla (I), yksilökasvatus kuulo- ja näkökontaktilla (V), yksilökasvatus kuulo-, näkö- ja tuntokontaktilla (T), parikarsina (P) tai yksilökasvatus kuulo- ja näkökontaktilla ensimmäiset kaksi viikkoa ja sen jälkeen parikarsina (VP). Kuuden viikon iässä vasikoille tehtiin sosiaalinen testi ja uudenlaisen ympäristön testi. Sosiaalisessa testissä kaikilla parihoidossa olevilla vasikoilla (P ja VP) oli lyhyempi viive haistella tuntematonta vasikkaa kuin yksittäin pidetyillä vasikoilla (I, V ja T), kun taas vasikat, joilla oli fyysinen kontakti (T, P ja VP), haistelivat tuntematonta vasikkaa pidempään kuin vasikat, jotka saivat muita käsittelyjä (I ja V). Uutta ympäristöä koskevassa testissä vasikoilla, joilla oli fyysinen kontakti (T, P ja VP), oli alhaisempi syke, ja useampi näistä vasikoista äänteli testin aikana verrattuna vasikoihin, joilla ei ollut fyysistä kontaktia (I ja V). Hoito ei vaikuttanut kliinisiin pisteisiin, viiden yleisimmän taudinaiheuttajan pitoisuuksiin ulosteessa eikä seerumin vasta-aineiden kehittymiseen kolmea yleisintä hengitystiepatogeeniä vastaan. Yksittäin pidetyt vasikat pelkäävät vieraita vasikoita enemmän kuin pareittain pidetyt vasikat. Vastoin yleistä käsitystä fyysisen kontaktin salliminen ja parihoito eivät vaikuttaneet vasikoiden terveyteen.

**Tulos**

Sosiaalisen kontaktin tason vaikutukset lypsävasikoiden käyttäytymiseen ja terveyteen.

**Esimerkki 1.2136**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää kliinisissä tutkimuksissa käytettävä oireiden pisteytysjärjestelmä, jolla voidaan erottaa toisistaan lapset, joilla on vilustumisoireita ja joiden ylähengitystieinfektion etiologia on tunnistettavissa virusperäiseksi, ja lapset, joilla ei ole havaittu virusta. Hengitystievirusten tunnistamiseksi tarvittavia PCR-testejä varten otettiin nenänäytteet 2-11-vuotiailta lapsilta lähtötilanteessa ja silloin, kun vanhemmat arvelivat lapsensa sairastavan flunssaa. Verrattiin vanhempien kirjaamia erityisoireiden vakavuutta lapsilla, joilla oli ja joilla ei ollut todettu virusperäistä URI:tä. Nenänäytteet otettiin 108 lapselta, joiden vanhemmat ilmoittivat lapsensa sairastavan flunssaa. Viruksen aiheuttama etiologia tunnistettiin 62 näytteessä 108 näytteestä (57,4 %). Oireet, jotka parhaiten erottivat lapset, joilla oli virusperäinen etiologia, lapsista, joilla ei ollut virusperäistä etiologiaa, olivat merkittävä nuha ja merkittävä yskä sairastumispäivinä 1-4. Näiden oireiden perusteella kehitettiin URI-oirepisteytys, jonka herkkyys oli 81,4 %, spesifisyys 61,9 % ja tarkkuus 73,3 %. Vanhempien vaikutelma on vain kohtalaisen tarkka ennustaja lasten virusperäisen URI:n esiintymiselle. URI-oirepisteytyksemme tarjosi tarkemman menetelmän virusperäisen URI:n saaneiden lasten tunnistamiseksi kliinisiä tutkimuksia varten. (Pediatr Res 68: 252-257, 2010).

**Tulos**

Oirepisteytyksen kehittäminen kliinisiä tutkimuksia varten sellaisten lasten tunnistamiseksi, joilla on todettu virusperäinen ylempien hengitysteiden infektio.

**Esimerkki 1.2137**

Merkittävin muutos influenssaviruksen kehityksessä on keskittyneiden eläinten ruokintayritysten (CAFO) nopea kasvu maailmanlaajuisesti. Näissä teollisissa maataloustoiminnoissa voidaan pitää tuhansia eläimiä suhteellisen pienellä alueella. Esiintyviä tartuntatauteja (EID) voidaan pitää Engeringin ym. (2013) kuvaamana muutoksena patogeenin, isännän ja ympäristön vuorovaikutuksen ominaispiirteissä. Nämä muutokset isäntä-ympäristössä ja tauti-ekologiassa ovat avainasemassa uusien leviämismallien luomisessa ja uusien taudinaiheuttajien valinnassa geneettisten ominaisuuksien muuttuessa. Kun CAFO-tilat kehittyvät kaikkialla maailmassa, on tärkeää, että eläinten hoitajia koulutetaan tarkkailemaan, tunnistamaan, hoitamaan, rokottamaan ja tarvittaessa lopettamaan eläimiä, jotta kansanterveys voidaan turvata. Paras puolustuskeino uutta tarttuvien tautien pandemiaa vastaan on karjan ja eläintenhoitajien jatkuva seuranta CAFO-yrityksissä ja elävien eläinten markkinoilla. Nämä ovat todennäköisin seuraavan pandemian keskus.

**Tulos**

Vuorovaikutus keskittyneiden eläinten ruokintalaitosten (CAFO) merkityksestä uusissa tartuntataudeissa (EIDS).

**Esimerkki 1.2138**

a b s t r a c t Kalkkunan koronaviruksen (TCoV) nukleokapsidi (N) -proteiinigeeni ilmentyi prokaryoottisessa järjestelmässä, ja sitä käytettiin entsyymiin sidotun immunosorbenttimäärityksen (ELISA) kehittämiseen TCoV:n vasta-aineiden osoittamiseksi. Anti-TCoV-hyperimmuunikalkkunaseerumia ja normaalia kalkkunaseerumia käytettiin positiivisena tai negatiivisena kontrollina ELISA:n optimoimiseksi. Detektorivasta-aineena käytettiin piparjuuriperoksidaasilla konjugoitua vuohen anti-kalkkunan IgG:tä (H+L). ELISA-testin suorituskyvyn arvioimiseksi ja ELISA-testin raja-arvon määrittämiseksi käytettiin 322 kentältä peräisin olevaa kalkkunaseerumia. Vakiintunutta ELISA-menetelmää tutkittiin myös seeruminäytteillä, jotka saatiin TCoV:llä kokeellisesti infektoiduista kalkkunoista. Nämä seeruminäytteet kerättiin eri aikaväleillä 1-63 päivää tartunnan jälkeen. Optimaaliset olosuhteet, joissa anti-TCoV-hyperimmuuniseerumi ja normaali kalkkunaseerumi erotettiin toisistaan, olivat rekombinantti TCoV N -proteiinipitoisuus 20 g/ml, seerumin laimennus 1:800 ja konjugaatin laimennus 1:10 000. Kentältä saaduista 322 seerumista 101 oli positiivisia TCoV:lle immunofluoresenssivasta-ainemäärityksessä (IFA). ELISA-testin herkkyys suhteessa IFA-testiin oli 86,0 % ja spesifisyys 96,8 % käyttäen logistisella regressiomenetelmällä määritettyä optimaalista raja-arvoa 0,2. Anti-rotavirus-, anti-reovirus-, anti-adenovirus- tai anti-enterovirusvasta-aineiden reaktiivisuutta ELISA-levyillä päällystetyn rekombinanttisen N-proteiinin kanssa ei havaittu. Nämä tulokset osoittivat, että vakiintunutta vasta-aineiden talteenottoon perustuvaa ELISA-menetelmää yhdessä päällystysproteiinina käytettävän rekombinanttisen TCoV:n N-proteiinin kanssa voidaan käyttää TCoV:n vasta-aineiden osoittamiseen kalkkunaparvissa.

**Tulos**

Yhdistetty nukleokapsidiproteiiniin perustuva entsyymiin sidottu immunosorbenttimääritys kalkkunan koronaviruksen vasta-aineiden osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.2139**

Taustaa: Tuberkuloosi (tuberkuloosi) on yksi maailman merkittävimmistä tartuntataudeista, ja se on edelleen suuri taakka kehitysmaiden terveydelle. Lääkkeille vastustuskykyisen tuberkuloosin kehittyminen hoidon aikana lisää hoidon monimutkaisuutta, ja pitkäaikaiset keuhkokomplikaatiot hoidon päättymisen jälkeen lisäävät epidemian aiheuttamaa terveysrasitusta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia kiinalaisen lääketieteen (CM) käyttöä hengitystieoireisiin potilailla, joilla on ollut tuberkuloosi Taiwanissa. Menetelmät: Analysoimme yhden miljoonan henkilön kohorttia, joka valittiin satunnaisesti Taiwanin kansallisesta sairausvakuutustutkimustietokannasta. Mukaanottokriteerit potilaille (n = 7905), joilla oli ollut tuberkuloosi (ICD-9-CM-koodit 010-018 ja A02), olivat seuraavat: (1) Tuberkuloosi diagnosoitu 1. tammikuuta 1997 ja 31. joulukuuta 2010 välisenä aikana (2) vähintään 18-vuotias (3) Kliiniset tiedot vähintään kahdelta kuukaudelta täydellisine demografisine tietoineen (4) Hoitotiedot ensimmäisen linjan tuberkuloosilääkemääräyksillä. CM:n käyttäjät, jotka käyttivät CM:ää muihin kuin hengitystieoireisiin (n = 3980), jätettiin pois. Lopuksi yhteensä 3925 tuberkuloosipotilasta luokiteltiin seuraavasti: CM-käyttäjät hengitystievaivojen vuoksi (n = 2051) ja muut kuin CM-käyttäjät (n = 1874). Tulokset: 3925:stä tutkittavasta 2051 (52,25 %) oli CM-käyttäjiä ja 1874 (44,753 %) ei-CM-käyttäjiä. Naispotilaat ja nuoremmat (18-39 v/o) ja kaupunkialueilla asuvat potilaat olivat suhteellisen usein CM-käyttäjiä (p < .0001). Suurin osa CM-käyttäjistä (1944, 94,78 %) sai kiinalaisia lääkkeitä. Yleisimmin määrätyt yrttikaavat ja yksittäiset yrtit olivat Xiao-Qing-Long-Tang ja Radix Platycodonis (Jie-Geng). Tuberkuloosipotilaiden kiinalaisten lääkkeiden peruskaava koostui Ma-Xing-Gan-Shi-Tangista, Bulbus Fritillariae Thunbergii (Bei-Mu), Radix Platycodonis (Jie-Geng) ja Semen Armeniacae (Xing-Ren). Päätelmät: CM:n käyttö on suosittua niiden potilaiden keskuudessa, joilla on ollut tuberkuloosia, johon liittyy pitkäaikaisia hengitystievaivoja Taiwanissa. Tarvitaan lisää farmakologisia tutkimuksia ja kliinisiä kokeita.

**Tulos**

Kiinalaisen lääketieteen käyttö hengitystievaivojen hoitoon potilailla, joilla on ollut tuberkuloosi Taiwanissa.

**Esimerkki 1.2140**

Ihmisen koronavirukset ovat tunnetusti yleinen hengitystieinfektioiden aiheuttaja ihmisillä. Ihmisen koronavirusinfektioita ei kuitenkaan diagnosoida rutiininomaisesti, mikä johtuu pääasiassa siitä, että näiden virusten eristäminen ja lisääminen kudosviljelmissä on vaikeaa ja aikaa vievää. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida rekombinanttien, bakteerien ilmentämien proteiinien käyttöä koronavirusinfektioiden serodiagnostiikassa. Tutkimuksessa tutkittiin kahta proteiinia: ihmisen koronaviruksen 229E nukleokapsidiproteiinia (N), joka ilmaistiin fuusioproteiinina vektorissa pUR, ja koronaviruksen 229E pintaglykoproteiinia (S), joka ilmaistiin fuusioproteiinina vektorissa PROS. Rekombinanttiproteiineja käytettiin antigeeneinä Western blot (WB) -määrityksissä 229E-spesifisten IgG-vasta-aineiden osoittamiseksi, ja tuloksia verrattiin serologiseen standardimenetelmään, epäsuoraan immunofluoresenssiin. Seeruminäytteet testattiin 51:ltä akuuttia hengitystiesairautta sairastavalta lapsipotilaalta ja 10:ltä aikuiselta, jotka olivat saaneet vapaaehtoisesti ihmisen koronavirustartunnan. Aikuisryhmän semm-näytteissä oli koronavirus-spesifisiä IgG-vasta-aineita molemmissa testausjärjestelmissä. Sitä vastoin vain 8/51 seerumista lapsiryhmästä oli positiivisia koronavirus-spesifisen IgG:n suhteen sekä WB:ssä että IF:ssä, ja 20/51 seerumista oli positiivisia WB:ssä, mutta ei IF:ssä. Ihmisen koronavirusinfektioiden kokonaisesiintyvyys lasten ikäryhmässä oli 55 prosenttia WB-analyysillä arvioituna ja 16 prosenttia IF-analyysillä arvioituna. Tämä tutkimus osoittaa, että ihmisen koronaviruksen 229E rekombinanttiproteiinit ovat sopivia reagensseja koronavirus 229E -infektioiden epidemiologiseen seulontaan. 0166-0934/95/$09,50 0 1995 Elsevier Science B.V., Helsinki. Kaikki oikeudet pidätetään SSDIO166-0934(95)00041-O.

**Tulos**

Ihmisen koronavirus 229E-spesifisten vasta-aineiden osoittaminen käyttämällä rekombinanttifuusioproteiineja.

**Esimerkki 1.2141**

Proteinchip-profilointi on tehokas ja innovatiivinen proteomitekniikka biomarkkereiden löytämiseksi ja diagnostisten/prognostisten määritysten kehittämiseksi. Ciphergenin proteinchip-järjestelmä, joka perustuu pintavahvistettuun laserdesorptio-/ionisaatio-aikamassaspektrometriaan (SELDI-TOF MS), tarjoaa yhden, yhtenäisen ja korkean läpimenon alustan moniin proteomitutkimussovelluksiin. Proteiinit ovat solun tärkeimpiä toiminnallisia komponentteja. Proteomiikan tutkimus auttaa ymmärtämään paremmin sairauden mekanismia. Sairauksien biomarkkereista tehdyt huomattavat havainnot ovat valaisseet erilaisten sairauksien, erityisesti syövän, varhaista diagnosointia, seurantaa ja ennustetta. Tässä asiakirjassa esitellään SELDI-TOF MS:n kehitys ja teknologia. Tutkimuksen edistymistä ja rohkaisevia tutkimustuloksia pahanlaatuisissa kasvaimissa, tartuntataudeissa, neurologisissa sairauksissa ja diabetes mellituksessa SELDI-TOF MS:n avulla tarkastellaan. Lopuksi arvioidaan hyviä ja huonoja puolia, ja myös tulevaisuuden näkymiä selvitetään.

**Tulos**

Tutkimuksen edistyminen SELDI-TOF MS:ssä ja sen kliiniset sovellukset

**Esimerkki 1.2142**

Taustaa: H7N9-viruksen jatkuva leviäminen siipikarjan keskuudessa Kiinassa sekä ihmisestä ihmiseen tapahtuvan tartunnan mahdollisuus ovat herättäneet lukuisia ponnisteluja tehokkaan rokotteen kehittämiseksi H7N9-virusta vastaan. Nanohiukkasten käyttö rokoteknologiassa perustuu siihen, että useimmat patogeenit ovat kooltaan nanokokoluokkaa, joten immuunijärjestelmä voi käsitellä ne tehokkaasti, mikä johtaa voimakkaaseen immuunivasteeseen. Tässä raportoimme helppokäyttöisestä lähestymistavasta, jolla voidaan kasvattaa antigeenin kokoa, jotta saavutetaan nopean ja tehokkaan vasteen lisäksi myös rekombinantti HA/H7N9-proteiinia vastaan proteiinin yksinkertaisella konjugoinnilla nanohiukkasten pinnalle. Tässä tutkimuksessa N. benthamianassa ohimenevästi ilmentyvä trimeerinen Haemagglutiniini (H7) puhdistettiin affiniteettikromatografialla, ja sen trimeerinen tila paljastettiin onnistuneesti ristisidosreaktiolla. Trimeerinen H7-liuos sekoitettiin sen jälkeen nanodiamondisuspensioon eri suhteissa. Trimeerisen H7:n onnistunut konjugointi nanodiamondihiukkasten pinnalle osoitettiin hiukkasten koon ja Zetapotentiaalin muutoksilla ennen ja jälkeen proteiinipinnoituksen, natriumdodekyylisulfaattipolyakryyliamidigeelielektroforeesilla (SDS-PAGE) ja Western-blot-analyysillä. Seuraavaksi proteiini-nanodiamondikonjugaattien biofunktio tutkittiin hemagglutinaatiomäärityksellä. Seos, joka sisältää 5 µg trimeeristä H7:ää ja 60 µg nanodiamondia, vastaa 1:12 (w/w) agglutinoituneita kanan punasoluja HA-tiitterin ollessa 1024, mikä on 512-kertainen vapaan trimeerisen H7:n HA-tiitteriin verrattuna. ELISA- ja Western blot -analyysit osoittivat, että trimeerisen H7-proteiinin ja nanodiamondin fyysinen seos (1:12, w/w) aiheutti tilastollisesti merkittävästi voimakkaamman H7-spesifisen IgG-vasteen, joka ilmeni suuremmilla H7N9-spesifisten IgG:n määrillä (yli 15,4-kertainen, P < 0,05 toisen immunisoinnin jälkeen). Nämä tulokset osoittivat nanodiamantille luontaisen mahdollisen vaikutuksen immuunijärjestelmän modulointiin, jota olisi arvioitava edelleen ja sovellettava laajasti nanorokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

Nanodiamantti tehostaa hiirten immuunivastetta rekombinantti HA/H7N9-proteiinia vastaan.

**Esimerkki 1.2143**

Yhden lauseen tiivistelmä: Seattlen metropolialueella rankan lumisateen aiheuttamat koulu- ja työelämän häiriöt pienensivät hengitystievirusepidemioiden kokonaismäärää jopa 9 prosenttia. TAUSTAA: Epätavallisen runsaat lumisateet läntisessä Washingtonin osavaltiossa helmikuussa 2019 johtivat laajoihin koulujen ja työpaikkojen sulkemisiin. Arvioimme tämän äärimmäisen sääilmiön aiheuttaman sosiaalisen etäisyyden vaikutuksen hengitystievirusten leviämiseen. MENETELMÄT: Seattlen pääkaupunkiseudun sairaaloissa akuutin hengitystiesairauden vuoksi arvioitujen potilaiden jäännösnäytteet seulottiin hengitystievirusten paneelin varalta. Kullekin virukselle sovitettiin leviämismallit, ja kontaktivirusten ja hoitoon hakeutumisen häiriöt selvitettiin paikallisia liikennemääriä ja sairaalahoitoa koskevien tietojen perusteella. TULOKSET: Kontaktihäiriöt vähensivät tehokkaiden kontaktien määrää interventiojakson aikana 16-95 prosenttia ja taudin kumulatiivista esiintyvyyttä koko loppukauden ajan 3-9 prosenttia. Esiintyvyys väheni eniten virusten 1 . CC-BY-ND 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**

Otsikko: (rajoitus 96 merkkiä): Säähän liittyvän sosiaalisen etäisyyden vaikutus hengitystievirusten leviämiseen kaupunkitasolla (rajoitus 96 merkkiä).

**Esimerkki 1.2144**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen lisääntyminen sallivissa BHK-21-soluissa estyy, jos solut poistetaan ytimistä tai säteilytetään ultraviolettivalolla ennen tartuntaa tai jos soluja käsitellään a-amanitinilla viruksen kasvusyklin aikana. Tämä koronavirus, kuten influenssavirus, voi replikoitua normaalisti cr-amanitin läsnä ollessa kiinalaisen hamsterin munasarjasoluissa, joilla on lääkkeelle resistentti RNA-polymeraasi II. Nämä havainnot osoittavat, että lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus tarvitsee ehjän solun ytimen ja yhden tai useamman isännän transkriptiotoiminnon tuottaviin infektioihin, Alustavat tiedot viittaavat siihen, että näihin solutoimintoihin liittyy jokin viruksen ohjaaman RNA-synteesin osa.

**Tulos**

Koronavirus Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus vaatii solun ydintä ja isännän transkriptiotekijöitä.

**Esimerkki 1.2145**

Trypsiinin kaltaisten seriiniproteaasien on jo pitkään todettu olevan kriittisiä tekijöitä niinkin erilaisissa biologisissa prosesseissa kuin ruoansulatus, veren hyytyminen, fibrinolyysi ja immuniteetti. Viime vuosina on tunnistettu näiden entsyymien alaryhmä, joka ankkuroituu suoraan plasmakalvoihin joko karboksiterminaalisen transmembraanidomeenin (tyyppi I), aminoterminaalisen transmembraanidomeenin, jossa on sytoplasminen jatke (tyyppi II tai TTSP), tai glykosyylifosfatidyyliinositoli (GPI) -sidoksen kautta. Viimeaikaiset biokemialliset, solu- ja in vivo -analyysit ovat osoittaneet, että kalvoankkuroituneet seriiniproteaasit ovat keskeisiä perisellulaarisia tekijöitä kehitykselle ja homeostaasin ylläpitämiselle elintärkeissä prosesseissa. Tässä luvussa tarkastellaan nykytietämystä näiden proteaasien biologisista ja fysiologisista tehtävistä, niiden molekyylisubstraateista ja niiden vaikutuksesta sairauksiin.

**Tulos**

Kalvoankkuroituneet seriiniproteaasit terveydessä ja sairaudessa

**Esimerkki 1.2146**

Influenssaviruksen vastaisten yhdisteiden löytämiseksi sovellettiin kohdevapaata lähestymistapaa, jossa influenssatartunnan saaneille Madin-Darby-koiran munuaissoluille annettiin 7500 erilaista pientä orgaanista kemikaalia yksitellen ja mitattiin viruksen aiheuttaman sytopaattisen vaikutuksen väheneminen. Yksi osumayhdisteistä oli (Z)-1- puolimaksimaaliset tehokkaat pitoisuudet 17,4-21,1 lM influenssa A/H1N1-, A/H3N2- ja B-viruksia vastaan ilman solutoksisuutta 900 lM:ssa. Rakenne-aktiivisuussuhteiden tutkimiseksi syntetisoitiin kaksi tusinaa osuma-analogia. Niistä 15g, 15j, 15q, 15s, 15t ja 15x olivat influenssaviruksen vastaisia, ja niiden aktiivisuus oli verrattavissa tai parempi kuin alkuperäisen hitin. Influenssaviruksen vastaiset yhdisteet tukahduttivat tehokkaasti paitsi tartunnan saaneiden solujen virusproteiinipitoisuutta myös viruksen jälkeläisten tuotantoa viljelmän supernatantissa annosriippuvaisesti. Vaikutustapatutkimuksen perusteella ne eivät vaikuttaneet viruksen pääsyyn tai RNA:n replikaatioon. Sen sijaan ne tukahduttivat viruksen neuraminidaasiaktiivisuutta. Tämä tutkimus on ensimmäinen, joka osoittaa, että dihydrofuropyridinonit voisivat toimia johtavina yhdisteinä vaihtoehtoisten influenssaviruksen estäjien löytämiseksi.

**Tulos**

4-okso- tai tiokso-4,5-dihydrofuro[3,4-c]pyridiini-3(1H)-onien synteesi ja influenssaviruksen vastainen aktiivisuus

**Esimerkki 1.2147**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. Yleiset käyttöaiheet - Sytologinen tutkimus eksudaatista, verikalvosta, kudosjäljestä, aspiraatiobiopsiasta tai hiusten märkäkiinnityksestä on aiheellinen, kun epäillään bakteeri- ja sienitauteja (ja toisinaan rickettsia- ja virustauteja).

**Tulos**

Mikrobiologia ja tartuntataudit

**Esimerkki 1.2148**

PPID-geenin koodaama CyP40-proteiini kuuluu peptidyyli-prolyyli-cis-trans-isomeraasiperheeseen (PPIase). PPIaasit katalysoivat oligopeptidien proliini-imidisten peptidisidosten cis-trans-isomerisaatiota ja kiihdyttävät proteiinien taittumista. CyP40-proteiinilla on osoitettu olevan PPIaasiaktiivisuutta, ja se voi muiden perheenjäsenten tavoin sitoutua immunosuppressiiviseen lääkkeeseen syklosporiini A:han (CsA). Tässä tutkimuksessa loimme keratinosyyttisolulinjoja, joissa CyP40 oli pysyvästi tyrmätty käyttämällä CyP40:n shRNA:ta sisältäviä viruspartikkeleita, jotka tyrmäsivät CyP40-transkriptien ilmentymistason 90-99 prosentilla. Niiden solulinjojen, joissa CyP40 oli vaiennettu, lisääntymisnopeus väheni kontrollisoluihin verrattuna. UVA-säteilytyksen jälkeen apoptoosin havaittiin olevan merkittävästi pienempi CyP40:n vaiennetuissa solulinjoissa kuin kontrollisoluissa. Lisäksi mitokondrioiden kalvopotentiaalin (MMP) havaittiin olevan vähemmän hajonnut ja mitokondrioiden permeabiliteettitransitiohuokosen (MPTP) vähemmän aktiivinen soluissa, joissa CyP40 oli tyrmätty, kuin kontrollisoluissa UVA-säteilyn jälkeen. Myös vähemmän mitokondriaalista superoksidia havaittiin soluissa, joissa CyP40 oli mykistetty, verrattuna kontrollisoluihin UVA-altistuksen jälkeen. Lisäksi CyP40:n vaimentaminen moduloi osittain mitokondrioiden huokosten muodostumiseen osallistuvien keskeisten geenien, kuten CyPD:n, ANT:n ja VDAC-perheen jäsenten, ilmentymistä. CyP40:n kyky säädellä UV-säteilyn aiheuttamaa apoptoosia merkitsee, että tämä proteiini on mahdollinen hoitokohde syöpäsoluissa. CyP40; stabiili CyP40 knock-down; mitokondrioiden kalvopotentiaali; mitokondrioiden huokosten avautuminen; UVA:n aiheuttama apoptoosi; reaktiiviset happilajit; keratinosyytit Syklofiliiniproteiinit (CyPs) ovat ubiikkiproteiineja, joilla on peptidyyli-prolyyli-sis-trans-isomeraasiaktiivisuus [1]. CyP:t ovat hyvin konservoituneita kaikentyyppisten lajien, kuten eläinten, kasvien, sienten ja bakteerien keskuudessa, ja niillä on yhteinen noin 109 aminohapon isomeraasidomeeni. Ihmisillä on kuusitoista CyP:tä, mukaan lukien syklofiliini 40, 40 kD:n sytosoliproteiini (CyP40).

**Tulos**

Syklofiliini 40 muuttaa UVA:n aiheuttamaa apoptoosia ja mitokondriaalisen ROS:n muodostumista keratinosyyteissä.

**Esimerkki 1.2149**

Viroporiinit ovat pieniä, α-kelikaalisia, hydrofobisia viruskoodattuja proteiineja, jotka on suunniteltu muodostamaan homo-oligomeerisia hydrofiilisiä huokosia isäntäkalvossa. Viroporiinit osallistuvat viruksen elinkaaren useisiin vaiheisiin, pääsystä nuppuuntumiseen. Kuten minkä tahansa muunkin kalvoproteiinin, viroporiinienkin on löydettävä keino hautautua hydrofobisten alueidensa lipidikaksoiskerrokseen. Kun viroporiinien hydrofobiset kierteet ovat kalvon sisällä, ne ovat vuorovaikutuksessa toistensa kanssa muodostaen korkeamman järjestyksen rakenteita, joita tarvitaan niiden huokostoiminnan asianmukaiseen suorittamiseen. Tämä kaksivaiheinen prosessi muistuttaa Engelmanin ja Poppotin ehdottamaa kaksivaiheista mallia kalvoproteiinien taittumisesta. Tässä katsauksessa käytämme membraaniproteiinien taittumismallia johtolankana analysoidessamme viroporiinien membraaniin asettumisen ja taittumisen taustalla olevia mekanismeja ja voimia. Aloitamme kuvaamalla viroporiinien transmembraanisegmenttiarkkitehtuuria, mukaan lukien niiden kalvot ylittävien domeenien lukumäärä ja sekvenssiominaisuudet. Seuraavaksi yhdistämme viroporiiniperheiden välillä havaitut erot niiden viruksen genomiorganisaatioon, ja lopuksi keskitymme viroporiinien käyttämiin reitteihin matkalla kalvoon ja transmembraanisiin helix-helix-vuorovaikutuksiin, joita tarvitaan asianmukaisen taittumisen ja kokoonpanon saavuttamiseksi.

**Tulos**

Viroporiinit, esimerkkejä kaksivaiheisesta kalvoproteiinin taittumismallista.

**Esimerkki 1.2150**

Tämä asiakirja on omistettu professori Joep Langelle, joka on alankomaalainen aids-tutkimuksen edelläkävijä ja tehokkaan antiretroviraalisen hoidon saatavuuden suuri puolestapuhuja. Joep kuoli tämän vuoden heinäkuun 17. päivänä Ukrainassa lento-onnettomuudessa matkalla Australian aids-konferenssiin. a b s t r a c t Kehomme on milloin tahansa monenlaisten taudinaiheuttajien hyökkäyksen kohteena, jotka pyrkivät pääsemään elimistöömme ja käyttämään sitä hyväkseen levittäytyäkseen ja lisääntyäkseen. Immuunijärjestelmämme laaja solu- ja molekyylikompleksisuus mahdollistaa sen, että voimme tehokkaasti eliminoida tunkeutuvat taudinaiheuttajat tai ainakin kehittää tilan, jossa mikro-organismin leviäminen on minimoitu. Evoluutiossa taudinaiheuttajiin kohdistuu kuitenkin valtava paine kiertää immuunipuolustusmekanismimme, mikä johtaa jatkuvasti uusien patogeenisten kantojen kehittymiseen, jotka haastavat ihmiskunnan terveyden. Tämän taudinaiheuttajan ja immuunijärjestelmän välisen taistelun ymmärtäminen on ollut hedelmällinen immunologisen tutkimuksen ala viime vuosisadalla, ja se jatkuu vielä vuosia. Tässä katsauksessa, joka on kirjoitettu Alankomaiden immunologiyhdistyksen 50-vuotisjuhlavuoden kunniaksi, luodaan yleiskatsaus niihin tärkeimpiin panoksiin, joita alankomaalaiset immunologit ja infektiobiologit ovat viime vuosikymmeninä antaneet virus-, bakteeri-, sieni- tai loisinfektioiden tulehdusreaktiosta. Keskitymme tutkimuksiin, joissa on käsitelty sekä isäntää että patogeeniä, koska ne ovat immunologisesta näkökulmasta kaikkein kiinnostavimpia. Vaikka tätä laajaa tutkimusalaa ei ole mahdollista kattaa kokonaan, tämä katsaus antaa mielenkiintoisen yleiskatsauksen infektioiden tulehdusreaktioita koskevasta hollantilaisesta tutkimuksesta.

**Tulos**

Tulehdusreaktiot infektioon: Alankomaiden osuus

**Esimerkki 1.2151**

Taustaa: Influenssa on zoonoositauti, joka tarttuu vuosittain miljooniin ihmisiin ja aiheuttaa satojatuhansia kuolemantapauksia ja puolestaan tuhoisia pandemioita. Influenssaa aiheuttavat influenssavirukset, mukaan lukien influenssa A -virus (IAV). IAV:n alatyyppejä on monia, mutta vain muutamat niistä näyttävät pystyvän sopeutumaan ihmisiin ja aiheuttamaan tauteja. Vuonna 2013 Kiinassa ilmaantui IAV:n H7N9-alatyyppi, joka ei aiheuta kliinisiä oireita kanan isännässä, mutta aiheuttaa vakavia infektioita, kun se tarttuu ihmisiin. Vuodesta 2013 lähtien H7N9-viruksen epidemia-aaltoja on ollut kuusi, ja niissä on ollut 1567 laboratoriossa vahvistettua tartuntaa ihmisillä ja 615 kuolemantapausta. IAV:n patogeenisuus on monimutkainen, mutta virulenssiin vaikuttava ratkaiseva piirre on hemagglutiniinin (HA) fuusioproteiinin aktivointi isännän proteaasien toimesta, mikä käynnistää kalvofuusion ja johtaa viruksen myöhempään leviämiseen. : 293T-, VERO- ja MDCK-soluja käytettiin Western blot -analyyseihin, immunofluoresenssimäärityksiin, pseudopartikkeli- ja elävien virusten infektioihin sekä H7N9 HA:n pilkkoutumisaktivoinnin arviointiin. Tulokset/johtopäätökset: Osoitamme, että ihmisen matriptaasi/ST 14 pystyy pilkkomaan H7N9 HA:ta. Soluviljelmässä ilmentyneen H7N9 HA:n pilkkominen johtaa fusogeeniseen HA:han ja synsytioiden muodostumiseen. Infektiotutkimuksissa, joissa käytettiin matriptaasi/ST 14-aktivoitua H7N9 HA:ta sisältäviä viruksen pseudohiukkasia, havaitsimme solujen korkean infektiivisyyden. Lopuksi ihmisen matriptaasi/ST 14 aktivoi myös elävän H7N9-viruksen, mikä johti korkeaan infektiivisyyteen. Tietomme osoittavat, että ihmisen matriptaasi/ST 14 on todennäköinen ehdokasproteaasi, joka edistää H7N9-infektioita ihmisissä.

**Tulos**

Ihmisen matriptaasi/ST 14 proteolyyttisesti pilkkoo H7N9-hemagglutiniinia ja helpottaa influenssa A/Shanghai/2/2013 -viruksen aktivoitumista soluviljelmässä.

**Esimerkki 1.2152**

Epidemiologia Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus Matemaattinen mallintaminen Etelä-Korea Tausta: Tartuntatautien tehokkaat vastatoimet edellyttävät leviämisnopeuden ja perusmonistumisluvun (R 0 ) tuntemusta. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän R 0:n katsotaan yleensä olevan >1, kun taas Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) R 0:n katsotaan olevan <1. Tämä ei kuitenkaan selitä Saudi-Arabian kuningaskunnassa (KSA) ja Etelä-Korean sairaaloissa esiintyneitä laajamittaisia MERS-epidemioita. Tavoite: Arvioida R 0 MERS:n sairaalainfektioiden taudinpurkauksissa. Menetelmät: R 0 arvioitiin käyttämällä ilmaantuvuuden hajoamista eksponentiaalisen säätömallin avulla. KSA:n ja Korean taudinpurkauksia verrattiin käyttämällä MERS-tapausten riviluetteloa, joka laadittiin julkisesti saatavilla olevien lähteiden avulla. R 0:n arvioimiseksi käytetyn sarjavälin oletettiin olevan kuudesta kahdeksaan päivää. Tutkimusparametrit [R 0 ja vastatoimet (d)] estimoitiin sovittamalla malli kumulatiivisiin epidemian esiintyvyyskäyriin Matlab-ohjelmalla. Tulokset: Arvioitu R 0 Koreassa oli 3,9 parhaiten sopivassa mallissa, ja sarjaväli oli kuusi päivää. Pyeongtaekissa sijaitsevassa sairaalassa esiintyneen ensimmäisen epidemiaklusterin R 0 oli 4,04, ja Samsungissa sijaitsevassa sairaalassa esiintyneen suurimman epidemiaklusterin R 0 oli 5,0. Jos oletetaan kuuden päivän sarjaväli, KSA:n Jeddassa ja Riadissa esiintyneiden taudinpurkausten R 0 -arvot olivat 3,9 ja 1,9. Päätelmät: KSA:n ja Etelä-Korean sairaalahoitoon liittyvien MERS-epidemioiden R 0:n arvioitiin olevan välillä 2e5, mikä on huomattavasti korkeampi kuin aiempi arvio <1. Tämän vuoksi tarvitaan kattavampia vastatoimia näiden infektioiden torjumiseksi.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen korkea lisääntymisluku sairaalahoitoon liittyvissä taudinpurkauksissa: matemaattinen mallinnus Saudi-Arabiassa ja Etelä-Koreassa.

**Esimerkki 1.2153**

infektiossa, joka on multippeliskleroosin (MS) eläinmalli, aksonivaurio edeltää tulehduksellisia demyelinoivia vaurioita, ja infektion varhaisvaiheessa esiintyvien aksonivaurioiden jakauma vastaa alueita, joilla myöhemmin kroonisessa vaiheessa tapahtuu demyelinaatiota. Oletimme, että aksonivaurio rekrytoi tulehdussoluja Wallerin degeneraatiokohtiin, mikä johtaa demyelinaatioon. Kolme viikkoa TMEV-infektion jälkeen aksonidegeneraatio indusoitiin hiirten posteriorisessa funiculuksessa ruiskuttamalla myrkyllistä lektiiniä Ricinus communis agglutiniinia (RCA) I iskiashermoon. Neuropatologiaa tutkittiin 1 viikko lektiini-injektion jälkeen. Kontrollihiirillä, jotka olivat saaneet TMEV-tartunnan mutta eivät RCA I:tä, oli tulehduksellisia demyelinoivia vaurioita etu- ja sivuhermosolmukkeissa. Muille kontrollihiirille, jotka saivat pelkkää RCA I:tä, ei kehittynyt tulehduksellisia vaurioita. Sitä vastoin RCA I -injektio TMEV-infektoituneille hiirille aiheutti vaurioita etu- ja lateraalisten funiculien lisäksi myös posteriorisessa funiculuksessa. Ryhmien välillä ei havaittu eroja lymfoproliferatiivisissa vasteissa tai vasta-ainetittereissä TMEV:tä vastaan. Tämä viittaa siihen, että aksonidegeneraatio edistää tulehdussolujen rekrytoitumista keskushermostoon muuttamalla paikallista mikroympäristöä. Tässä skenaariossa vauriot kehittyvät aksonista (sisäpuolelta) myeliiniin (ulkopuolelle) (Inside-Out-malli). Multippeliskleroosi (MS-tauti) on keskushermoston (CNS) tulehduksellinen demyelinoiva sairaus. 1 Vaikka sen etiologiaa ei tunneta, epidemiologiset tiedot ja kliiniset raportit tukevat MS-taudin yhteyttä ympäristötekijöihin, erityisesti virusinfektioon. Viime vuosina patologiset ja neurokuvantamistutkimukset ovat jälleen korostaneet aksonivaurion merkitystä MS-taudissa. 2 Immunovärjäystutkimukset ovat antaneet suoraa näyttöä aksonivauriosta käyttämällä vasta-aineita kahta vaurioituneiden aksonien merkkiainetta vastaan: fosforyloimatonta neurofilamenttiproteiinia (NFP) 3 ja amyloidin esiasteproteiinia. 4 Useat ryhmät ovat osoittaneet, että aksonivaurioita esiintyy MS-taudin varhaisessa vaiheessa ja että vaurioituneita aksoneita on löydetty aktiivisten demyelinoivien leesioiden lisäksi myös periplaquen valkeassa aineessa, jossa ei ole demyelinaatiota, 5 remyelinoivissa leesioissa ja normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa. 6,7 Magneettiresonanssispektroskopia-analyysit ovat osoittaneet myös harmaan aineen vaurioita 8 ja aksonivaurioita MS-potilaiden normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa. 7, 9, 10 Aksonivaurioita normaalilta näyttävässä valkeassa aineessa on havaittu myös MS-taudin eläinmallissa, koronaviruksen aiheuttamassa demyelinaatiossa. 11 Vaikka aksonivaurion uskotaan MS-taudissa tapahtuvan vasta myeliinitupen tai myeliiniä muodostavien solujen, oligodendrosyyttien, tuhoutumisen jälkeen, nämä löydökset viittaavat siihen, että aksonivaurio voi olla riippumaton demyelinoivasta toiminnasta. 12 Wallerian rappeutuminen on aksonien anterogradista rappeutumista, joka johtuu aksonin proksimaalisen osan vaurioitumisesta tai neuronin solurungon kuolemasta. 13 Useimmissa tapauksissa Wallerin degeneraation osoittaminen ihmisillä on rajoittunut kompakteihin hermoratoihin, kuten kortikospinaalirataan ja näköhermon säteilyyn. MS-taudissa Wallerin degeneraation uskottiin olevan harvinaista; tämä johtui luultavasti havaitsemisen vaikeudesta, koska MS-taudin vauriot eivät yleensä rajoitu yhteen rataan tai rataan. Viime aikoina magneettikuvantamisessa, magneettiresonanssispektroskopiassa 14-17 ja ruumiinavaustutkimuksissa 18 sekä ruumiinavaustutkimuksissa 19 on kuitenkin todettu, että joillakin MS-potilailla esiintyy Wallerin rappeutumista.

**Tulos**

Immunopatologia ja tartuntataudit Tulehduksellisten demyelinoivien vaurioiden kohdistaminen Wallerin rappeutumispaikkoihin

**Esimerkki 1.2154**

Vaikka RNA:n sekundäärirakenteen ennustamisessa on käytetty menestyksekkäitä laskennallisia menetelmiä, RNA:n tertiäärirakenteen taittumisen ennustaminen on edelleen ongelma. Matalan resoluution rakennemallit ovat lupaavia, koska niiden avulla voidaan laskea tiukasti tilastomekaanisesti konformaatioentropiat, vapaat energiat ja tertiääristen taittumien karkearakeiset rakenteet. Molekyylidynamiikan avulla karkearakeisten rakenteiden tarkentaminen johtaa koko atomin 3D-rakenteisiin. Tilastomekaniikan periaatteisiin perustuvalla mallintamisella on myös se ainutlaatuinen etu, että sillä voidaan ennustaa koko vapaan energian maisema, mukaan lukien paikalliset minimit ja globaali vapaan energian minimi. Energiamaisemat yhdessä 3D-rakenteiden kanssa muodostavat perustan RNA:n toimintojen kvantitatiivisille ennusteille. Tässä luvussa esitellään yleiskatsaus RNA:n taittumisen tilastomekaanisista malleista ja keskitytään sitten äskettäin kehitettyyn RNA:n tilastomekaaniseen malliin - Vfold-malliin. Pääpaino on mallien perustana olevassa fysiikassa, laskennallisissa strategioissa ja yhteyksissä RNA:n biologiaan. osoittanut menestystä RNA:n 3D-rakenteiden ennustamisessa. RNA:n toiminta ei kuitenkaan määräydy ainoastaan RNA:n pienimmän vapaan energian tilan perusteella, vaan myös sen taittovakauden ja mahdollisesti suurten konformaatiomuutosten perusteella, joita se voi tehdä. RNA:n toiminnan ymmärtäminen edellyttää malleja, jotka ennustavat koko vapaan energian maiseman. Viimeaikainen kehitys RNA:n taittumisen tilastomekaanisessa mallintamisessa on johtanut menestykseen RNA:n rakenteiden, taittumisstabiliteetin ja taittumiskinetiikan ennustamisessa yhä monimutkaisemmille rakenteille. Mallit tarjoavat kvantitatiivisia ennusteita ja uusia näkemyksiä erilaisille kokeille ja RNA:n toiminnoille, kuten ohjelmoidulle ribosomaaliselle kehysten siirtymiselle (Cao ja Chen 2009), mRNA:n pilkkomiselle (Cao ja Chen 2006a) ja mikroRNA-geenien säätelylle (Kertesz ym. 2007; Long ym. 2007) . Tämän lähestymistavan menestyksestä huolimatta useita keskeisiä kysymyksiä on edelleen ratkaisematta. Näitä kysymyksiä ovat RNA:n tertiääristen poimujen entropian laskeminen ja ei-kanonisten tertiääristen vuorovaikutusten energia/entropiaparametrien poimiminen termodynaamisista tiedoista ja tunnetuista rakenteista. Tässä luvussa keskitytään ensisijaisesti tilastolliseen mekaniikkaan perustuvien menetelmien soveltamiseen RNA:n 3D-rakenteiden ja taittumisen energiamaisemien ennustamiseen ja RNA:n toimintojen kvantitatiiviseen ymmärtämiseen. RNA:n rakenne, joka määritellään Watson-Crick-emäsparien ja 3D-rakenteen sisältämien tertiäärikontaktien avulla, voidaan kätevästi esittää polymeerigraafina (kuva 1) . Tällainen graafi (= 2D-rakenne) vastaa yleensä monia 3D-konformaatioita, koska yksisäikeiset alueet ovat joustavia. Chastainin ja Tinocon (Chastain ja Tinoco 1991) mukaan tertiääri- ja sekundäärirakenteet (2D-rakenteet) voidaan luokitella polymeerigraafeiksi, joissa on ristisidoksia ja joissa ei ole ristisidoksia. Kemialliset ja entsymaattiset reagenssit (Ehresmann ym. 1987 ) ovat erittäin tehokkaita nukleiinihappojen rakenteellisia koettimia, koska nukleotidin reaktiivisuus voi olla herkkä sen paikalliselle konformaatiolle ja vuorovaikutuksille, mukaan lukien emäspareille ja pinoutumiselle, jotka heijastuvat sen liuottimen saavutettavuuteen. Kemiallisiin ja entsymaattisiin reagensseihin perustuvat rakenneprobeerauskokeet, kuten Selective 2′-Hydroxyl Acylation analyzed by Primer Extension (SHAPE) -analyysi (Watts ym. 2009 ) ja synkrotronin tuottama hydroksyyliradikaalin jalanjälki (Petri ja Brenowitz 1997) , antavat suoraa tietoa emäspareista ja paikallisista rakenteista. Kokeelliset tiedot ovat hyödyllisiä rakenteellisia rajoitteita täydellisten 3D-rakenteiden laskennallisessa mallintamisessa. Samanaikaisesti kokeellisen kehityksen kanssa RNA:n taittumisen de novo -laskentamallinnus osoittaa jatkuvaa parannusta RNA:n rakenteiden, myös pitkien RNA-sekvenssien rakenteiden, ennusteiden tarkkuudessa. Taulukossa 1 on luettelo laskennallisista malleista, joilla RNA:n rakenteita ennustetaan yksittäisistä sekvensseistä. Rakenne-ennusteita varten sekvensseistä CAO ja CHEN Pseudoknotin vapaa energia on yhtä suuri kuin kierteisten varsien ja silmukoiden vapaiden energioiden summa: ΔG pk = ΔG S 1 + ΔG S 2 + ΔG CS - TΔS silmukat , missä ΔG S 1 ja ΔG S 2 ovat varsien S 1 ja S 2 vapaat energiat ja ΔG CS on varsien S 1 ja S 2 välinen koaksiaalinen pinoutumisenergia. Vaikka kierteiden vapaat energiat voidaan arvioida lähimmän naapurin mallin avulla emäspinojen empiiristen termodynaamisten parametrien perusteella, silmukoiden entropian ΔS loops määrittäminen edellyttää fysikaalista mallia. CAO ja CHEN

**Tulos**

RNA:n taittumisen tilastomekaaninen mallintaminen: vapaasta energiamaisemasta tertiäärirakenteen ennustamiseen

**Esimerkki 1.2155**

Hiiren hepatiittivirus (MHV) on yksisäikeinen positiivisen aistimuksen omaava RNA-virus, jolla on kyky aiheuttaa akuutteja ja kroonisia sairauksia hiirissä. MHV:n piikkiproteiini (S) on tärkeä virulenssia määrittävä tekijä, joka sen lisäksi, että se sitoutuu solureseptoreihin välittäen soluun pääsyä ja helpottaen viruksen leviämistä viereisiin soluihin solu-solufuusion avulla, se on myös Fc␥RII-reseptorin molekyylimimikki. MHV:n S-proteiini jäljittelee molekyylisesti Fc␥RII-reseptoria, ja sitä esiintyy myös muissa linjan 2a betakoronaviruksissa, lukuun ottamatta ihmisen koronavirusta HCoV-OC43. Tässä työssä teimme mutaatioanalyysin, jolla pyrimme tunnistamaan Fc␥RII:n molekyylimimikriinin kannalta ratkaisevat spike-glykoproteiinin erityiset aminohapposekvenssit. Vaikka emme onnistuneet eristämään mutanttiviruksia, jotka olivat nimenomaan puutteellisia tässä ominaisuudessa, tunnistimme useita mutaatioita, joilla oli mielenkiintoisia fenotyyppejä. Kysteiinin mutaatio positiossa 547 alaniiniksi ja alaniinikorvaukset jäännöksissä 581-586 olivat tappavia. Proliinin 939 korvaaminen vastaavalla HCoV-OC43:n jäännöksellä, leusiinilla, vähensi MHV:n kykyä indusoida solu-solufuusio, mikä antoi kokeellista tukea aiemmalle ehdotukselle, jonka mukaan jäännökset 929-944 muodostavat MHV:n S-proteiinin fuusiopeptidin.

**Tulos**

Uusien toiminnallisten alueiden tunnistaminen MHV-A59:n piikkiglykoproteiinista bioinformatiikkaan perustuvan lähestymistavan avulla.

**Esimerkki 1.2156**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) ja Haemophilus (H.) parasuis -bakteerin jakautumista ja paikallistamista kokeellisesti tartunnan saaneissa sioissa tutkittiin immunohistokemiallisin, virus- ja bakteeri-eristysmenetelmin. Kolmekymmentä PRRSV:lle ja H. parasuisille seronegatiivista sikaa jaettiin neljään ryhmään. Ryhmässä A oleville sioille (10 eläintä) annettiin sekä virus että bakteeri, ryhmässä B oleville sioille (10 eläintä) annettiin bakteeri, ryhmässä C oleville sioille (5 eläintä) annettiin virus ja ryhmässä D oleville sioille (5 eläintä) tehtiin negatiivinen kontrolli. Kaikki A- ja C-ryhmän siat saivat PRRSV-tartunnan käytettyjen virologisten menetelmien (immunohistokemia, viruksen eristäminen ja virusserologia) mukaan. Keuhkot, sydän ja nielurisat olivat yleisimmin immunomerkittyjä kudoksia, ja monosyytti-/makrofagilinjan solut olivat PRRSV:n kohde kaikissa kudoksissa. Immunohistokemian ja bakteerien eristystulosten perusteella kaikki ryhmien A ja B siat saivat myös H. parasuis -tartunnan. Seerospinnat, keuhkot ja nielurisat olivat yleisimmin immunomerkittyjä kudoksia, ja bakteereja löytyi monosyytti-/makrofagilinjan soluista sekä neutrofiilien sytoplasmasta. Ryhmien A ja B sikojen kudoksissa ei havaittu eroja bakteerien jakautumisessa tai paikantumisessa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että aiemmalla PRRSV-infektiolla ei ole vaikutusta H. parasuis -infektion esiintymiseen. # 1999 Elsevier Science B.V. (Elsevier Science B.V.). Kaikki oikeudet pidätetään. 0378-1135/99/$ ± ks. etusivu # 1999 Elsevier Science B.V. Kaikki oikeudet pidätetään. PII S 0 3 7 8 -1 1 3 5 ( 9 8 ) 0 0 2 6 0 -0

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen ja Haemophilus parasuis -antigeenin jakautuminen kaksoistartunnan saaneissa sioissa.

**Esimerkki 1.2157**

Immunosenessenssi vaikuttaa moniin immuunijärjestelmän osatekijöihin. Tärkeintä on, että iäkkäillä henkilöillä on havaittavissa syvällisiä muutoksia T-solujen toiminnassa. Ikääntymisen vaikutusta tiettyihin T-solujen osajoukkoihin on ollut vaikea tutkia, mutta viimeaikaiset edistysaskeleet hiirimallijärjestelmissä ja uudet näkemykset T-solujen toiminnasta ovat mahdollistaneet sen tarkemman tutkimisen, miten T-soluvasteet muuttuvat ikääntymisen myötä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että sekä Th17-solujen muodostumisen että säätelytason T-solujen toiminnan ikään liittyvä tehostuminen voi vaikuttaa merkittäviin muutoksiin immuunijärjestelmän toiminnassa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisistä näkemyksistä siitä, miten ikääntyminen vaikuttaa T-solujen toimintaan vaikuttaviin tekijöihin ja miten tämä voi vaikuttaa immuunivasteeseen infektioita, rokotuksia ja kasvaimia vastaan.

**Tulos**

Ikääntymisen vaikutukset T-solujen toimintaan

**Esimerkki 1.2158**

B . A. Summers ja M . J . G . Appel . Koiran penikkatautiviruksen kasvu viljellyissä astrosyyteissä : suhde in vivo pysyvyyteen ja tautiin . Microbial Pathogenesis 1990 ; 8 : 71-82 . Koiran penikkatautivirus (CDV) aiheuttaa koirille enkefalomyeliittiä, joka vaihtelee viruskannan mukaan . CDV Cornell A75-17 -kanta aiheuttaa viivästyneen, subakuutista krooniseen vaihtelevan, demyelinoivan keskushermostosairauden . Sitä vastoin Snyder Hill -kantaan (CDV-SH) liittyvä neurologinen sairaus puhkeaa akuutisti, ei yleensä demyelinoidu ja aiheuttaa vaurioita pääasiassa harmaassa aineessa . Näissä tutkimuksissa kuvaamme näiden kahden virulentin ja yhden avirulentin CDV-kannan, Rockborn (CDV-RO), vaikutuksia astrosyytteihin dissosioituneissa koiran aivosoluviljelmissä . Useissa toistokokeissa CDV-RO tartutti astrosyytit nopeimmin [100 % astrosyyteistä oli saanut tartunnan 14 päivää injektion jälkeen (p .i .)] . Tämä kanta aiheutti vakavia sytopatiaa aiheuttavia vaikutuksia (CPE) ja sytolyysiä . CDV-SH aiheutti vastaavasti nopean astrosyyttien infektion . Sitä vastoin . CDV A75-17 infektoi alle 25 prosenttia astrosyyttipopulaatiosta ensimmäisten 28 päivän aikana p .i . (±7 päivää) ; 28 päivän p.i. jälkeen astrosyytti-infektio lisääntyi nopeasti . Molemmat virulentit virukset aiheuttivat astrosyyttisynnyttimien muodostumista, mutta ne eivät aiheuttaneet astrosyyttipopulaation sytolyysiä, kuten heikennetyllä viruksella havaittiin. Ylivuotonesteeseen vapautuneen infektiivisen viruksen titterit heijastivat astrosyytti-infektion astetta . CDV A75-17 -infektion myöhäisessä vaiheessa viljelmistä vapautunut virus osoitti lisääntynyttä kykyä infektoida vasta syntyneitä astrosyyttejä ; sitä vastoin aivosoluista passivoitu CDV-SH ei osoittanut lisääntynyttä kasvua näissä soluissa . Nämä tulokset osoittavat, että 1) kolmen eri CDV-kannan kasvunopeus, CPE ja sopeutumiskyky astrosyyteissä in vitro eroavat toisistaan, ja 2) virulenttien kantojen in vivo tuottaman taudin jotkin näkökohdat (kuten pysyvyys valkeassa aineessa) voivat liittyä in vitro havaittuun astrosyytti-infektion kulkuun .

**Tulos**

Koiran penikkatautiviruksen kasvu viljellyissä astrosyyteissä: suhde in vivo -pitoisuuteen ja tautiin.

**Esimerkki 1.2159**

Waddlia chondrophila on Chlamydiales-luokkaan kuuluva pakollinen solunsisäinen bakteeri, jota pidetään naudan abortin aiheuttajana ja todennäköisenä keskenmenon aiheuttajana ihmisillä. Sen merkitys hengitystiesairauksissa kyseenalaistettiin sen jälkeen, kun sen DNA:ta havaittiin keuhkokuumeesta tai keuhkoputkentulehduksesta kärsiviltä potilailta otetuista kliinisistä näytteistä. Waddlian roolin määrittelemiseksi paremmin sekä keskenmenossa että keuhkokuumeessa tarvitaan väline, jonka avulla voidaan tehdä laajamittaisia serologisia tutkimuksia Waddlia-seropositiivisuudesta. Tämän vuoksi W. chondrophilan rikastettuja ulkokalvoproteiineja käytettiin antigeeneinä spesifisen ELISA-testin kehittämiseksi. Perusteellisen analyyttisen optimoinnin jälkeen ELISA validoitiin vertaamalla sitä mikroimmunofluoresenssiin, ja sen herkkyys oli yli 85 prosenttia ja spesifisyys 100 prosenttia. Tämän jälkeen ELISA-testiä sovellettiin ihmisseerumiin W. chondrophilan roolin määrittämiseksi keuhkokuumeessa. Kaiken kaikkiaan 3,6 prosentilla lapsista havaittiin vasta-ainereaktiivisuutta W. chondrophilaa vastaan, mutta keuhkokuumeen saaneiden ja sitä sairastamattomien lasten välillä ei havaittu merkittävää eroa. Proteomianalyysit suoritettiin sitten massaspektrometrisesti, ja niissä korostuivat ulkokalvoproteiiniperheen jäsenet hallitsevina proteiineina. Tärkeimmät Waddlian oletetut immunogeeniset proteiinit tunnistettiin immunoblotilla käyttäen positiivisia ja negatiivisia ihmisseerumeita. Uusi ELISA-menetelmä on tehokas väline, jolla on suuri läpimeno. Vaikka yhteyttä keuhkokuumeen ja Waddlia-seropositiivisuuden välillä ei havaittu, tätä ELISA-menetelmää voitaisiin käyttää W. chondrophilan roolin määrittämiseen keskenmenossa ja muissa sairauksissa.

**Tulos**

Waddlia chondrophilan riisuminen sen ulkokalvoproteiinien rikastamiseksi uuden lajikohtaisen ELISA-testin kehittämiseksi.

**Esimerkki 1.2160**

Uudet ja uudelleen ilmenevät taudinaiheuttajat ja bioterrorismin uhat edellyttävät maailmanlaajuiselta tutkimusyhteisöltä organisoitua ja johdonmukaista toimintaa, jotta käytettävissä olevat resurssit ja osaaminen voidaan maksimoida ja jotta ensisijaisena tavoitteena on taudinaiheuttajan ymmärtäminen ja interventioiden mahdollistaminen. Vuonna 2001 Structural Proteomics In Europe -hankkeessa esiteltiin prototyyppinä pan-virusgenominen rakenteellinen genomitutkimus, ja SARS-epidemia vuonna 2003 vauhditti ajatusta kaikkien virusproteomin proteiinien rakenteellisesta karakterisoinnista ja vuorovaikutuksesta isäntäkumppaneidensa kanssa. Tämän lähestymistavan mukaisesti vuonna 2004 käynnistettiin SARS-CoV:hen liittyvien proteiinien funktionaalisen ja rakenteellisen proteomiikan keskus osana Yhdysvaltain NIH:n NIAID:n proteomiikan resurssikeskuksia. SARS-CoV:n parissa työskentelevät kansainväliset tutkijaryhmät ovat Aasiassa, Euroopassa ja Amerikassa toteuttamiensa maailmanlaajuisten ponnistelujen ansiosta määritelleet kokeellista rakennetietoa 45 prosentista SARS-CoV:n proteiineista ja 53 prosentista kaikista sen liukoisista proteiineista. Nämä tiedot ovat täysin tiedeyhteisön saatavilla, ja ne tarjoavat ennennäkemättömän paljon tietoa tästä RNA-virusten luokasta. Kansainvälisen tiedeyhteisön ponnistelut ja tulokset SARS-epidemiassa toimivat esimerkkinä ja suunnitelmana nopeasta reagoinnista nykyaikaisilla tutkimusmenetelmillä.

**Tulos**

Virusten rakenneproteomiikan kansainväliset tutkimusverkostot: SARSin opetukset uudelleen

**Esimerkki 1.2161**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa, miten piilevät epidemiat voivat kehittyä pandemiaksi hetkessä, koska ihmisväestö on viime aikoina ollut maailmanlaajuisesti liikkuva, kuten Länsi-Afrikassa meneillään olevassa Ebola-epidemiassa on nähty. Tässä tutkimuksessa käytetään valikoituja tapauksia nykyisistä epidemioista, jotta voidaan tunnistaa esiin nousevia malleja. Nämä tapaukset osoittavat, että tartuntatauteja on analysoitava kattavasti, ja ne toimivat alkuvaiheena kehitettäessä asianmukaisia strategioita epidemioiden hallinnan parantamiseksi. Tämä tutkimus voi auttaa ymmärtämään paremmin tartuntatautien monimutkaisuutta ja auttaa kehittämään erityisiä ennaltaehkäiseviä prosesseja yksilötasolta kansainväliselle tasolle, kun kehitetään strategioita epidemian puhkeamisen vaikutusten vähentämiseksi.

**Tulos**

Toistuvien epidemioiden ja pandemioiden mahdollisuus erittäin liikkuvassa globaalissa yhteiskunnassa.

**Esimerkki 1.2162**

Kissaeläimillä kissojen leukemiavirusinfektio (FeLV) johtaa erilaisiin tuloksiin, jotka vaihtelevat keskeytyvästä (virus häviää helposti eikä sitä ole koskaan havaittavissa) etenevään infektioon (jatkuva viremia ja viruksen irtoaminen). Hiljattain esitettiin uusi lopputulos alhaisille FeLV-infektioannoksille. Naiivit kissat, jotka altistuivat jatkuvasti tartunnan saaneiden kissojen ulosteille, serokonvertoituivat, mikä osoitti tartuntaa, mutta proviruksen ja p27-antigeenin pitoisuus veressä pysyi negatiivisena. FeLV-provirusta löytyi joistakin kudoksista, mutta ei luuytimestä, jonka infektiota pidetään yleensä välttämättömänä vaiheena taudin etenemiselle. Jotta voitaisiin tutkia pienten FeLV-annosten vaikutusta nuoriin kissoihin ja testata hypoteesia, jonka mukaan pieni annosaltistus voi johtaa tuntemattomaan infektion patogeneesiin ilman luuytimen osallistumista, 21 kissaa infektoitiin oronasaalisesti vaihtelevilla virusannoksilla. Veren p27-, proviiri- ja viruskuormitusta seurattiin viikolle 20 tartunnan jälkeen. Myös kudosten proviirikuormitus määritettiin. Immuunivastetta seurattiin mittaamalla FeLV-kokovirus- ja p45-vasta-aineita sekä FOCMA-testillä (feline oncornavirus-associated cell membrane antigen). Yhdellä kissalla todettiin taantuva infektio (ohimenevä antigenemia, jatkuva provirus-positiivisuus ja serokonversio), ja provirusta löytyi vain joistakin elimistä uhrattaessa. Jäljelle jääneistä 20 kissasta 7:llä FOCMA-testin positiivisuus oli ainoa merkki tartunnasta, kun taas kaikki muut testit olivat negatiivisia. Kaiken kaikkiaan tulokset osoittavat, että FeLV:lle altistuminen pienellä annoksella voi johtaa serokonversioon oletetun keskeytyneen infektion aikana. Tämän vuoksi yleisesti käytetyt osoitusmenetelmät eivät havaitse kaikkia FeLV-tartunnan saaneita eläimiä, mikä saattaa johtaa infektion esiintyvyyden aliarviointiin. FeLV / patogeneesi / infektion tulos / keskeytynyt infektio / FOCMA-testi

**Tulos**

Kissojen altistaminen pienille FeLV-annoksille: serokonversio ainoana infektioparametrina.

**Esimerkki 1.2163**

Luonnonvaraisten eläinten liiallinen metsästys ruoan ja kaupallisen hyödyn saamiseksi on suuri uhka trooppisten metsien biologiselle monimuotoisuudelle ja aiheuttaa terveysriskejä ihmisille, jotka joutuvat kosketuksiin villieläinten kanssa. Käytämme Malesiassa hiljattain tehtyä kyselytutkimusta luonnonvaraisten eläinten lihamarkkinoilla tarjotuista luonnonvaraisista eläimistä ja tarkastelemme kirjallisuutta selvittääksemme tarjottujen lajien metsästyksestä, teurastuksesta ja kulutuksesta mahdollisesti aiheutuvia zoonoosi-infektioriskejä. Määritämme myös, mitkä taksonit mahdollisesti isännöivät suurinta määrää taudinaiheuttajia, ja keskustelemme kaupan pidettyjen luonnonvaraisten eläinten aiheuttamista merkittävistä tautiriskeistä ottaen huomioon, miten kulttuuriset käytännöt vaikuttavat zoonoosien leviämiseen. Tunnistamme 51 zoonoosin aiheuttajaa (16 virusta, 19 bakteeria ja 16 loista), joita luonnonvaraiset eläimet mahdollisesti isännöivät, ja kuvaamme ihmisten terveyteen kohdistuvia riskejä. Suidae- ja Cervidae-heimot isännöivät mahdollisesti eniten taudinaiheuttajia. Päätelmämme on, että tietämyksessämme zoonoottisista taudinaiheuttajista on huomattavia puutteita, ja suosittelemme mikrobiologisen elintarviketurvallisuuden riskinarvioinnin suorittamista luonnonvaraisen lihan kulutuksen aiheuttamien vaarojen arvioimiseksi. Kaiken kaikkiaan Kaakkois-Aasiassa luonnonvaraisen lihan metsästykseen, teurastukseen tai kulutukseen osallistuville ihmisille saattaa aiheutua huomattavia zoonoosiriskejä, jotka olisi otettava huomioon kansanterveysstrategioissa.

**Tulos**

Katsaus Malesian luonnonvaraisen lihan kauppaan liittyviin zoonoosi-infektioriskeihin.

**Esimerkki 1.2164**

Baculovirus-ekspressiovektorijärjestelmä (BEVS) on monipuolinen ja tehokas alusta proteiinien ilmentämiseen hyönteissoluissa. Koska BEVS-järjestelmällä voidaan tehdä samanlaisia translaation jälkeisiä modifikaatioita kuin nisäkässoluissa, se tarjoaa useita etuja, kuten korkean ekspressiotason sekä luontaisen turvallisuuden valmistuksen ja lopputuotteen aikana. Monet BEVS-tuotteet sisältävät proteiineja ja proteiinikomplekseja, jotka vaativat ilmentymistä useammasta kuin yhdestä geenistä. Tässä katsauksessa tarkastellaan tähän tarkoitukseen käytettyjä ekspressiostrategioita ja keskitytään erottamaan toisistaan ne strategiat, joissa käytetään yhtä polykistronista bakulovirusta (yhteisekspressio), ja ne strategiat, joissa käytetään useita monokistronisia bakuloviruksia (yhteisinfektio). Käsitellään kolmea pääaluetta, joilla tutkijat ovat voineet hyödyntää yhteisekspressiota/yhteisinfektiota, mukaan lukien yhdisteiden rakenne-toimintatutkimukset, hyönteissolujen toiminnallisuuden lisääminen ja VLP-tuotanto. Katsauksen ytimessä käsitellään yhteisinfektion ja yhteisekspression kannalta kiinnostavia parametreja, joista ensimmäisessä korostetaan infektioaikaa (TOI) ja infektiokertoja (MOI) ja jälkimmäisessä promoottorin valintaa. Lisäksi esitetään yleiskatsaus mallinnuslähestymistapoihin ja ehdotetaan suuntaa tulevalle tutkimukselle. Katsauksen lopuksi tarkastellaan aukkoja, joita yhteisekspressiota/koinfektiota koskevassa tietämyksessä ja käytännöissä vielä on.

**Tulos**

Koekspressio vs. koinfektio bakulovirus-ekspressiovektoreiden avulla hyönteissoluviljelmissä: Hyödyt ja haitat

**Esimerkki 1.2165**

Eteeriset öljyt ovat aromaattisista kasveista eristettyjä monimutkaisia seoksia, joilla voi olla antioksidanttisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia, jotka kiinnostavat elintarvike- ja kosmetiikkateollisuutta sekä ihmisten terveyttä. Tässä työssä tarkasteltiin viimeisimpiä julkaisuja, jotka koskevat niiden antioksidanttisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia. Samalla esitetään myös katsaus menetelmiin, joita käytetään yleisesti antioksidanttisen aktiivisuuden arvioinnissa, sekä eräisiin mekanismeihin, jotka liittyvät eteeristen öljyjen tulehdusta ehkäiseviin vaikutuksiin.

**Tulos**

molekyylit Eteeristen öljyjen antioksidanttiset ja tulehdusta ehkäisevät vaikutukset: Lyhyt katsaus

**Esimerkki 1.2166**

Johdanto. Traumaperäiseen stressihäiriöön (PTSD) liittyy huono yleinen psykologinen tila (GPS). Tässä tutkimuksessa tutkittiin kiinalaisen kasviperäisen kaavan vaikutuksia GPS:ään maanjäristyksestä selvinneillä, joilla oli PTSD. Menetelmät. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin kiinalaista yrttikaavaa, Xiao-Tan-Jie-Yu-Fangia (XTJYF), lumelääkkeeseen Sichuanin vuoden 2008 maanjäristyksestä selvinneillä, joilla oli PTSD. Potilaat satunnaistettiin XTJYF- (n = 123) ja lumelääkeryhmiin (n = 122). Ensisijaisina päätetapahtumina olivat oirekyselylomakkeen (Symptom Checklist-90-Revised, SCL-90-R) kolmen globaalin indeksin pistemäärän muutokset lähtötilanteesta loppupisteeseen ja SCL:n globaalin vakavuusindeksin (Global Severity Index, GSI) vasteasteet. Toissijaisia päätetapahtumia olivat yhdeksän SCL-tekijän ja unenlaadun pistemäärän osa-analyysi. Tulokset ja keskustelu. Verrattuna lumelääkkeeseen XTJYF-ryhmä parani merkitsevästi kaikissa kolmessa SCL:n kokonaisindeksissä (P = 0,001∼0,028). Useammat potilaat XTJYF-ryhmässä ilmoittivat "paljon paremmaksi" kuin lumelääkeryhmässä (P = 0,001). XTJYF-ryhmä suoriutui merkitsevästi paremmin kuin kontrolli viidessä yhdeksästä SCL-tekijästä (somatisaatio, pakko-oireinen käyttäytyminen, masennus, ahdistuneisuus ja vihamielisyys (P = 0,001∼0,036)) ja unenlaadun pistemäärässä (P < 0,001). XTJYF ei aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia. Nämä havainnot viittaavat siihen, että XTJYF voi olla tehokas ja turvallinen hoitovaihtoehto GPS:n parantamiseksi PTSD-potilailla.

**Tulos**

Kiinalainen kasviperäinen kaava yleisen psykologisen tilan parantamiseksi traumaperäisessä stressihäiriössä: Sichuanin maanjäristyksestä selvinneillä satunnaistettu lumelääkekontrolloitu tutkimus.

**Esimerkki 1.2167**

Tutkitaan SEQIJR-mallia epidemian leviämisestä, johon sisältyy immunisaatio ja vaihteleva populaatiokoko. Malli sisältää alttiiden ihmisten (S) immunisoinnin, altistuneiden ihmisten (E) karanteenin (Q), tartunnan saaneiden ihmisten (I) eristämisen (J), toipuneen populaation (R) sekä luonnollisista syntyvyyksistä ja kuolemantapauksista sekä tartunnan saaneiden ihmisten kuolemista johtuvan populaatiokoon vaihtelun. Analyyttisesti osoitetaan, että mallilla on taudista vapaa tasapainotila, joka on aina olemassa, ja endeeminen tasapainotila, joka on olemassa, jos ja vain jos taudista vapaa tila on epävakaa. Saadaan yksinkertainen kaava yleistetylle lisääntymisluvulle R g, jossa mille tahansa alkupopulaatiolle R g < 1 tarkoittaa, että alkupopulaatio on paikallisesti asymptoottisesti vakaa, ja R g > 1 tarkoittaa, että alkupopulaatio on epävakaa. Erikoistapauksina annetaan yksinkertaiset kaavat perussukupolvelle R 0 , taudittomalle sukupolvelle R d f ja endeemiselle sukupolvelle R en . Taudittoman lisääntymisluvun R d f ja tartunnan saaneiden populaatioiden herkkyysindekseille johdetaan kaavat malliparametrien vaihteluille endeemisessä tasapainotilassa. Johdetaan yksinkertainen kaava, joka ilmaisee perussukupolven R 0:n avulla kriittisen immunisointitason, joka tarvitaan taudin leviämisen estämiseksi alun perin taudista vapaassa populaatiossa. Numeeriset simulaatiot suoritetaan Matlab-ohjelmalla parametreille, jotka vastaavat vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamista Pekingissä, Hongkongissa, Kanadassa ja Singaporessa vuosina 2002 ja 2003. Näitä neljää aluetta koskevien herkkyysanalyysien perusteella tunnistetaan parametrit, jotka ovat tärkeimmät taudin leviämisen estämiseksi taudista vapaassa väestössä tai tartunnan vähentämiseksi tartunnan saaneessa väestössä. Tulokset tukevat tartunnan saaneiden yksilöiden eristämisen merkitystä epidemiassa ja kriittisen immuniteettitason ylläpitämistä väestössä taudin leviämisen estämiseksi.

**Tulos**

Alkuperäisartikkelit SEQIJR-tautimallin yleistetyt lisääntymisluvut, herkkyysanalyysi ja kriittiset immuniteettitasot immunisaation ja vaihtelevan kokonaispopulaatiokoon kanssa - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc- nd/4.0/)

**Esimerkki 1.2168**

MERS-CoV S -proteiinin reseptoria sitovalla alueella (RBD). Käytimme hiirten immunisoimiseen kompleksia, joka koostui MERS-CoV S -proteiinin epitooppipeptidistä ja liposomikompleksiin kapseloidusta CpG-DNA:sta, ja tuotimme monoklonaaliset vasta-aineet 506-2G10G5 ja 492-1G10E4E2. Western blotting -tiedot osoittivat, että molemmat monoklonaaliset vasta-aineet havaitsivat S-proteiinin ja immunoprecipitoivat S-proteiinin natiivin muodon. Epäsuora immunofluoresenssi ja konfokaalianalyysi osoittivat vasta-aineiden vahvaa reaktiivisuutta MERS-CoV-viruksella infektoitujen Vero-solujen S-proteiinia kohtaan. Lisäksi monoklonaalinen vasta-aine 506-2G10G5 vähensi merkittävästi plakkien muodostumista MERS-CoV-infektoituneissa Vero-soluissa verrattuna normaaliin hiiren IgG:hen ja 492-1G10E4E2:een. Näin ollen tuotimme onnistuneesti S-proteiinin RBD-domeenia vastaan suunnatun monoklonaalisen vasta-aineen, jota voitaisiin tulevaisuudessa käyttää diagnostiikan ja terapeuttisten sovellusten kehittämisessä. [BMB Reports 2019; 52(6): 397-402] BMB Rep. 2019; 52(6): 397-402 www.bmbreports.org

**Tulos**

Spike-proteiiniin kohdistuvan monoklonaalisen vasta-aineen tuottaminen ja karakterisointi MERS-CoV:tä vastaan käyttäen synteettistä peptidi-epitooppi-CpG-DNA-liposomi-kompleksia.

**Esimerkki 1.2169**

Lepakoiden tiedetään kantavan useita paramyxoviruksia. Huolimatta kahden uuden suvun, Aquaparamyxoviruksen ja Ferlaviruksen, luomisesta tämän lisääntyvän monimuotoisuuden huomioon ottamiseksi, useita hiljattain eristettyjä tai karakterisoituja viruksia ei ole luokiteltu kuin alahaaran tasolle. Tässä tutkimuksessa Gabonin Belingan luolista kerätyistä 985 lepakosta, jotka kuuluivat kuuteen lajiin, löydettiin luokittelemattoman paramyxoviruksen (Belinga bat virus, BelPV) RNA:ta 14:stä afrikkalaisesta sheathtailed-lepakosta (Coleura afra), joista yhdellä oli useita verenvuotovaurioita ruumiinavauksessa, ja virussekvenssi saatiin kahdesta eläimestä. Fylogeneettisesti BelPV on sukua J-virukselle ja Beilong-virukselle (BeiPV), kahdelle muulle jyrsijöistä eristetylle luokittelemattomalle paramyxovirukselle. Sairastuneessa BelPV:n tartuttamassa C. afra -yksilössä sydämessä havaittiin suuri viruskuorma, ja vauriot vastasivat luonnonvaraisilla jyrsijöillä ja J-viruksen kokeellisesti tartuttamilla hiirillä raportoituja vaurioita. BelPV:tä ei havaittu muissa testatuissa lepakkolajeissa, jotka jakoivat samoja lepakkoalueita ja elivät hyvin lähellä C. afra -lajin kanssa kahdessa näytteeksi otetussa luolassa, mikä viittaa siihen, että tämä virus saattaa olla C. afra -lajin isäntäkohtainen. Tämän paramyxoviruksen leviämistapa lepakkopopulaatioissa on vielä selvittämättä.

**Tulos**

Luokittelemattoman paramyxoviruksen tunnistaminen Coleura afra -lajissa: Mahdollinen isäntäspesifinen tapaus

**Esimerkki 1.2170**

Flavivirus-sukuun kuuluu monia viruksia (kuten denguevirukset, zikavirukset, Länsi-Niilin virukset ja keltakuumevirukset), jotka aiheuttavat merkittäviä kansanterveydellisiä ongelmia maailmanlaajuisesti. Useille näistä taudinaiheuttajista ei ole tällä hetkellä saatavilla viruslääkkeitä eikä rokotteita. Tämän tyydyttämättömän lääketieteellisen tarpeen lisäksi flavivirukset ovat erityisen kiinnostavia, koska ne muodostavat erinomaisen mallin RNA-aineenvaihdunnan spatiotemporaalisen säätelyn tutkimiseen. Koska flavivirusten elinkaari ei sisällä DNA-välikappaletta tai ydinvaihetta, se perustuu täysin yhden RNA-laadun, nimittäin genomisen viruksen RNA:n (vRNA), sytoplasmiseen kohtaloon. vRNA sisältää kaiken geneettisen informaation, jota tarvitaan optimaaliseen viruksen replikaatioon. Yhdestä avoimesta lukukehyksestä vRNA koodaa polyproteiinia, joka prosessoidaan kypsiksi virusproteiineiksi. Sen lisäksi, että vRNA koodaa viruksen polyproteiinia, se toimii mallina RNA-synteesille, ja se myös pakataan valikoivasti vasta koottuihin viruspartikkeleihin. Erityisesti vRNA:n translaation, replikaation ja kapsidaation on oltava ajallisesti ja paikallisesti tiukasti koordinoituja hienosäädetyn tasapainon avulla, koska nämä prosessit eivät voi tapahtua samanaikaisesti ja ovat siten toisensa poissulkevia. Näihin dynaamisiin prosesseihin liittyy useita vRNA:n sekundaarisia ja tertiäärisiä rakenteita sekä RNA-modifikaatioita. Lopuksi sytosoliset sensorit voivat havaita vRNA:n vieraana molekyylinä, joka aktivoituaan käynnistää antiviraaliset signaalireitit ja antiviraalisten tekijöiden, kuten interferonien ja interferonien stimuloimien geenien, tuotannon. Luodakseen infektiolle suotuisan ympäristön flavivirukset ovat kuitenkin kehittäneet mekanismeja, joilla ne voivat vaimentaa näitä antiviraalisia prosesseja, erityisesti tuottamalla erityistä vRNA:n hajoamistuotetta, jota kutsutaan subgenomiseksi flavivirus-RNA:ksi (sfRNA). Tässä katsauksessa käsittelemme nykyistä käsitystä flavivirusten vRNA:n kohtalosta ja siitä, miten sitä säädellään molekyylitasolla optimaalisen replikaation saavuttamiseksi infektoituneissa soluissa.

**Tulos**

Flaviviruksen RNA-genomin moninaiset kohtalot patogeneesin aikana

**Esimerkki 1.2171**

Vuoden 2019 koronavirustauti (COVID-2019) on tunnustettu maailmanlaajuiseksi uhkaksi, ja useita tutkimuksia on tehty erilaisten matemaattisten mallien avulla tämän epidemian todennäköisen kehityksen ennustamiseksi. Näihin eri tekijöihin ja analyyseihin perustuviin matemaattisiin malleihin liittyy mahdollisia harhoja. Tässä ehdotamme yksinkertaista ekonometrista mallia, joka voisi olla hyödyllinen COVID-2019:n leviämisen ennustamisessa. Suoritimme ARIMA-mallin (Auto Regressive Integrated Moving Average) ennusteen Johns Hopkinsin epidemiologisille tiedoille ennustamaan COVID-2019:n esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden epidemiologista suuntausta. Vertailua tai tulevaisuuden näkymiä varten tapausten määrittelyä ja tiedonkeruuta on jatkettava reaaliajassa.

**Tulos**

ARIMA-mallin soveltaminen COVID- 2019-epidemia-aineistoon.

**Esimerkki 1.2172**

Yhä useammat todisteet osoittavat, että isännän geneettinen vaihtelu vaikuttaa alttiuteen sairastua vakavaan tautiin taudinaiheuttajan aiheuttaman infektion jälkeen. Jotta voitaisiin täysin ymmärtää isännän geneettisen perimän merkitys infektioalttiuteen ja siitä johtuvaan tautiin, olisi käytettävä geneettisesti vaihtelevia kokeellisia mallijärjestelmiä. Nämä järjestelmät mahdollistavat sellaisten geneettisten varianttien tunnistamisen, karakterisoinnin ja mekanistisen analysoinnin, jotka aiheuttavat erilaisia tautivasteet. Käsittelemme tässä yhteydessä rekombinanttisten sisäsiitoskantojen Collaborative Cross (CC) -paneelin soveltamista viruspatogeneesin tutkimiseen ja keskitymme kokeellisen suunnittelun käytännön näkökohtiin, tautivasteiden arviointiin ja analysointiin CC:ssä sekä joihinkin CC:tä varten kehitettyihin resursseihin. Vaikka tässä luvussa keskitytään viruspatogeneesiin, monet esitellyistä menetelmistä ovat sovellettavissa muiden patogeenien tutkimuksiin sekä geneettisesti monimuotoisten populaatioiden tapaus-verrokkitutkimuksiin.

**Tulos**

28 luku Tartuntatautien systeemigeenisen tutkimuksen ristikkäisresurssi (Collaborative Cross Resource for Systems Genetics Research of Infectious Diseases)

**Esimerkki 1.2173**

Tutkimme vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän E-proteiinin hydrofobisen domeenin rakennetta mallilipidikalvoissa röntgenheijastuksen ja röntgensäteiden sironnan avulla. Käytimme röntgenheijastuvuutta erityisesti jodilla leimatun jäännöksen sijainnin tutkimiseen lipidikaksoiskerroksessa. Merkintä asettaa proteiinin topologialle alueellisia rajoituksia. Kokeelliset tiedot proteiinin ja lipidin suhteen P/L ja eri turvotustilojen funktiona tukevat aiemmin raportoitua vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän E-proteiinin hiusneulakonformaatiota. Kaksoiskerroksen paksuuden ja asyyliketjujen järjestäytymisen muutokset esitetään P/L:n funktiona ja niitä käsitellään eri rakennemallien kannalta.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen E-proteiini fosfolipidibilayerissa: Röntgentutkimus

**Esimerkki 1.2174**

Interferoni-indusoituvat transmembraaniproteiinit 1, 2 ja 3 (IFITM1, 2 ja 3) ovat äskettäin tunnistettuja viruksen rajoitustekijöitä, jotka estävät influenssa A -viruksen (IAV) hemagglutiniini- (HA) proteiinin välittämän infektion. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että IFITM-proteiinit rajoittavat Marburg- ja Ebola-filovirusten (MARV, EBOV) sisääntulon glykoproteiinien (GP 1,2 ) välittämää infektiota. Näiden havaintojen mukaisesti interferoni-b rajoitti spesifisesti filovirusten ja IAV:n sisäänpääsyprosesseja. IFITM-proteiinit estivät myös tarttuvien MARV:n ja EBOV:n replikaatiota. IFITM:n välittämässä rajoituksessa havaittiin erilaisia malleja: IAV:hen verrattuna MARV:n ja EBOV:n sisäänpääsyprosesseja rajoitti vähemmän IFITM3, mutta enemmän IFITM1. Lisäksi hiiren Ifitm5 ja 6 eivät rajoittaneet IAV:n pääsyä, mutta estivät tehokkaasti filoviruksen pääsyn. Osoitamme lisäksi, että IFITM-proteiinit rajoittavat SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) tarttuvaa replikaatiota ja SARS-CoV:n piikkiproteiinin (S) välittämää sisäänpääsyä. SARS-CoV:n IFITM-välitteisen rajoituksen profiili oli enemmän filovirusten kuin IAV:n profiilin kaltainen. Reseptori-assosioituneiden SARS-CoV-pseudovirionien trypsiinikäsittely, joka ohittaa niiden riippuvuuden lysosomaalisesta katekpsiini L:stä, ohitti myös IFITM-välitteisen rajoituksen. IFITM-proteiinit eivät kuitenkaan vähentäneet solujen kateksiiniaktiivisuutta tai rajoittaneet virionien pääsyä happamiin solunsisäisiin osastoihin. Tietomme osoittavat, että IFITM-välitteinen rajoitus on paikallistettu endosyyttisen reitin myöhäiseen vaiheeseen. Lisäksi ne osoittavat, että IFITM-proteiinit rajoittavat eri tavoin monenlaisten kuorellisten virusten pääsyä sisään ja muokkaavat solutrooppisuutta viruksen reseptorien ilmentymisestä riippumatta. Tämä on avoin artikkeli, jota jaetaan Creative Commons Public Domain -julistuksen ehtojen mukaisesti, joiden mukaan kuka tahansa voi vapaasti kopioida, levittää, lähettää, muokata, rakentaa sen pohjalta tai muuten käyttää tätä teosta, kun se on saatettu yleiseen käyttöön, mihin tahansa lailliseen tarkoitukseen.

**Tulos**

Filovirusten, SARS-koronaviruksen ja influenssa A -viruksen IFITM-välitteisen restriktioinnin erilaiset mallit.

**Esimerkki 1.2175**

Uutta koronaviruksen (vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen 2) aiheuttamaa keuhkokuumetta tai koronavirustautia 2019 (COVID-19) koskevat patologiset tiedot ruumiinavauksista tai biopsioista puuttuvat tällä hetkellä. Kahdella potilaalla, joille tehtiin hiljattain keuhkolobektomia adenokarsinooman vuoksi, todettiin takautuvasti, että heillä oli ollut COVID-19 leikkaushetkellä. Nämä kaksi tapausta tarjoavat näin ollen tärkeät ensimmäiset mahdollisuudet tutkia COVID-19:n patologiaa. Patologiset tutkimukset osoittivat, että molempien potilaiden keuhkoissa oli kasvainten lisäksi turvotusta, proteiinipitoisia eritteitä, keuhkosolujen fokaalista reaktiivista hyperplasiaa, johon liittyi paikoittaista tulehdussolujen infiltraatiota, ja monitumaisia jättiläissoluja. Hyaliinikalvoja ei ollut selvästi havaittavissa. Koska molemmilla potilailla ei ollut keuhkokuumeen oireita leikkaushetkellä, nämä muutokset edustavat todennäköisesti COVID-19-keuhkokuumeen keuhkopatologian varhaisvaihetta.

**Tulos**

Varhaisvaiheen 2019 uuden koronaviruksen (COVID-19) keuhkokuumeen keuhkopatologia kahdella keuhkosyöpäpotilaalla.

**Esimerkki 1.2176**

Virukset ovat kehittäneet monimutkaisia keinoja säädellä erilaisia solupolkuja luodakseen soluympäristön, joka helpottaa viruksen selviytymistä ja lisääntymistä. Tähän kuuluu viruksen makromolekyylisynteesin ja -kokoonpanon tehostaminen sekä viruksen vastaisten vasteiden, kuten sisäisen, synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin, estäminen. On olemassa lukuisia mekanismeja, joiden avulla virukset välittävät vaikutuksensa isäntäsoluun, ja tähän kuuluu muun muassa erilaisiin solun posttranslationaalisiin modifikaatiojärjestelmiin, kuten sumoylaatioon, kohdistaminen. Sumoylaation laaja vaikutus soluprosesseihin, kuten transkription säätelyyn, apoptoosiin, stressivasteeseen ja solusyklin hallintaan, tekee siitä houkuttelevan kohteen viruksen aiheuttamalle säätelyhäiriölle. Tähän mennessä on osoitettu, että sekä RNA- että DNA-virusperheiden proteiineja muunnetaan SUMO-konjugaatiolla, ja tämä modifikaatio näyttää olevan kriittinen tekijä virusproteiinien toiminnalle. Vielä mielenkiintoisempaa on, että useiden virusperheiden jäsenten, kuten papilloomavirusten, adenovirusten, herpesvirusten, ortomyxovirusten, filovirusten ja pikornavirusten, on osoitettu moduloivan sumoylaatiota. Tässä luvussa keskitytään mekanismeihin, joilla sumoylaatio sekä vaikuttaa ihmisviruksiin että joita virukset käyttävät edistääkseen virusinfektioita ja -sairauksia. Avainsanat SUMO - Ubc9 - DNA-virukset - RNA-virukset Virusproteiinit olivat ensimmäisiä määritettyjä sumoylaation substraatteja, ja vuonna 1999 osoitettiin, että ihmisen sytomegaloviruksen (HCMV) välittömästi varhaisvaiheen 1 proteiini (IE1) oli SUMO-modifioitu (Muller ja Dejean 1999).

**Tulos**

Viruksen vuorovaikutus isännän sumoylaatiojärjestelmän kanssa

**Esimerkki 1.2177**

Ubikitiini (Ub) ja ubikitiinin kaltainen modifioija interferonin stimuloima geeni 15 (ISG15) osallistuvat isännän puolustukseen virusinfektioita vastaan. Virukset, kuten ihmisen vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS hCoV), ovat käyttäneet Ub/ISG15-konjugaatioreittejä omaksi edukseen tai kehittäneet efektoriproteiineja Ub/ISG15-konjugoitujen isäntäproteiinien pro-inflammatoristen ominaisuuksien torjumiseksi. Tässä vertailemme hiljattain ilmaantuneen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) hCoV:n papaiinin kaltaisen proteaasin (PLpro) substraattispesifisyyksiä SARS:n sukuiseen proteaasiin, SARS PLpro:hon. Biokemiallisten testien avulla osoitamme, että SARS PLpro:n tavoin MERS PLpro on sekä deubikitinoiva että deISGylatoiva entsyymi. Näiden virusproteaasien luontaisen deubikitinoivan entsyymin (DUB) aktiivisuuden tarkempi analyysi paljasti ainutlaatuisia eroja polyUb-ketjujen tunnistamis- ja pilkkomisspesifisyyksien välillä. Ensinnäkin MERS PLpro osoittaa laajaa sidosspesifisyyttä polyUb-ketjujen pilkkomisessa, kun taas SARS PLpro pilkkoo mieluummin Lys48-sidoksissa olevia polyUb-ketjuja. Toiseksi MERS PLpro pilkkoo polyUb-ketjuja "mono-distributiivisesti" (yksi Ub kerrallaan), ja SARS PLpro pilkkoo mieluummin K48-sidoksissa olevia polyUb-ketjuja havaitsemalla di-Ub-osan minimaalisena tunnistuselementtinä "di-distributiivista" pilkkomekanismia käyttäen. SARS PLpro:n di-distributiivinen pilkkomismekanismi näyttää olevan harvinainen USP-perheen DUB:ien joukossa, sillä ihmisistä peräisin olevilla sukua olevilla USP-perheen jäsenillä ei ole tällaista mekanismia. Ehdotamme, että nämä SARS- ja MERS PLpro:n sisäiset entsymaattiset erot auttavat tunnistamaan näiden virusten DUB:ien pro-inflammatorisia substraatteja ja voivat ohjata terapeuttisten lääkkeiden suunnittelua koronavirustartuntojen torjumiseksi.

**Tulos**

SARS hCoV papaiinin kaltainen proteaasi on ainutlaatuinen Lys48-linkki-spesifinen di-distributiivinen deubikitinoiva entsyymi HHS Public Access

**Esimerkki 1.2178**

Viruksen 2=,5=-fosfodiesteraasit (2=,5=-PDE:t) auttavat erilaisia RNA-viruksia kiertämään interferonin (IFN) antiviraalista aktiivisuutta hajottamalla RNaasi L:n 2=,5=-oligoadenylaatti (2-5A) -aktivaattoreita. A-kinaasiankkurointiproteiinit (AKAP:t) sitovat proteiinikinaasi A:n (PKA) säätelyyn tarkoitettuja alayksiköitä paikallistamaan ja organisoimaan syklistä AMP:tä (cAMP) koskevaa signalointia erilaisten fysiologisten prosessien aikana. Yli 43 AKAP-isoformin joukossa AKAP7 näyttää olevan ainutlaatuinen, koska se on homologinen viruksen 2=,5=-PDE:n kanssa. Tässä osoitamme, että hiiren AKAP7 hajottaa nopeasti 2-5A:ta kinetiikalla, joka on samanlainen kuin hiiren koronaviruksen (hiiren hepatiittiviruksen [MHV]) kannan A59 ns2 ja ihmisen rotaviruskannan WA VP3-proteiinien kinetiikka. Määrittääksemme, voisiko AKAP7 korvata viruksen 2=,5=-PDE:n, lisäsimme AKAP7-cDNA:n MHV-genomiin, jossa oli inaktivoitu ns2-geeni. AKAP7:n PDE-domeeni tai N-terminaalisesti typistetty AKAP7 (molemmista puuttuu ydinlokalisaatiomotiivi), mutta ei täyspitkä AKAP7 tai mutantti, AKAP7 H185R , PDE-domeeni palauttivat ns2-mutantin MHV:n infektiivisyyden luuytimen makrofageissa ja infektoituneiden hiirten maksassa. Mielenkiintoista on, että AKAP7 PDE-domeeni ja N-terminaalisesti poistettu AKAP7 esiintyivät sytoplasmassa (MHV:n replikaatiopaikka), kun taas täyspitkä AKAP7 havaittiin vain ytimissä. Ehdotamme mahdollisuutta, että virus on saattanut omaksua isännän AKAP7 PDE-domeenin evoluution aikana, jolloin erilaiset RNA-virukset voivat vastustaa RNaasi L -reittiä. Raportoimme myös, että rotaviruksen VP3:n C-terminaalinen domeeni (VP3-CTD) pilkkoo 2-5A:ta ja että se voi pelastaa ns2-mutantti-MHV:n. Tässä raportoimme, että soluproteiinilla, AKAP7:llä, on analoginen 2=,5=-fosfodiesteraasi (2=,5=-PDE) -domaani, joka pystyy palauttamaan inaktiivista ns2:ta ilmentävän kimeerisen MHV:n kasvun. Proviraalinen vaikutus edellyttää AKAP7:n PDE-domeenin sytoplasmista lokalisaatiota. Spekuloimme, että AKAP7 on sellaisten virusproteiinien, kuten ns2:n ja VP3:n, esiaste, jotka hajottavat 2-5A:ta kiertääkseen RNaasi L:n antiviraalisen aktiivisuuden. RH. 2014 . Murine AKAP7:llä on 2=,5=-fosfodiesteraasidomeeni, joka voi täydentää inaktiivista murinekoronaviruksen ns2-geeniä. mBio 5(4):e01312-14.

**Tulos**

Hiiren AKAP7:llä on 2=,5=-fosfodiesteraasi-domeeni, joka voi komplementoida inaktiivista hiiren koronaviruksen ns2-geeniä.

**Esimerkki 1.2179**

Tässä artikkelissa tarkastelemme kissojen, koirien ja kanien tärkeitä vakiintuneita, hiljattain ilmaantuneita ja mahdollisia virustauteja. Käsiteltäviä aiheita ovat virusten epidemiologia, tautien patogeneesi sekä nykyiset ja tulevat immunoprofylaksiat viruksia vastaan. Joidenkin kissojen virusten, erityisesti immuunikatoviruksen, leukemiaviruksen ja vatsakalvotulehdusviruksen, osalta saatavilla olevat rokotteet ovat teholtaan heikkoja, mutta niiden osalta on olemassa hyviä tulevaisuudennäkymiä. Toinen haaste teollisuudelle on todennäköisesti se, että virukset siirtyvät lajista toiseen ja että vakiintuneista viruksista syntyy mutaatioiden seurauksena entistä virulentimpia variantteja, kuten on tapahtunut koiran parvoviruksen, koronavirusten ja kissan caliciviruksen kohdalla.

**Tulos**

Katsaus lemmikkieläinten virustauteihin ja immunoprofylaksiaan

**Esimerkki 1.2180**

Keskeisten tartuntatautiparametrien arvioiminen COVID-19-epidemiasta on olennaisen tärkeää mallintamistutkimusten ja toimintastrategioiden ohjaamisen kannalta. Vaikka itämisaikajakaumasta ja sarjavälin jakaumasta on raportoitu erilaisia arvioita, COVID-19:n sukupolviväliä koskevia arvioita ei ole toimitettu. Menetelmät: Käytimme Singaporen ja Kiinan Tianjinin klustereista saatuja taudinpurkaustietoja arvioidaksemme sukupolven vaihteluväliä oireiden ilmaantumistietojen perusteella ottaen samalla huomioon itämisaikajakaumaan ja taustalla olevaan siirtoverkkoon liittyvät epävarmuustekijät. Näistä arvioista saimme oireiden leviämistä edeltävät osuudet ja lisääntymisluvut. Tulokset: Keskimääräinen sukupolvenvaihteluväli oli 5,20 (95%CI 3,78-6,78) päivää Singaporen osalta ja 3,95 (95%CI 3,01-4,91) päivää Kiinan Tianjinin osalta, kun tukeuduttiin aiemmin raportoituun itämisaikaan, jonka keskiarvo oli 5,2 ja SD 2,8 päivää. Ennen oireiden ilmaantumista tapahtuneen tartunnan osuus oli 48 % (95 %:n keskiarvo 32-67 %) Singaporessa ja 62 % (95 %:n keskiarvo 50-76 %) Tianjinissa, Kiinassa. Sukupolvivälijakaumaan perustuvat arviot lisääntymismäärästä olivat hieman korkeammat kuin sarjavälijakaumaan perustuvat arviot. Päätelmät: Sukupolvi- ja sarjavälijakaumien arvioiminen taudinpurkauksesta 1 . 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:n sukupolven vaihteluvälien arviointi oireiden alkamistietojen perusteella

**Esimerkki 1.2181**

h i g h l i g h t s - Oireet, kaavat, kasviperäiset lääkkeet ja niiden väliset suhteet kylmävammojen häiriöitä käsittelevässä teoksessa kuvataan ja analysoidaan monimutkaisen verkon perusteella. - Topologisten attribuuttien analyysi ehdotti joitakin reseptilakeja, jotka voitaisiin validoida kliinisissä tutkimuksissa. - Sairauksien välisiä siirtymiä tutkittiin analysoimalla kuuden kanavan aliverkon välisten suhteiden vahvuuksia. Kylmävahinkohäiriöitä koskevan Treatise on Treatise on merkityksellinen ja mielenkiintoinen. Tässä tutkimuksessa tutkimme oireita, kasviperäisiä kaavoja, kasviperäisiä lääkkeitä ja niiden suhteita tässä traktaatissa monialaverkkoisen kompositioverkkomallin (MCCN) perusteella. Oireille rakennettiin oireiden aliverkot ja yrttilääkkeille kaavan aliverkko. Yhdistämällä aliverkkoja MCCN:n avulla saatiin koostettu verkko, joka kuvasi oireyhtymien ja kaavojen välisiä hoitosuhteita. Topologisen analyysin avulla saadut tulokset ehdottivat joitakin reseptilakeja, jotka voitaisiin validoida klinikoilla. Kun aliverkkoja oli pienennetty MCCN:n avulla, saatiin kuusi kanavallista (Tai-yang, Yang-ming, Shao-yang, Tai-yin, Shao-yin ja Jue-yin) aliverkkoa. Analysoimalla näiden kuuden kanavan aliverkkojen välisten suhteiden voimakkuutta havaitsimme, että Tai-yang-kanava ja Yang-ming-kanava liittyivät voimakkaimmin toisiinsa, ja löysimme oireita, jotka viittasivat patogeenien liikkeisiin ja muutoksiin kuuden kanavan välillä. Tämä tutkimus voisi auttaa terapeutteja ymmärtämään syvällisemmin tätä ikivanhaa tutkielmaa.

**Tulos**

Physica A Monimutkainen verkostomalli Kylmävahinkohäiriöitä käsittelevästä tutkielmasta

**Esimerkki 1.2182**

Ebola-viruksen taudinpurkaukset, kuten vuonna 2014 Länsi-Afrikassa puhjennut Makona-epidemia, ovat jaksottaisia ja tappavia. Filoviruslääkkeitä ei ole tällä hetkellä kliinisesti saatavilla. Tuloksemme viittaavat siihen, että FDA:n hyväksymä lääke, interferonigamma, voi olla uusi ja tehokas ennaltaehkäisevä tai hoitovaihtoehto. Käyttämällä hiirille mukautettua Ebola-virusta havaitsimme, että hiiren interferoni gamma, jota annetaan 24 tuntia ennen tartuntaa tai sen jälkeen, suojaa voimakkaasti tappavasti altistuneita hiiriä ja vähentää sairastuvuutta ja seerumin virustittereitä. Lisäksi osoitimme, että interferoni gamma estää merkittävästi Ebola-viruksen tartunnan makrofageihin, jotka ovat infektion varhainen solutason kohde. Jo kuuden tunnin kuluttua in vitro -infektiosta Ebola-viruksen RNA-tasot olivat interferonigammalla käsitellyissä makrofageissa alhaisemmat kuin infektoituneissa, käsittelemättömissä soluissa. Proteiinisynteesin estäjän sykloheksimidin lisääminen interferonigammakäsiteltyihin makrofageihin ei enää vähentänyt viruksen RNA-tasoja, mikä viittaa siihen, että interferonigamma estää proteiinisynteesiä edellyttäviä elinkaaren tapahtumia, kuten viruksen replikaatiota. Interferonigammakäsitellyillä ihmisen makrofageilla tehdyissä mikrosirututkimuksissa tunnistettiin yli 160 interferonin stimuloimaa geeniä. Valikoidun ryhmän näiden geenien eksopinen ilmentyminen esti Ebola-virusinfektion. Nämä tutkimukset tarjoavat uusia mahdollisia väyliä viruslääkkeiden kohdentamiselle, sillä näiden geenien, joita ei ole aiemmin arvostettu negatiivisen säikeen RNA-virusten ja erityisesti Ebola-virusinfektion estämiseksi, ei ole aiemmin arvioitu estävän. Koska interferonigammahoito suojaa hiiriä voimakkaasti tappavalta Ebola-virusinfektiolta, ehdotamme, että interferonigammahoidon tehokkuutta ennaltaehkäisevänä ja/tai terapeuttisena strategiana filoviruksia vastaan olisi arvioitava edelleen. Tätä FDA:n hyväksymää lääkettä voitaisiin käyttää nopeasti tulevien taudinpurkausten aikana. Filovirusepidemioita esiintyy satunnaisesti, mutta yhä useammin. Koska nykyisiä hyväksyttyjä filovirushoitoja ei ole, vuonna 2014 Guineassa, Sierra PLOS Pathogens |

**Tulos**

Interferoni-γ estää Ebola-virusinfektiota

**Esimerkki 1.2183**

Wuhanin terveyslautakunta ilmoitti 31. joulukuuta 2019 epätyypillisten keuhkokuumetapausten joukosta, joka liittyi kosteisiin markkinoihin Wuhanin kaupungissa Kiinassa. Ensimmäiset potilaat alkoivat sairastua joulukuun 2019 puolivälissä. Kliinisten isolaattien todettiin sisältävän uutta koronavirusta, joka muistuttaa lepakoiden koronaviruksia. Tammikuun 28. päivään 2020 mennessä on yli 4 500 laboratoriossa vahvistettua tapausta, ja tiedossa on > 100 kuolemantapausta. Kuten SARS-CoV:n kohdalla, tartunnat lapsilla näyttävät olevan harvinaisia. Matkustamiseen liittyviä tapauksia on vahvistettu useissa maissa ja useilla alueilla Yhdysvaltojen ulkopuolella sekä Hongkongissa ja Taiwanissa. Kiinassa virusta on havaittu myös useissa kaupungeissa ja maakunnissa, ja tapauksia on yhtä lukuun ottamatta kaikissa maakunnissa. Vaikka tartuntojen alkuperäisenä lähteenä näyttäisi olevan zoonoosien leviäminen, hälyttävintä on se, että tartunnat leviävät nyt ihmisestä toiseen. Erityisen huolestuttavaa on, että monet terveydenhuollon työntekijät ovat saaneet tartunnan nykyisen epidemian aikana. On useita kriittisiä kliinisiä kysymyksiä, jotka on ratkaistava, kuten kuinka tehokas ihmisestä ihmiseen tapahtuva tartunta on? Mikä on eläinten reservuaari? Onko eläimillä välivarasto? Antavatko SARS-CoV:lle tai MERS-CoV:lle tai niiden proteiineille kehitetyt rokotteet suojan 2019-nCoV:tä vastaan? Tarjoamme tutkimusnäkemyksen rokotteiden tuottamisen seuraavista vaiheista. Esitämme myös tietoja in silico -dockingin käytöstä, jolla saadaan tietoa 2019-nCoV:n Spike-reseptorin sitoutumisesta terapeuttisen kehityksen tueksi. Diagnostiset PCR-protokollat löytyvät osoitteesta https://www.who.int/health-topics/coronavirus/laboratory-diagnostics-for-novel-coronavirus. Wuhanissa, Kiinassa, on ilmaantunut uusi koronavirus (CoV) (kuva 1 ). Tämä virus aiheuttaa eriasteista keuhkokuumetta, ja se on johtanut suureen määrään sairaalahoitoja (> 4500) ja ainakin 105 kuolemaan (kuolemantapausten määräksi (CFR) on arvioitu 1,5-3 prosenttia). Tästä viruksesta käytetään nykyisin nimitystä 2019-nCoV (myös Wuhan-virus), ja se on sukua vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirukselle (SARS-CoV), vaikkakin se on nukleotiditasolla vain noin 80-prosenttisesti samanlainen. Tapahtumaketju näyttää olevan SARS-CoV:n alkuperään verrattavissa, ja 2019-nCoV:n ensimmäiset tartunnat näyttävät liittyvän kosketukseen eläinten kanssa märillä markkinoilla. Vaikka ihmisestä ihmiseen Ralph et al. -2019-nCoV Wuhan and human-to-human transmission J Infect Dev Ctries 2020; 14(1):3-17. Kuva S1 . Lajispesifisyyteen osallistuvien RBD-jäämien ja ACE2:n vuorovaikutus. ACE2:een telakoituneet RBD-homologiamallit on esitetty painottaen kolmea SARS-CoV:n lajispesifisyyteen liittyvää jäännöstä: Leu472, Asn479 ja Thr487. ACE2 on esitetty harmaalla ja ACE2:n jäännökset, jotka liittyvät kuhunkin kolmesta RBD-jäännöksestä, on esitetty tikun muodossa. SARS-CoV:n, WIV1-CoV:n ja 2019-nCoV:n RBD-homologiamallit on esitetty magentalla, syaanilla ja vihreällä. ACE2:n sitoutumiseen osallistuvat aminohapot on esitetty tikkumuodossa omilla väreillään. Jos SARS-RBD-aminohappo on mutatoitunut joko WIV1-CoV RBD:ssä tai 2019-nCoV:ssä, se on merkitty punaisella. Vetysidokset on esitetty katkoviivoilla.

**Tulos**

Taudinpurkaus 2019-nCoV (Wuhan-virus), uusi koronavirus: siirtyminen ihmisestä ihmiseen, matkustamiseen liittyvät tapaukset ja rokotevalmius

**Esimerkki 1.2184**

Tavoite: Tavoitteena on selvittää, ennustavatko immunosenessenssiin liittyvät immuunifenotyypit iäkkäiden vanhainkotien asukkaiden hengitystievirusinfektioiden riskiä. Menetelmät: Neljän kanadalaisen kaupungin 32 hoitokodin 65-vuotiaat asukkaat rekisteröitiin syksyllä 2009, 2010 ja 2011 ja heitä seurattiin yhden influenssakauden ajan. Influenssarokotuksen jälkeen perifeerisen veren mononukleaariset solut (PBMC) otettiin ja analysoitiin virtaussytometrialla T-reg-solujen, CD4+ ja CD8+ T-solujen alaryhmien (CCR7+CD45RA+, CCR7-CD45RA+ ja CD28-CD57+) ja CMV-reaktiivisten CD4+ ja CD8+ T-solujen osalta. Oireilevilta asukkailta otettiin nenänielun pyyhkäisynäytteet, jotka testattiin virusten varalta. Iän, sukupuolen ja haurausasteen mukaan mukautetulla Coxin suhteellisella vaaramallilla määritettiin immuunifenotyyppien ja virustartuntaan kuluvan ajan välinen yhteys. Tulokset: Tutkimukseen osallistui 1072 asukasta, joiden keski-ikä oli 86 vuotta ja joista 72 prosenttia oli naisia. Otettiin 269 pyyhkäisynäytettä, joista 87 oli positiivisia virukselle: influenssa (24 %), RSV (14 %), koronavirus (32 %), rinovirus (17 %), ihmisen metapneumovirus (9 %) ja parainfluenssa (5 %). Monimuuttuja-analyysissä korkea T-reg-% (HR 0,41, 95 % CI 0,20-0,81) ja korkea CMV-reaktiivisten CD4+ T-solujen osuus (HR 1,69, 95 % CI 1,03-2,78) ennustivat hengitystievirusinfektiota. Iäkkäillä vanhainkodin asukkailla korkeat CMV-reaktiiviset CD4+ T-solut liittyivät suurentuneeseen riskiin ja korkeat T-regit liittyivät pienentyneeseen hengitystievirusinfektion riskiin.

**Tulos**

Immuunibiomarkkerit, jotka ennustavat hengitystievirusinfektioita vanhusten hoitokodin asukkailla.

**Esimerkki 1.2185**

Ruokavalioon perustuvien luonnollisesti bioaktiivisten aineenvaihduntatuotteiden nauttiminen on synteettistä materiaalia suositeltavampaa terveyteen liittyvien häiriöiden välttämiseksi. Kasviperäisistä polyfenoleista kaempferolia (KMF) pidetään arvokkaana funktionaalisena elintarvikeainesosana, jolla on laaja valikoima terapeuttisia sovelluksia, kuten syövänvastainen, antioksidanttinen ja tulehdusta ehkäisevä käyttö. KMF vaikuttaa useisiin solunsisäisiin ja solunulkoisiin kohteisiin, jotka osallistuvat solun signalointireitteihin, joiden puolestaan tiedetään säätelevän syövän kasvun etenemisen tunnusmerkkejä, kuten apoptoosia, solusykliä, invaasiota tai metastaasia, angiogeneesiä ja tulehdusta. On tärkeää, että KMF:n välittämien terapeuttisten vaikutusten vaikutusmekanismien ymmärtäminen voi auttaa tiedeyhteisöä suunnittelemaan uusia strategioita kauhistuttavien sairauksien hoitoon. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto KMF:n erityyppisistä molekyylikohteista syöpäsoluissa sekä muissa terveyteen liittyvissä häiriöissä. Lisäksi tässä katsauksessa tuodaan esiin imeytymistä, aineenvaihduntaa ja epidemiologisia havaintoja.

**Tulos**

Kaempferoli - Ruokavalion syöpälääkemolekyyli, jolla on useita vaikutusmekanismeja: Viimeaikaiset suuntaukset ja edistysaskeleet

**Esimerkki 1.2186**

Ihmisen geneettisen monimuotoisuuden merkityksen ymmärtäminen isännän alttiuden muokkaamisessa opportunistisille infektioille on uusi haaste hengityselinsairauksien alalla. Vaikka tiedetään, että erilaiset bakteerikannat aiheuttavat erilaisia taudin ilmenemismuotoja, uudet tiedot osoittavat, että isännän geneettinen monimuotoisuus on tärkeä tekijä, joka vaikuttaa opportunististen infektioiden vakavuuteen. Erityisesti gramnegatiivisen Pseudomonas aeruginosa -bakteerin välittämien hengitystiesairauksien osalta monimuotoinen geneettinen tausta on myös nousemassa keskeiseksi tekijäksi. Humangenomin laajuiset assosiaatiotutkimukset ovat yleinen lähestymistapa määritettäessä keuhkoinfektioiden vaihteluun liittyvää yksilöiden välistä geneettistä vaihtelua. Aikaisemmin on katsottu, että erilaiset hiirten sisäsiitoskannat ja ex-vivo-solumallit täydentävät ihmistutkimuksia, kun on pyritty selvittämään geneettisen taustan osuus P. aeruginosa -hengitystieinfektioissa. Viime aikoina on kehitetty uusi hiiri-infektiomalli, joka heijastaa ihmisen hengitystiesairauksia, ja yhdistetty innovatiivisiin hiiriresurssipopulaatioihin, jotka mallintavat ihmisen geneettistä vaihtelua, mikä antaa lisätietoa geneettisen alttiuden mekanismeista. Tässä katsauksessa käsittelemme ihmis- ja eläintutkimusten viimeaikaista tilannetta ja keskustelemme mahdollisista tulevista haasteista P. aeruginosa -hengitystieinfektioiden alalla. The Collaborative Cross, yhteisöllinen resurssi monimutkaisten ominaisuuksien geneettiseen analyysiin.

**Tulos**

Isännän geneettisen taustan vaikutus Pseudomonas aeruginosa -hengitystieinfektioihin.

**Esimerkki 1.2187**

Kotieläinten, Musca domestica L. (Diptera: Muscidae), kykyä suojella ja levittää Newcastlen tautivirusta (Paramyxoviridae-heimo, Avulavirus-suku, NDV) tutkittiin mesogeenisen NDV-kannan avulla. Laboratoriossa kasvatetut isokotilot altistettiin kokeellisesti NDV:lle (Roakinin-kanta) antamalla isokotiloiden imeä kanan alkioilla lisääntyneestä viruksesta koostuvaa inokulaatiota. NDV:tä havaittiin altistuneiden pikkulintujen leikatuissa kasvustoissa ja suolistokudoksissa 96 ja 24 tunnin ajan altistumisen jälkeen; virusta ei havaittu näennäisesti altistuneiden pikkulintujen kasvustoissa ja suolistossa. Kotieläinten ßy:n mahdollisuutta levittää NDV:tä suoraan eläviin kanoihin tutkittiin asettamalla 14 d vanhat kanat kosketuksiin NDV:lle altistuneiden kotieläinten ßy:iden kanssa 2 tuntia sen jälkeen, kun ßy:t olivat syöneet NDV-inokulaatiota. NDV:lle altistuneissa kotieläinten pikkukanoissa oli Ϸ10 4 50 %:n tartunta-annoksia (ID 50 ) pikkukanaa kohti, mutta NDV:n tarttumista ei havaittu kanoissa, jotka olivat kosketuksissa altistuneisiin pikkukanoihin jopa 25 pikkukanaa lintua kohti. Myöhemmät annos-vastesuhdetutkimukset osoittivat, että suun kautta tapahtuva altistuminen, joka on todennäköisin reitti ßy:n tarttumiselle kanaan, vaati NDV:n (Roakin) annoksen Ն10 6 ID 50 . Nämä tulokset osoittavat, että kotieläiminä pidettävät pikkukanat voivat kantaa NDV:tä (Roakin), mutta ne ovat huonoja viruksen vektoreita, koska niiden virustitteri ei riitä aiheuttamaan tartuntaa.

**Tulos**

Musca domestican (Diptera: Muscidae) kokeellinen arviointi Newcastlen tautiviruksen vektorina.

**Esimerkki 1.2188**

Tutkimukseen osallistui 570 tervettä nuorta miestä, jotka oli kerätty eri puolilta maata Korean tasavallan ilmavoimien sotilasleirille. Se vahvisti RSV IgG -seroprevalenssin entsyymi-immunomääritysmenetelmällä juuri ennen peruskoulutukseen osallistumista. Tutkimuksen keski-ikä oli 20,25 ± 1,34 vuotta. Immunomääritysseroprofiilien tulokset osoittivat, että 561 miestä (98,4 %) oli positiivisia, 2 (0,4 %) negatiivisia ja 7 (1,2 %) harmaaseen vyöhykkeeseen kuuluvia epäselviä. Vahvistettiin, että RSV on yleinen hengitystievirus, ja RSV-infektio oli lähes kaikilla ihmisillä ennen aikuisikää Koreassa. Yhdeksää peruskoulutettavaa, jotka kuuluivat RSV:n IgG-negatiiviseen ja epäselvään harmaaseen vyöhykkeeseen, tarkkailtiin prospektiivisesti hengitystieinfektioille erityisen alttiuden varalta kahden kuukauden pituisen harjoittelujakson aikana. Nämä yhdeksän miestä suorittivat kuitenkin peruskoulutuksensa loppuun sairastumatta mihinkään erityiseen hengitystiesairauteen.

**Tulos**

Hengitystieoireyhtymäviruksen IgG:n seroprevalenssi terveiden nuorten aikuisten keskuudessa Korean tasavallan ilmavoimien peruskoulutuksessa.

**Esimerkki 1.2189**

AlGaN/GaN-huippuelektroniliikkuvuustransistoreilla (HEMT) havaittiin kaksisäikeisen DNA:n (dsDNA) ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) nukleokapsidiproteiinin (N-proteiini) välinen sitoutuminen. Tunnistussignaalit olivat proteiinin ja dsDNA:n sitoutumisen aiheuttama HEMT:ien tyhjennysvirran muutos. Sitoutumispaikkamalleja, joissa käytettiin pinnan peittävyyssuhteita, käytettiin HEMT-pohjaisten antureiden signaalien analysointiin dissosiaatio-vakioiden poimimiseksi ja sitoutumiskohtien lukumäärän ennustamiseksi. Kaksi dissosiaatiovakiota, K D1 = 0,0955 nM, K D2 = 51,23 nM, saatiin sovittamalla kokeelliset tulokset kahden sitoutumiskohdan malliin. Tulos osoittaa, että tämä tekniikka on kilpailukykyisempi kuin isotooppimerkitty elektroforeettinen liikkuvuussiirtymämittaus (EMSA). Osoitimme, että AlGaN / GaN HEMT:t olivat erittäin potentiaalisia puolijohteisiin perustuvan anturisitoutumismäärityksen rakentamisessa nukleotidi-proteiini-interaktion dissosiaatio-vakioiden uuttamiseksi.

**Tulos**

SARS-nukleokapsidiproteiinin ja duplex-DNA:n C-terminaalisen domeenin vuorovaikutuksen tutkiminen transistoreiden ja sitoutumispaikkamallien avulla Biografiat

**Esimerkki 1.2190**

Geneettiset ja ympäristötekijät vaikuttavat RNA-viruksen kasvuun, mutta niiden suhteellista osuutta on haastavaa selvittää, koska tavanomaiset viljelymenetelmät peittävät sen, miten viruspartikkelit ovat vuorovaikutuksessa yksittäisten isäntäsolujen kanssa. Tässä tutkimuksessa vesicular stomatitis -viruksen, RNA-viruksen prototyypin, yksittäisiä partikkeleita käytettiin infektoimaan yksittäisiä BHK-soluja. Tartunnan saaneet solut tuottivat 50-8000 jälkeläisviruspartikkelia, mutta nämä erot hävisivät myöhemmässä viljelyssä, mikä viittaa siihen, että saantojen monimuotoisuus heijasti pikemminkin solujen välisiä eroja kuin viruksen geneettistä vaihtelua. Solut, jotka infektoitiin solusyklinsä eri vaiheissa, tuottivat 1400 (varhaiset S-vaiheet) - 8700 (G 2 M) tartuntakykyistä viruspartikkelia, mikä vastaa havaitun jakauman keski- ja ylärajaa. Virus- ja solukoostumuksen vaihtelut ja meluisa geeniekspressio voivat myös vaikuttaa virustuotosten laajaan jakaumaan. Nämä havainnot ovat askel kohti sen kvantifiointia, miten ympäristön vaihtelu voi vaikuttaa RNA-viruksen fitness-jakaumaan.

**Tulos**

RNA-viruksen kasvu yksittäisissä soluissa paljastaa laajan kuntojakautuman

**Esimerkki 1.2191**

Yksi sana kuvaa parhaiten jokaisen COVID-19-pandemian puhkeamisen jälkeen kuluneen päivän teemaa: epävarmuus. Urologian kirurgian erikoislääkärit ympäri maata kohtaavat tuntemattoman, kun he joka päivä astuvat sairaalan ovista sisään. Vaikka kokemus on opettanut meille navigointistrategioita näiden olosuhteiden hallitsemiseksi, COVID-19-pandemia on epäilemättä tuonut tälle käsitteelle uuden merkityksen. Prioriteetit ovat nopeasti siirtyneet aiemmin laaditun akateemisen opetussuunnitelmamme tarkasta noudattamisesta ja kirurgisten taitojemme parantamisesta lääkärin ja potilaan välisten kohtaamisten rajoittamiseen ja tiimimme turvallisuuden ja terveyden varmistamiseen. Ammatillisen ja henkilökohtaisen elämämme normaalit olosuhteet ovat täysin kadonneet. Terveydenhuollon tarjoajina meidän on kuitenkin jatkettava ja jatkamme eteenpäin. Tarkastelemme tekniikoita ja ohjeita, joita laitoksemme on ottanut käyttöön, jotta voimme tehdä juuri niin. Uskomme, että johtomme sekä yrityksen että ohjelman tasolla on ryhtynyt tarvittaviin ja varhaistoimenpiteisiin valmistellakseen residenssikohorttimme epävarmaan tulevaisuuteen ja COVID-19:n asettamiin haasteisiin. Tämä suunnitelma korostaa sosiaalista ja ammatillista etäisyyttä, antaa asukkaille ja tiedekunnalle mahdollisuuden pysyä ajan tasalla akateemisista aiheista ja tarjoaa kohtuulliset mahdollisuudet henkilökohtaiseen hyvinvointiin, ja kaikki tämä painottaen samalla turvallisuutta ja järkeistämistä. Mikä tärkeintä, olemme kuitenkin jatkaneet potilaillemme poikkeuksellisen urologisen hoidon tarjoamista kahdessa aikuisten sairaalassa ja yhdessä lastensairaalassa Suur-Akronin, Ohion alueella. Vaikka ymmärrämme, että jokaisella residenssiohjelmalla on ainutlaatuinen opetussuunnitelma, jossa on erilainen määrä asukkaita, jotka kattavat useita eri sairaaloita, toivomme, että voimme antaa tietoa henkilökohtaisista kokemuksistamme. Uskomme, että tämä organisaatiomenetelmä antaa residenssiohjelmalle mahdollisuuden jatkaa ammatillista, sosiaalista, akateemista ja henkilökohtaista kasvua COVID-19:n epävarmuuden aikana. Tämä kehys voisi toimia välittömänä toimintasuunnitelmana tulevia pandemioita ja luonnonkatastrofeja varten, erityisesti residenssiohjelmille, jotka kattavat useita sairaaloita ja terveydenhuollon toimintaympäristöjä.

**Tulos**

Pääkirjoitus Cleveland Clinic Akronin yleisen urologian erikoistumisohjelman COVID-19-kokemus

**Esimerkki 1.2192**

Tässä tutkimuksessa raportoimme HFGL2-geenin kloonauksesta ja rakenteellisesta karakterisoinnista sekä sen toiminnallisesta roolista ihmisen fulminantissa hepatiitissa. HFGL2-geeni on noin 7 kb pitkä ja siinä on 2 eksonia. Oletettu promoottori sisältää cis-elementin konsensussekvenssejä, jotka viittaavat vahvasti sen ilmentymisen indusoituvuuteen. Ihmisen geenin nukleotidisekvenssin perusteella ennustetaan 439 aminohapon pituista proteiinia. Hiiren fgl2:n ja hfgl2:n koodattujen proteiinien yleinen identiteetti on yli 70 prosenttia. Noin 225 aminohappoa näiden molekyylien karboksyylipäässä ovat lähes 90-prosenttisesti identtisiä , ja ne vastaavat hyvin konservoitua fibrinogeeniin liittyvää domeenia. Sekä HFGL2 että FGL2 koodaavat tyypin II transmembraaniproteiinia, jolla on ennustettu katalyyttinen domeeni proteiinin aminoterminaalissa. Kiinalaisen hamsterin munasarjasolujen (CHO) transfektio HFGL2:n koodaavan alueen täydellä pituudella cDNA:lla johti korkeaan protrombinaasiaktiivisuuteen. Kahdeksan potilaan maksat, joille oli tehty elinsiirto fulminantin virushepatiitin vuoksi, tutkittiin nekroosin, tulehduksen, fibriinikerrostuman ja HFGL2-induktion laajuuden osalta. In situ -hybridisaatio osoitti makrofagien positiivista värjäytymistä aktiivisen hepatosellulaarisen nekroosin alueilla. Fibriini värjäytyi positiivisesti näillä alueilla, ja se vahvistettiin elektronimikroskopialla. Näissä tutkimuksissa määritellään ainutlaatuinen protrombinaasigeeni (HFGL2) ja osoitetaan sen merkitys fulminantin virushepatiitin patogeneesissä.

**Tulos**

Ihmisen protrombinaasigeenin (HFGL2) molekulaarinen ja toiminnallinen analyysi ja sen rooli virushepatiitissa.

**Esimerkki 1.2193**

Viime vuosikymmenen aikana sekä kvalitatiivisten että kvantitatiivisten nukleiinihappojen osoittamistekniikoiden soveltaminen on vaikuttanut merkittävästi kliinisen virologian diagnostiikkaan. Sekä signaali- että kohdevahvistukseen perustuvia järjestelmiä käytetään nykyisin rutiininomaisesti useimmissa, ellei jopa kaikissa virologian laboratorioissa. Kaupallisia määritysmenetelmiä on kuitenkin saatavilla vain hyvin rajoitetulle määrälle kohteita, ja tämä on johtanut siihen, että useimpia viruskohteita varten on kehitetty ja otettu käyttöön itse kehitettyjä määritysmenetelmiä. Parantuneiden ja automatisoitujen nukleiinihapponäytteiden eristystekniikoiden sekä reaaliaikaisten detektiomenetelmien avulla on kehitteillä uuden sukupolven määrityksiä useimmille kliinisesti tärkeille viruksille. Nämä tekniset parannukset mahdollistavat myös tulosten tuottamisen hyvin lyhyellä toimitusajalla. Esimerkkinä yksilöllisemmästä potilaskohtaisesta taudinhallintakonseptista olemme ottaneet kliinisessä toimintaympäristössämme käyttöön Epstein-Barr-viruksen (EBV) kvantitatiivisen osoittamisen T-soluvajeessa olevilla allogeenisilla kantasolusiirtopotilailla. Tämän ansiosta olemme voineet kehittää malleja ennaltaehkäisevää B-solujen vastaista immunoterapiaa varten EBV:n uudelleenaktivoitumisen varalta ja EBV:n aiheuttaman lymfoproliferatiivisen taudin (EBV-LPD) esiintyvyyden lisäksi myös virukseen liittyvän kuolleisuuden vähentämiseksi. Nyt on myös mahdollista ottaa käyttöön molekyylitestaus niiden virusten osalta, jotka voidaan helposti havaita klassisilla virologisilla menetelmillä, kuten viljelytekniikoilla tai antigeenin havaitsemisella. Tarvitaan prospektiivisia tutkimuksia, jotta voidaan arvioida havaittujen positiivisten lisänäytteiden kliinistä merkitystä. Olisi kuitenkin oltava selvää, että teknologian täydellinen vaihto on epätodennäköistä ja että täydentävien menetelmien olisi pysyttävä toiminnassa, mikä mahdollistaa uusien virusten löytämisen. Lisäksi kyky luonnehtia viruksia helpommin sekvensoinnin avulla avaa uusia mahdollisuuksia epidemiologisille tutkimuksille. Molekyylidiagnostiikkamenetelmien osalta on myös kiireellisesti otettava käyttöön ja käytettävä standardoituja materiaaleja ja osallistuttava kansainvälisiin laadunvalvontaohjelmiin. Lopuksi, kun otetaan käyttöön yleinen sisäinen valvonta koko menettelyn ajan, tuotettujen tulosten tarkkuus on taattu.

**Tulos**

KATSAUS Molekulaarinen ja diagnostinen kliininen virologia reaaliajassa

**Esimerkki 1.2194**

Vuodesta 2010 lähtien PEDV:n uusi, genoryhmään 2 kuuluva muunnos on levinnyt Kiinassa ja levinnyt edelleen Yhdysvaltoihin ja muihin Aasian maihin, myös Taiwaniin. PEDV-kantojen ajallisten ja maantieteellisten suhteiden yksityiskohtaiseksi kuvaamiseksi tässä tutkimuksessa arvioitiin systemaattisesti evoluutiomalleja ja fylogeneettistä resoluutiota koko PEDV:n genomin kussakin geenissä sen määrittämiseksi, mitkä alueet tarjoavat suurimman tulkintakyvyn. Tulosta sovellettiin myös Taiwanissa vuonna 2014 esiintyneen epidemian aiheuttaneen PEDV:n alkuperän tunnistamiseen. GenBankista ladattiin 34 täydellistä genomisekvenssiä, jotka jaettiin kolmeen, toisiaan pois sulkevaan ryhmään: maailmanlaajuiseen, genoryhmään 2 ja Kiinaan, jotta ne kattaisivat erilaiset sekulaariset ja alueelliset suuntaukset. Kukin tietokokonaisuus jaettiin sitten eri geenien mukaan eri linjauksiin todennäköisyyskartoitusta ja fylogeneettistä analyysia varten. Tutkimuksemme osoitti, että sekä nsp3- että S-geenit sisälsivät suurimman fylogeneettisen signaalin, ja niiden substituutioaste ja fylogeneettinen topologia olivat samankaltaisia kuin täydellisestä genomista saadut. Lisäksi niiden solmujen osuus, joilla oli korkea posteriorinen tuki (posteriorinen todennäköisyys N 0,8), oli samanlainen nsp3- ja S-geenien välillä. Kolmesta kliinisestä näytteestä, joissa oli PEDV-infektioita sairastavia sikoja, saadut nsp3-geenin sekvenssit sovitettiin yhteen muiden GenBankista saatavilla olevien kantojen kanssa, ja tulokset viittasivat siihen, että Taiwanissa vuonna 2014 puhjenneen PEDV-epidemian aiheuttanut virus klusteroitui Yhdysvalloista peräisin olevan Clade I:n kanssa genoryhmään 2. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että tässä tutkimuksessa tunnistettiin nsp3-geeni vaihtoehtoiseksi merkkiaineeksi, jonka avulla voidaan luokitella nopeasti ja yksiselitteisesti liikkeellä olevat PEDV-kannat ja joka antaa S-geenin kanssa täydentävää tietoa tunnistettaessa rekombinaation tuloksena syntyneitä epidemioita aiheuttavia kantoja.

**Tulos**

Maailmanlaajuisesti ja Taiwanissa vuonna 2014 esiintyneen sikojen epidemiaripuliviruksen evolutiivinen karakterisointi.

**Esimerkki 1.2195**

Ihmisen metapneumovirus on äskettäin tunnustettu akuutin hengitystieinfektion (ARI) aiheuttaja lapsilla sekä iäkkäillä ja immuunipuutteisilla aikuisilla. Virus kuuluu Paramyxoviridae-heimoon, Pneumovirinae-alalheimoon ja Metapneumovirus-sukuun. Geneettisen analyysin avulla se on jaettu kahteen ryhmään A ja B, jotka jakautuvat edelleen neljään alalinjaan. Virusta on vaikea kasvattaa kudosviljelyssä, ja siksi N- ja L-geenin käänteinen transkriptaasipolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) on diagnoosimenetelmä. Virusta on tavattu kaikissa maissa, ja se on levinnyt kausittain talvikuukausina lauhkeissa maissa ja keväällä/kesällä trooppisissa maissa. F-geeni on kaikkein konservoitunein eri linjojen välillä, ja parhaillaan pyritään suunnittelemaan F-geeniä käyttävää rekombinaatiorokotetta. [Broor S, Bharaj P ja Chahar H S 2008 Human metapneumovirus: a new respiratory pathogen; J. Biosci. 33 [483][484][485][486][487][488][489][490][491][492][493]

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirus: uusi hengitysteiden taudinaiheuttaja.

**Esimerkki 1.2196**

Graafinen tiivistelmä Keskeistä d Virolektiini havaitsee ja erottaa läheisesti sukua olevat O-Ac-Siat in situ d O-Ac-sialoglykaaneja esiintyy luonnossa sellaisessa monimuotoisuudessa, jota ei ole tähän mennessä arvostettu d O-Ac-Siat ilmentyvät eri tavoin laji-, kudos- ja solukohtaisesti d O-Ac-Sian ilmentymisessä in vivo ja in vitro on suurta solujen välistä vaihtelua Lyhyesti Postsynteettisesti modifioidut sialiinihapot toimivat kriittisinä tunnisteina biomolekyylien tunnistustapahtumissa sekä terveydessä että sairaudessa. Langereis et al. esittelevät nidoviruslektiineihin ja -entsyymeihin perustuvan menetelmän erilaisten O-asetyloitujen sialiinihappojen in situ -ilmaisemiseksi ja osoittavat sen soveltuvuuden tutkimalla sialoglykaanien jakautumista nisäkässoluissa ja kudoksissa. Sialiinihapot (Sias), 9-hiilihappoiset sokerit, kuuluvat elämän monimutkaisimpiin ja monipuolisimpiin molekyyleihin. Proteiinien ja lipidien glykaanien päätejäännöksinä Sias on sekä solujen että mikrobien lektiinien glykotooppien avaintekijä, ja näin ollen ne toimivat tärkeinä molekyylitunnisteina solujen tunnistus- ja signaalitapahtumissa. Niiden toimintaa tällaisissa vuorovaikutustilanteissa voidaan säädellä synteettisten muutosten jälkeisillä modifikaatioilla, joista yleisin on erilainen Sia-O-asetylointi (O-Ac-Sias). O-Ac-Siasin biologiaa ei ole vielä juurikaan tutkittu, mikä johtuu suurelta osin rajoituksista, jotka liittyvät niiden spesifiseen in situ -määritykseen. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että nidovirusten kaksoisfunktionaaliset hemagglutiniini-esteraasikuoriproteiinit erottavat toisistaan erilaisia läheisesti sukua olevia O-Ac-Sias-rypäleitä. Käyttämällä hemagglutiniiniesteraasien liukoisia muotoja lektiineinä ja sialaatti-O-asetylesteraaseina osoitamme erilaisten O-Ac-sialoglykaanipopulaatioiden erilaista ilmentymistä elin-, kudos- ja solukohtaisesti. Tuloksemme osoittavat, että ohjelmoitu Sia-O-asetylaatio/de-O-asetylaatio voi olla kriittinen solujen kehityksen, homeostaasin ja/tai toiminnan kannalta.

**Tulos**

Nisäkkäiden sialomin monimutkaisuus ja monimuotoisuus Nidoviruksen virolektiinien paljastama Cell Reports Resurssi Nisäkkäiden sialomin monimutkaisuus ja monimuotoisuus Nidoviruksen virolektiinien paljastama nisäkkäiden sialomi

**Esimerkki 1.2197**

Väärin erittyvät glykoproteiinit (LGI1, reeliini) ovat uusia epilepsian syitä. LMAN2L kuuluu glykoproteiinien erityksen chaperoniperheeseen. Yksi resessiivinen LMAN2L:n missense-mutaatio, jonka ennustetaan heikentävän chaperonin vuorovaikutusta glykoproteiinien kanssa, raportoitiin perheessä, jolla oli älyllinen kehitysvamma ja remissioepilepsia. Kuvaamme neljä perheenjäsentä, joilla on autosomaalinen dominantti periytyminen samanlaiseen fenotyyppiin. Osoitamme, että heillä on NM\_001142292.1:c.1073delT-mutaatio, joka eliminoi LMAN2L:n endoplasmisen retikulumin retentiosignaalin ja lokalisoi proteiinin väärin kyseisestä osastosta plasmakalvolle. LMAN2L:n virheellinen lokalisaatio, kuten heikentynyt glykoproteiinien vuorovaikutus, häiritsee aivojen kehitystä, mukaan lukien kehitysrajoitetun epilepsian syntyminen.

**Tulos**

Dominoiva LMAN2L-mutaatio aiheuttaa älyllisen kehitysvammaisuuden ja remittoivan epilepsian.

**Esimerkki 1.2198**

Maksasairaudet ovat yksi kuolemaan johtavista oireyhtymistä, koska maksa on elintärkeä. Suurin osa maksasairauksien tehokkaasta hoidosta on luonnollista alkuperää. Silymariini (SI) on vakiolääke, jota käytetään heikentyneiden maksan toimintojen hoitoon. Tähän tutkimukseen valittiin kaksi luonnollista yhdistettä, joilla on lupaava maksan suojaus ja joilla on erilainen kemiallinen rakenne, nimittäin Cupressaceae-heimon Junipers phoenicea -kasveista eristetty bioflavonoidi hinokiflavoni (HF) ja makea saponiini Glycyrrhizin (GL), jota esiintyy Glycyrrhiza glabrassa (lakritsi). Koska nämä kaksi yhdistettä ovat luonteeltaan erilaisia, ne voivat vaikuttaa eri mekanismeilla ja niillä voi olla synergistinen vaikutus. Näiden kahden yhdisteen yhdistelmää, jossa käytettiin eri annostasoja, testattiin myös HF:n, GL:n ja SI:n yksittäisten annosten kanssa. Vertailua seurattiin mittaamalla seerumin biokemiallisia parametreja, mukaan lukien aspartaattiaminotransferaasi (AST), alaniiniaminotransferaasi (ALT), gammaglutamyylitranspeptidaasi (GGT), emäksinen fosfataasi (ALP) ja kokonaisbilirubiini, kudosparametreja, kuten MDA, NP-SH ja TP, sekä histopatologinen tutkimus valo- ja elektronimikroskoopilla. Munuaisia suojaavaa vaikutusta seurattiin myös histopatologisesti ja biokemiallisesti tarkkailemalla LDH-, kreatiniini-, kreatiniinikinaasi-, urea- ja virtsahappotasoja. HF:n ja GL:n yhdistelmillä oli enemmän suojaavaa vaikutusta kuin käytetyillä HF:n ja GL:n yksittäisillä annoksilla. SI oli kuitenkin kaikissa mitatuissa parametreissa parempi kuin käytetty yhdistelmä kahdella käytetyllä annoksella. Maksa- ja munuaissolujen ulkonäkö normaali- ja elektronimikroskoopissa osoitti, että SI:llä käsitellyissä ryhmissä oli lähes normaalit solut, joissa oli lieviä toksisia merkkejä. HF:n ja GL:n yhdistelmän suuremmilla annoksilla käsiteltyjen ryhmien soluissa näkyi valo- ja elektronimikroskoopissa lieviä myrkytysoireita, mikä osoittaa hyvän suojan tason. Vaikka HF:n ja GL:n yhdistelmä osoitti hyvää suojaa suuremmilla annoksilla, yhdistelmä ei kuitenkaan ylittänyt SI:n suojaavaa vaikutusta.

**Tulos**

Hinokiflavonin ja glysyrritsiinin yhdistelmän hepatoprotektiivisen vaikutuksen arviointi CCl 4:n aiheuttamaa myrkyllisyyttä vastaan rotilla.

**Esimerkki 1.2199**

Ihmisen koronavirukset aiheuttavat ihmisillä sekä ylempien että alempien hengitysteiden infektioita. Vuonna 2012 eristettiin kuudes ihmisen koronavirus (hCoV) potilaasta, jolla oli vakava hengitystiesairaus. 60-vuotias mies kuoli munuaisten ja hengitysteiden vajaatoimintaan sen jälkeen, kun hänet oli otettu sairaalaan Jeddahissa, Saudi-Arabiassa. Etiologinen aiheuttaja tunnistettiin lopulta koronavirukseksi ja nimettiin Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirukseksi (MERS-CoV). MERS-CoV:tä on nyt raportoitu yli 27 maassa Lähi-idässä, Euroopassa, Pohjois-Afrikassa ja Aasiassa. Heinäkuuhun 2017 mennessä maailmassa oli raportoitu 2040 laboratoriossa vahvistettua MERS-CoV-tapausta, joihin liittyi 712 kuolemantapausta, ja suurin osa näistä tapauksista oli peräisin Arabian niemimaalta. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto MERS-CoV:n tämänhetkisestä tuntemuksesta, erityisesti i) genomin rakenteesta, ii) kliinisistä piirteistä, iii) infektion diagnosoinnista ja iv) hoidosta ja rokotteiden kehittämisestä.

**Tulos**

MERS-CoV: Uusimman ihmisen koronaviruksen uhan ymmärtäminen

**Esimerkki 1.2200**

Soluihin tunkeutuessaan ihmisen papilloomavirukset käyttävät solujen pinnalla olevia suuria CD151-levyjä. Tässä tutkimuksessa selvitimme, ovatko nämä laikut määriteltyjä arkkitehtuureja, joilla on viruksen sitoutumiseen ja/tai sisäistymiseen liittyviä ominaisuuksia. Superresoluutiomikroskopia paljastaa, että laikut ovat CD151:n, integriini α3:n ja integriini α6:n läheisesti toisiinsa liittyvien nanoklusterien muodostamia kokoonpanoja. Integriini α6 tarvitaan viruksen kiinnittymiseen ja integriini α3 endosytoosiin. Ehdotamme, että CD151 organisoi viruksen sisäänpääsyalustoja erityyppisten integriiniklustereiden kanssa eri toiminnallisuuksia varten. Koska lukuisat virukset käyttävät tetraspaniinilaikkuja, arvelemme, että tämä rakennusperiaate on suunnitelma virushiukkasten hyödyntämille solupinnan arkkitehtuureille. www.nature.com/scientificreports www.nature.com/scientificreports/ klusteri lisääntyy virushiukkasten kiinnittymiskohdissa. Tietomme viittaavat siihen, että viruspartikkelit käyttävät integriini α6:n sisältävää sisäänpääsyalustaa viruksen kiinnittymiseen ja integriini α3:a internalisaatioon. integriini α3:a tarvitaan keratinosyyttien HPV16-infektioon. Selvittääksemme integriini α3:n roolin keratinosyyttien infektiossa infektoimme integriini α3:sta köyhdytettyjä HaCaT-soluja inkuboimalla HPV16-pseudovirioneilla (PsV). Positiivista kontrollia varten soluista poistettiin integriini α6, jota tarvitaan HeLa- ja KH-SV-solujen infektioon 5,21 . Western blot -analyysissä knockdown vähensi integriini α6:n ja integriini α3:n proteiinipitoisuuksia 87 % ja 97 % (kuva S1 ). L1-viruksen kapsidiproteiinin solunsisäistä prosessointia seurattiin Western blot -analyysillä ja mikroskoopialla. Western bloteissa kvantifioimme L1:n ~25 kDa:n pilkkoutumistuotteen, joka syntyy vasta viruksen internalisaation ja lysosomaalisen hajoamisen jälkeen 22 . Kuten kuvasta 1A nähdään, integriini α3:n ja integriini α6:n knockdown vähensi pilkkoutumistuotetta 73 % ja 44 %. Mikroskooppia varten käytimme L1-7-epitoopin vasta-ainetunnistusta, joka on havaittavissa vasta kapsidin solunsisäisen hajoamisen jälkeen 4,23 . Kumman tahansa integriinin vähentäminen vähensi L1-7-positiivisten organellien määrää noin 65 %:iin (Kuva 1B,C). Lisäksi organellit olivat hieman himmeämpiä (kuva S2) , mikä viittaa siihen, että sen lisäksi, että endosyyttisiä organelleja muodostuu vähemmän, viruksen aiheuttama kuormitus organellia kohti vähenee. Seuraavaksi käytimme luciferaasipohjaista infektiomääritystä testataksemme, liittyisikö L1-proteiinin vähäisempi imeytyminen ja prosessointi alhaisempaan infektionopeuteen. Infektio estyy 88 %:lla integriini α3:n ja 67 %:lla integriini α6:n knockdownin jälkeen (kuva 1D) . On huomattava, että integriinin knockdownilla on toissijaisia vaikutuksia (kuva S3) . Silti näiden sekundaaristen vaikutusten korjaamisen jälkeen kunkin integriinin tyrmäys yli puolittaa infektiomäärän (kuva S3) . Nämä kokeet osoittavat, että integriini α6:n lisäksi myös integriini α3:lla on merkitystä HaCaT-solujen HPV-infektiossa. Kuitenkin Western blot -analyysissä, jossa testattiin PsV:n solupinnan primaarista sitoutumista, vain integriini α6:n knockdown estää voimakkaasti sitoutumista 40 prosentilla (kuva 2) , mikä viittaa siihen, että kukin näistä integriineistä osallistuu eri tavalla infektion aikana. (2020) 10:5356 | https://doi.supplemented ilman PsV:tä tai PsV:n kanssa (2 \* 10 7 vge kuoppaa kohti) ja inkuboitiin 1 h 4 °C:ssa, jotta L1 kiinnittyisi soluihin. Solut pestiin perusteellisesti kolme kertaa jääkylmällä PBS:llä. Tämän jälkeen solut kaapittiin kuopista ja siirrettiin reaktioputkeen, pestiin kolme kertaa jääkylmällä PBS:llä sitoutumattomien viruspartikkelien poistamiseksi ja lysoitiin Lämmli-puskurissa (63 mM Tris-HCl, 2 % w/v SDS, 10 % w/v glyseroli, pH 6,8 ddH 2 O:ssa), jota täydennettiin 5 %:lla β-merkaptoetanolia. Solulysaatit vorteksoitiin, keitettiin 10 minuuttia 95 °C:ssa ja säilytettiin -20 °C:ssa SDS-PAGE- ja Western blot -analyysiin asti. Näytteet analysoitiin käyttämällä 4 %:n pinoamisgeeliä ja 12 %:n (L1-haurausmääritys) tai 8 %:n (integriinin havaitsemiseen ja PsV-sitoutumismääritykseen) polyakryyliamidia juoksevaa geeliä. SDS-PAGE suoritettiin MiniPROTEAN Tetra Cell -geelissä (Bio-Rad) SDS-juoksupuskurissa (25 mM Tris, 0,1 % w/v SDS, 192 mM glysiini, pH 8,3 ddH 2 O:ssa). Geelielektroforeesi aloitettiin 70 V:n jännitteellä. Jännite nostettiin 150 V:iin sen jälkeen, kun näytteet olivat poistuneet pinoamisgeelistä. Ajon jälkeen geelejä inkuboitiin vähintään 10 minuuttia jääkylmällä Towbin-puskurilla (25 mM Tris, 192 mM glysiini, 20 % v/v MeOH, pH 8,3 ddH 2 O:ssa). Nitroselluloosakalvoja (huokoskoko 0,2 µm, Carl Roth, Karlsruhe, Saksa, cat# HP40.1) tasapainotettiin myös Towbin-puskurissa 30 minuutin ajan 4 °C:ssa. Tämän jälkeen proteiinit blotattiin MiniPROTEAN Tetra Cell -laitteessa, joka oli varustettu Mini Trans-Blot Module -moduulilla, jäähdytetyssä Towbin-puskurissa jatkuvassa sekoituksessa. Siirto suoritettiin 45 minuutin ajan (L1-haurausmääritys ja PsV-sitoutumismääritys) tai 2 tunnin ajan (integriinin osoittamiseksi) 100 V:n jännitteellä. Sen jälkeen kalvot pestiin PBS:llä ja blokattiin 1 h 50 % Odyssey Blocking Bufferissa (Li-Cor, cat# 927-40000) PBS:ssä. Tämän jälkeen kalvoja inkuboitiin primaarivasta-aineilla, jotka oli laimennettu 50 % Odyssey Blocking Buffer -liuoksella PBS:ssä, jota oli täydennetty 0,1 % Tween-20:llä, 1 tunnin ajan RT:ssä tai yön yli 4 °C:ssa jatkuvassa sekoituksessa. Kalvot pestiin neljä kertaa PBS-T:llä (0,1 % Tween-20 PBS:ssä) ja inkuboitiin sekundäärisillä vasta-aineilla, jotka oli laimennettu 1:10 000:een 50 %:ssa Odysseyn estopuskurissa PBS:ssä, jota oli täydennetty 0,1 %:lla Tween-20:lla, 1 tunnin ajan RT:ssä. Tämän jälkeen kalvot pestiin kolme kertaa PBS-T:llä ja kerran PBS:llä. Blotit kuvattiin Li-Cor Odyssey Classic Imaging System -järjestelmällä käyttäen 700 nm:n ja 800 nm:n kanavia. Havaitut kaistat kvantifioitiin ImageJ-ohjelmistolla ja korjattiin paikallisesta taustasta.

**Tulos**

Integriinien α3 ja α6 eri tavoin funktionaalistaman viruksen sisäänpääsyalustan anatomia.

**Esimerkki 1.2201**

TAUSTAA: H1N1- ja muut keuhkoinfektiot kehittyvät akuuttiin hengitysvajaukseen ja kuolemaan, kun samanaikaiset infektiot tai keuhkovaurio ovat hallitsevampia kuin immuunivaste, mikä edellyttää varhaista diagnoosia hoidon parantamiseksi. Tehdä yksityiskohtainen histopatologinen analyysi viidestä ARDS-potilaasta otetuista avoimista keuhkojen biopsianäytteistä, joilla oli vahvistettu H1N1-infektio. Keuhkonäytteistä tehtiin mikrobiologinen analyysi ja ne tutkittiin optisella ja elektronimikroskoopilla. Immunofenotyypitystä käytettiin makrofagien, luonnollisten tappaja-, T- ja B-solujen sekä sytokiinien ja iNOS:n ilmentymisen kuvaamiseen. Havaitut patologiset piirteet olivat nekrotisoiva bronkioliitti, diffuusi alveolaarivaurio, alveolaarinen verenvuoto ja epänormaali immuunivaste. Ultrastruktuurianalyysi osoitti viruksen kaltaisia hiukkasia kaikissa tapauksissa. PÄÄTELMÄT: Viruksen kaltaiset hiukkaset voidaan onnistuneesti osoittaa keuhkokudoksessa ultrastruktuuritutkimuksella ilman viruksen varmistamista RT-PCR:llä nenänielun aspiraateista. Keuhkoputket ja epiteeli, ei niinkään endoteeli, ovat luultavasti infektion ensisijainen kohde, ja diffuusi alveolivaurio on seurausta hengitysteiden umpeutumisen ja synnynnäiseen immuniteettiin kohdistuvan toimintahäiriön vaikutuksesta, mikä viittaa siihen, että hoidossa olisi keskityttävä epiteelin korjaamiseen. MIS. Kirurgisten keuhkobiopsioiden patologinen ja ultrastrukturaalinen analyysi potilailla, joilla on sikaperäinen influenssa tyyppi A/H1N1 ja akuutti hengitysvajaus.

**Tulos**

Kirurgisten keuhkobiopsioiden patologinen ja ultrastrukturaalinen analyysi potilailla, joilla on sikaperäinen A/H1N1-tyypin influenssa ja akuutti hengitysvajaus.

**Esimerkki 1.2202**

Tässä tutkimuksessa yhdistimme luettelon tärkeimmistä sovelluksista, maantieteellisistä alueista ja taudeista, joita osallistuvaan epidemiologiaan liittyvät toimet ovat kattaneet eläinten terveyden alalla vuodesta 1980 lähtien, sekä sähköpostikeskustelufoorumin, jossa oli mukana osallistuvan epidemiologian harjoittajia eri puolilta maailmaa. Kartoitukseen sisältyi vertaisarvioitujen julkaisujen, yleisten ja teknisten raporttien, konferenssijulkaisujen, käsikirjojen, koulutusmateriaalien ja hankkeiden etsiminen. Haun tuloksena oli vuoteen 2000 asti vain vähän PE-toiminnan tuloksia, minkä jälkeen niiden määrä kasvoi huomattavasti (erityisesti vuodesta 2012 alkaen). Suurin osa tunnistetuista toimista toteutettiin Afrikassa ja Aasiassa, ja niissä keskityttiin seurantaan, tautien kartoitukseen ja priorisointiin sekä tautien torjuntaan. Seitsemänkymmentäyhdeksän pääasiassa Afrikassa, Aasiassa ja Euroopassa työskentelevää PE-alan ammattilaista (29, 22 ja 18) osallistui sähköpostikeskusteluun. He ehdottivat erilaisia muutoksia nykyiseen kansanterveysalan määritelmään ja keskustelivat eri kysymyksistä, jotka liittyvät kansanterveysalan soveltamiseen, sen institutionalisointiin politiikan kehittämiseksi sekä tulevan kehityksen painopisteisiin. Foorumissa tuotiin esiin muun muassa tarve lisätä PE-koulutuksen saaneiden henkilöiden määrää sekä eräitä menetelmiä ja niiden soveltamista kehittyneissä maissa. Nämä tekijät korostavat, että on tärkeää kehittää edelleen liikuntaelämää käyttökelpoisena lähestymistapana, jonka avulla yhteisöt voivat osallistua eläinten ja niihin liittyvien kansanterveydellisten riskien käsittelyyn.

**Tulos**

Katsaus osallistuvan epidemiologian käytänteisiin eläinten terveydessä (1980-2015) ja tulevaisuuden käytännön suuntaviivat

**Esimerkki 1.2203**

Olemme aiemmin raportoineet pitkien ei-proteiinikoodaavien RNA:iden (ncRNA:iden) laajalle levinneestä eriytyneestä ilmentymisestä virusinfektion seurauksena. Tässä laajennamme tutkimusta analysoimalla pienen RNA:n transkriptomia sekvensoimalla isännän vastetta sekä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus- (SARS-CoV) että influenssavirusinfektioihin neljässä Collaborative Cross -hiirikannassa, joka on rekombinanttinen sisäsiittoinen hiiriresurssi monimutkaisten ominaisuuksien kartoittamiseksi. Havaitsimme yli 200 pienen RNA:n erilaista ilmentymistä Tunnistetut pienet RNA:t sisälsivät myös monia ei-miRNA-pieniä RNA:ita, kuten pieniä nukleolaarisia RNA:ita (snoRNA:ita), ei-annotoitujen pienten RNA:iden lisäksi. Samoista näytteistä saatujen pienten RNA:iden ja pitkien transkriptien integroiva sekvensointianalyysi osoitti, että tulokset, jotka paljastavat miRNA:iden erilaista ilmentymistä infektion aikana, johtuivat suurelta osin transkriptiosäätelystä ja että ennustettu miRNA-mRNA TÄRKEÄÄ Useimmissa tutkimuksissa, joissa tarkastellaan isännän transkriptiovastetta infektioon, keskitytään vain proteiineja koodaaviin geeneihin. Nisäkkäiden genomit transkriboivat kuitenkin monia lyhyitä ja pitkiä ei-proteiinia koodaavia RNA:ita (ncRNA:ita). Syväsekvensointitekniikoiden tulon myötä isännän vasteen systemaattinen transkriptomianalyysi, mukaan lukien erikokoisten ncRNA:iden analyysi, on nyt mahdollista. Tätä lähestymistapaa käyttäen havaitsimme äskettäin isännän pitkien (>200 nukleotidia [nt]) ncRNA:iden laajalle levinnyttä erilaista ilmentymistä vasteena virusinfektioon. Tässä käytettiin jälleen edellisessä raportissa kuvattuja näytteitä, mutta sekvensoimme toisen osan transkriptomista tutkiaksemme hyvin lyhyitä (noin 20-30 nt) ncRNA:ita. Osoitimme, että virusinfektio muutti myös monien eri luokkiin kuuluvien lyhyiden ncRNA:iden ilmentymistä. Kun yhdistämme näiden kahden tutkimuksen tulokset, osoitamme, että pienillä RNA:illa voi olla myös tärkeä rooli isännän vasteen säätelyssä virusinfektioon. Viittaus Peng X, et al. 2011. Hiiren keuhkojen transkriptomin integroiva syväsekvensointi paljastaa erilaisten pienten RNA-luokkien erilaista ilmentymistä vasteena hengitystievirusinfektiolle. mBio 2(6):e00198-11.

**Tulos**

Hiiren keuhkojen transkriptomin integroiva syvä sekvensointi paljastaa erilaisten pienten RNA-luokkien erilaista ilmentymistä vasteena hengitystievirusinfektioon.

**Esimerkki 1.2204**

Kaksi tunnettua antibioottista heterosykliä, kinoloni-nalidiksiinihappo ja b-laktaamipenisilliini V, jotka vaikuttavat bakteerien kasvuprosessin eri vaiheissa, on liitetty vuorotellen p-tert-butyylikaliksi[4]areenin alavanteeseen eetteri-esteriliitoksen kautta. Tuloksena syntyneet hydrofobiset molekyyliset lääkeorganisaattorit karakterisoitiin täysin ja arvioitiin kahdella gramnegatiivisella ja kolmella grampositiivisella vertailukannalla levydiffuusiomäärityksillä, joissa käytettiin levyjä, jotka oli kyllästetty otsikkoyhdisteen liuoksella puhtaassa DMSO:ssa. Staphylococcus aureus ATCC 25923 -bakteeriin havaittiin mielenkiintoinen aktiivisuus, kun dissymmetrinen podandi sisälsi yhden penisilliini- ja yhden nalidiksiiniesteriosan.

**Tulos**

Molekulaarinen lääkkeiden järjestäjä: V-penisilliini- ja/tai nalidiksiinihappokalixareenipohjaisten podandien synteesi, karakterisointi ja biologinen arviointi.

**Esimerkki 1.2205**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on MERS-koronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttama uusi hengitystiesairaus. MERS on ollut endeeminen Saudi-Arabiassa vuodesta 2012 lähtien. MERS-CoV:n reservuaari on dromedaarikameli, mikä viittaa siihen, että MERS on ensisijaisesti zoonoosi. MERS-CoV on yleinen dromedaareilla kaikkialla Lähi-idässä, Pohjois-Afrikassa ja Itä-Afrikassa, kuten MERS-CoV:n neutraloivista vasta-aineista käy ilmi; ihmisten tapaukset ovat kuitenkin rajoittuneet Lähi-itään. Tämän eron syyn ymmärtämiseksi paremmin analysoitiin afrikkalaisten kamelien MERS-CoV:n virologisia ominaisuuksia Etiopiassa spike (S) -proteiinin perusteella. Etiopian Afarin alueelta kerättiin nenänäytteet 258 nuorelta dromedaarilta (≤ 2-vuotias), joista 39 oli positiivisia MERS-CoV:n suhteen, mikä vahvistettiin geneettisillä testeillä. Kaikki positiiviset testit koskivat ainoastaan Amibaran woredan aluetta. Seuraavan sukupolven sekvensoinnilla onnistuttiin purkamaan kaksi Amibara-isolaatin täyspitkää genomia; molemmat isolaatit kuuluivat C2-klaadiin täyspitkien ja S-proteiinisekvenssien fylogeneettisen analyysin perusteella. Tämän jälkeen tuotettiin MERS-CoV:n rekombinantteja EMC-isolaatteja, joissa S-proteiini on korvattu Amibara-isolaattien proteiineilla, jotta voitiin testata näiden proteiinien roolia viruksen ominaisuuksissa. Amibara S-rekombinanttituotteet lisääntyivät hitaammin viljellyissä soluissa kuin EMC S-rekombinanttituotteet. Neutralointimäärityksissä Amibara S -rekombinanteihin vaikuttivat EMC S -rekombinanteihin verrattuna alhaisemmat pitoisuudet sekä etiopialaisista dromedaareista että EMC-isolaatista (villityyppi) immunisoitujen hiirten seerumeista peräisin olevia seerumeita, mikä osoittaa, että Amibara S -proteiinilla päällystetyt virukset olivat helpommin neutraloitavissa kuin EMC S -proteiini. EMC- ja Amibara S -proteiinien S1/S2-kimeerisillä rekombinanteilla tehdyt neutralointikokeet osoittivat, että neutralointiprofiili oli riippuvainen S-proteiinin S1-alueesta. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Etiopian MERS-CoV:ssä havaittu viruksen hitaampi replikaatio ja neutraloinnin helppous johtuvat kantakohtaisista eroista S-proteiinissa, ja ne voivat selittää sen, että Etiopiassa ei ole esiintynyt ihmisen MERS-CoV-tapauksia.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus Etiopian dromedareilla eroaa antigeenisesti Lähi-idän EMC-isolaatista.

**Esimerkki 1.2206**

Uudet virukset ovat merkittävä uhka ihmisille ja kotieläimille ja aiheuttavat maailmanlaajuisia kansanterveydellisiä ja taloudellisia rasitteita. Rokottaminen on edelleen tehokas keino vähentää tätä uhkaa, mutta perinteinen soluviljely ei useinkaan pysty tuottamaan riittävää rokoteannosta. Vaihtoehtona soluviljelyyn perustuvalle rokotteelle viruksen kaltaisia hiukkasia (VLP) pidetään ensisijaisena rokotusstrategiana uusia viruksia vastaan. VLP:t edustavat erittäin järjestäytyneitä toistuvia rakenteita, jotka muodostuvat viruksen proteiinien makromolekyylikokoonpanoista. Hiukkasmainen luonne mahdollistaa tehokkaan imeytymisen antigeenin esitteleviin soluihin, mikä stimuloi sekä synnynnäistä että adaptiivista immuunivastetta ja lisää rokotteen tehoa. Lisääntyvä tutkimustoiminta ja translaatiomahdollisuudet edellyttävät edistystä VLP:iden suunnittelussa ja uusia bioprosessointitapoja tehokkaaseen ja kustannustehokkaaseen tuotantoon. Seuraavassa kuvataan tärkeimmät saavutukset ja haasteet, jotka liittyvät immunogeenisen potentiaalin hyödyntämiseen tähtäävien strategioiden suunnitteluun, tuotantoalustoihin, jatkojalostusprosesseihin ja joihinkin esimerkkitapauksiin VLP-pohjaisten rokotteiden kehittämisessä.

**Tulos**

Viruksen kaltaisten hiukkasten hyödyntäminen innovatiivisina rokotteina uusia virusinfektioita vastaan.

**Esimerkki 1.2207**

MS-tauti on keskushermoston autoimmuunisairaus, ja CD4+ T-solut muodostavat keskeisen immunopatogeenisen kaskadin, joka johtaa krooniseen tulehdukseen. Perinteisesti Th1-soluja (interferoni-γ:tä tuottavia CD4+ T-soluja), joita ohjaa interleukiini 12 (IL12), on pidetty enkefalitogeenisina T-soluina MS-taudissa ja kokeellisessa autoimmuunisessa enkefalomyeliitissä (EAE), joka on MS-taudin eläinmalli. Nykyisin Th17-soluilla (Il17:ää tuottavat CD4+ T-solut) katsotaan olevan keskeinen rooli EAE:n immunopatogeneesissä. Tässä artikkelissa korostetaan kasvavaa näyttöä siitä, että Th17-soluilla on keskeinen rooli EAE:n/MS:n monimutkaisessa adaptiivisessa immuniteetissa, ja käsitellään siihen liittyvien immuunisolujen ja sytokiinien roolia. Nämä muodostavat nykyaikaisen immunologisen perustan tässä asiakirjassa käsiteltyjen MS-taudin uusien kliinisten ja prekliinisten immunomoduloivien hoitomuotojen kehittämiselle.

**Tulos**

Multippeliskleroosin immunomodulaation ja immunovälitteisten hoitostrategioiden nykytila

**Esimerkki 1.2208**

Taustaa: Suurin osa influenssan tartunnoista tapahtuu kodeissa, kouluissa ja työpaikoilla, joissa on monia usein kosketeltavia yhteisiä esineitä. Fomiteettien kautta tapahtuvan tartunnan merkitys on kuitenkin epäselvä, koska viruksen selviytymisestä yleisesti kosketetuilla pinnoilla on vain vähän tietoa. Siksi mittasimme kahden H1N1-influenssakannan elinkykyä ajan mittaan, kun niitä levitettiin erilaisiin materiaaleihin, joita tavallisesti esiintyy kotitalouksissa ja työpaikoilla. Menetelmä ja tärkeimmät tulokset: Influenssavirukset A/PuertoRico/8/34 (PR8) tai A/Cambridge/AHO4/2009 (pandemia H1N1) inokuloitiin erilaisille koti- ja työympäristöissä käytetyille pinnoille, minkä jälkeen niistä otettiin näytteet tiettyinä aikoina sen jälkeen, kun niitä oli inkuboitu vakiintuneessa lämpötilassa ja kosteudessa. Viruksen genomi mitattiin RT-PCR:llä; elinkelpoisen viruksen eloonjäämisen arvioimiseksi käytettiin plakkimääritystä (PR8:n osalta) tai fluoresoivaa fokuksen muodostumista (pandemian H1N1:n osalta). Päätelmät/merkitys: Kummankin viruksen genomi voitiin havaita useimmilla pinnoilla 24 tunnin kuluttua levittämisestä, ja kopiomäärä laski suhteellisen vähän, lukuun ottamatta tiivistämättömiä puupintoja. Viruksen elinkelpoisuus sen sijaan laski paljon nopeammin. Elävää virusta saatiin talteen useimmilta testatuilta pinnoilta neljän tunnin kuluttua levittämisestä ja joistakin huokosettomista materiaaleista yhdeksän tunnin kuluttua, mutta se oli laskenut alle havaitsemistason kaikilta pinnoilta 24 tunnin kuluttua. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että influenssa A:n leviäminen fomiteilla on mahdollista, mutta sitä ei todennäköisesti tapahdu pitkään aikaan pintakontaminaation jälkeen (ellei uudelleenrokotusta tapahdu). Tilanteissa, joissa influenssan leviämisen todennäköisyys on suuri, tietomme viittaavat siihen, että kotien ja sairaaloiden monipintaisissa ympäristöissä pintojen puhdistamisessa on noudatettava tärkeysjärjestystä.

**Tulos**

Influenssa A(H1N1)-viruksen eloonjääminen kotitalouksista löydetyissä materiaaleissa: Infektioiden torjunnan vaikutukset

**Esimerkki 1.2209**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. lisäksi apoptoosi voi vaikuttaa etanolin aiheuttamaan maksavaurioon komplementin aktivoitumisen kautta. Interferonin (IFN) antaminen on tärkein hoito HCV-infektoituneille henkilöille, mutta silti osa heistä ei täysin reagoi hoitoon. Useiden HCV-proteiinien, kuten ydin-, E2- ja NS5A-proteiinien, on osoitettu heikentävän IFN-vastetta eri mekanismeilla. Tässä tutkimuksessa selvitimme, onko HCV NS4B:llä, kalvoon sitoutuneella proteiinilla, jonka tehtävät ovat enimmäkseen tuntemattomia, vaikutuksia IFN:n indusoimiin antiviraalisiin vasteisiin. Reportterimäärityksen avulla osoitimme, että NS4B tukahdutti merkittävästi IFN:n indusoiman IFN-stimuloidun reagoivan elementin (ISRE) promoottoriaktiivisuuden aktivoitumista. Tutkittiin lisäksi HCV NS4B:n kykyä antaa IFN-resistenssi VSV:lle, joka on alun perin IFN-herkkä virus, transresistenssimäärityksellä. Virustitteri oli alhainen, kun soluja käsiteltiin IFN-a:lla, mutta HCV NS4B lisäsi sitä merkittävästi. Tutkimme myös HCV NS4B:n vaikutuksia interferonin stimuloimien geenien (ISG) transkriptioon qRT-PCR:llä ja havaitsimme, että ISG15:n, ISG54:n, ISG56:n ja OAS2-p69:n IFN:n indusoima ilmentyminen väheni merkittävästi NS4B:n vaikutuksesta. Tulokset vahvistettiin kromatiinin immunoprecipitaatiomäärityksellä (ChIP) . Myös IFN-reitin säätelijänä tunnetun interferonin stimuloiman geenitekijä 3:n (ISGF3) tasot ja aktivoitumistila vähenivät huomattavasti NS4B:n vaikutuksesta. Yhdessä nämä tulokset viittaavat vahvasti siihen, että edellä mainittujen HCV-proteiinien lisäksi HCV NS4B:llä voi olla myös rooli IFN-antagonismissa.

**Tulos**

PP2-196 C-hepatiittiviruksen ei-rakenteellinen proteiini 4B estää interferonivasteet Fuusioaktiivisuuden rooli influenssan nukleoproteiinista johdettujen antigeenien ristiinpresentaatiossa.

**Esimerkki 1.2210**

Kädellisten kysyntä tulee epäilemättä kasvamaan, jotta biolääketieteen tarpeisiin voidaan vastata nykyisellä biopuolustuksen aikakaudella. Rahoituksen saatavuus on lisännyt valikoiduilla aineilla tehtävää tutkimusta ja luonut vaatimuksen tulosten validoinnista asianmukaisilla kädellisillä malleilla. Tässä katsauksessa kuvataan nykyisiä ja mahdollisia biologisia uhkia, jotka todennäköisesti edellyttävät kädellisiä rokotteiden ja terapeuttisten aineiden kehittämiseksi. Kädelliset ovat olleet korvaamaton voimavara virustautien patogeneesin selvittämisessä ja rokotteiden tehokkuuden testaamisessa. DNA-rokotteita on tutkittu menestyksekkäästi Ebola-, Lassa- ja pernaruttoa vastaan kädellisten malleissa. Apinoilla tehty apinoiden influenssarokkoa koskeva tutkimus on antanut tietoa sytokiinien merkityksestä taudin vakavuuden rajoittamisessa. Biopuolustustutkimus, jossa on keskitytty bakteeriperäisiin valikoituihin taudinaiheuttajiin, on myös hyötynyt kädellisten tutkimuksista. Rhesusmakakit ovat perinteisesti olleet pernaruttotutkimuksen valintamalli, ja ne ovat tuottaneet menestyksekkäitä tuloksia rokotteiden kehittämisessä. Ruttotutkimuksessa afrikkalaiset vihreät apinat ovat edistäneet rokotteen kehittämistä. Nykyisten rokotteiden haitat edellyttävät kuitenkin epäilemättä uusien rokotteiden kehittämistä, mikä lisää kädellisten tutkimuksen tarvetta. Valitettavasti nykyiset bioturvallisuustasojen (BSL)-3 ja BSL-4 tilat, jotka on varustettu tämän tutkimuksen suorittamiseen, ovat rajalliset, mikä saattaa lopulta estää edistymisen tällä biopuolustuksen aikakaudella.

**Tulos**

Kädellisten resurssien kysyntä biopuolustuksen aikakaudella

**Esimerkki 1.2211**

Synteettiseen biologiaan perustuvat diagnostiikkateknologiat ovat parantaneet diagnostisia standardimenetelmiä alentamalla kustannuksia, lisäämällä tarkkuutta ja parantamalla siirrettävyyttä. Näitä teknologioita on kuitenkin pyritty mukauttamaan vain vähän kasvien ja viljelykasvien terveyden seurantaan paikan päällä. Tässä otamme askeleen kohti tätä visiota kehittämällä lähestymistavan, jossa yhdistetään tiettyjen kasvipatogeenien genomisekvenssien isoterminen monistaminen räätälöitävissä oleviin synteettisiin RNA-säätimiin, jotka on suunniteltu käynnistämään kolorimetrisen tuloksen tuottaminen soluvapaissa geeniekspressioreaktioissa. Osoitamme, että järjestelmämme voi aistia virusperäisiä sekvenssejä erittäin herkästi ja spesifisesti, ja sitä voidaan käyttää virusten suoraan havaitsemiseen tartunnan saaneesta kasvimateriaalista. Lisäksi osoitamme, että koko järjestelmä voi toimia ainoastaan kehon lämpöä ja tuotosten visuaalista analyysia paljain silmin käyttäen. Odotamme, että nämä strategiat ovat tärkeitä komponentteja käyttäjäystävällisissä ja käyttöönotettavissa olevissa diagnostisissa järjestelmissä, jotka voidaan konfiguroida useiden tärkeiden kasvipatogeenien havaitsemiseen.

**Tulos**

PLANT-Dx: Molekyylidiagnostiikka kasvien taudinaiheuttajien havaitsemiseen paikan päällä

**Esimerkki 1.2212**

Leishmania majorin, Trypanosoma brucei:n ja Trypanosoma cruzi:n täydellisten genomisekvenssien äskettäinen julkaisu paljasti, että kumpikin genomi sisältää 8300-12 000 proteiinia koodaavaa geeniä, joista -6500 on yhteisiä kaikille kolmelle genomille, ja se aloittaa uuden, genomitutkimuksen jälkeisen aikakauden trypanosomatidien lääkkeiden löytämisessä. Tämä valtava määrä uutta tietoa mahdollistaa kattavamman ja tarkemman kohdetunnistuksen useilla uusilla laskennallisilla lähestymistavoilla, mukaan lukien aineenvaihdunnan "tukkeutumispisteiden" tunnistaminen, tunnettujen lääkekohteiden ortologien etsiminen loisproteomeista ja sellaisten loisproteiinien tunnistaminen, jotka todennäköisesti ovat vuorovaikutuksessa tunnettujen lääkkeiden ja lääkkeiden kaltaisten pienten molekyylien kanssa. Tässä luvussa kuvataan useita tietokantoja (kuten GENEDB, BRENDA, KEGG, METACYC, THEM-PEUTIC TARGET DATABASE ja CHEMBaNK) ja algoritmeja (kuten PATHOLOGIC, PATHWAY HUNTER TOOL ja AUTODOCI0 ), jotka on kehitetty helpottamaan näiden lähestymistapojen perustana olevia bioinformatiikan analyysejä. Vaikka kohteen tunnistaminen on vasta ensimmäinen vaihe lääkekehitysputkessa, nämä uudet lähestymistavat antavat uutta toivoa uusien lääkkeiden löytämiseksi näiden loisten aiheuttamien tuhoisien sairauksien torjumiseksi. Perinteisesti trypanosomatidien (ja muiden organismien) lääkekeksinnössä on lähdetty liikkeelle kahdesta eri lähtökohdasta: suurten määrien olemassa olevien yhdisteiden seulonnasta, jotta ne toimisivat kokonaisia loisia vastaan, tai tarkemmin kohdennetusta yhdisteiden seulonnasta, jotta ne toimisivat tiettyjä molekyylikohteita vastaan. Suurin osa nykyisistä trypanosomatidien vastaisista lääkkeistä on kehitetty ensin mainittua lähestymistapaa käyttäen, vaikka jälkimmäinen lähestymistapa on saanut paljon huomiota viimeisten kahdenkymmenen vuoden aikana "rationaalisen lääkesuunnittelun" alla. Viime aikoihin asti yksi suurimmista pullonkauloista trypanosomatidien lääkekehityksessä on ollut kyky tunnistaa hyviä kohteita, koska trypanosomatidigeenien kokonaismäärästä tunnettiin vain hyvin pieni osa. Tämä on nyt muuttunut lopullisesti, kun äskettäin (heinäkuussa 2005) julkaistiin "Tritryp" (Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi ja Leishmania major) genomisekvenssit. TM Tämä valtava tietomäärä mahdollistaa nyt useita uusia lähestymistapoja kohteiden tunnistamiseen ja aloittaa trypanosomatidien lääkekehityksessä genomitutkimuksen jälkeisen aikakauden.

**Tulos**

Tritryp-genomien etsiminen lääkekohteiden löytämiseksi

**Esimerkki 1.2213**

Molekyylien evoluutiossa on yleistä, että nukleotidien siirtymiä suositaan moninkertaisesti transversioihin verrattuna. Kun tämä kuvio esiintyy aminohappojen korvautumisissa, selityksissä vedotaan usein valinnan vaikutukseen sillä perusteella, että transitiot ovat konservatiivisempia vaikutuksiltaan proteiineihin. Konservatiivisia siirtymiä koskevaa hypoteesia ei kuitenkaan ole koskaan testattu suoraan. Tässä arvioimme hypoteesin tukea suoran todistusaineiston avulla: mutaatioiden kuntovaikutukset todellisissa proteiineissa, jotka on mitattu yksittäisten tai parittaisten kasvukokeiden avulla. Kokosimme tietoja kahdeksasta julkaistusta tutkimuksesta, joiden koko vaihteli 24:stä 757:ään aminohappoa muuttavaan yksittäiseen nukleotidimutaatioon. Jokaisessa tutkimuksessa on tilastollinen voima paljastaa aminohappojen vaihdettavuuden merkittävät vaikutukset, ja useimmissa tutkimuksissa on riittävästi voimaa havaita binäärinen konservatiivinen vs. radikaali -erottelu. Kuitenkin vain yksi tutkimus viittaa siihen, että siirtymät ovat merkittävästi konservatiivisempia kuin transversiot. Yhdistetyssä 1239 vaihdon joukossa (544 siirtymää, 695 transversiota) mahdollisuus, että siirtymä on konservatiivisempi kuin transversio, on 53 prosenttia (95 prosentin luottamusväli 50-56) verrattuna nollaodotukseen, joka on 50 prosenttia. Osoitamme, että tämä vaikutus ei ole suuri verrattuna useimpien biokemiallisten tekijöiden vaikutukseen, eikä se ole riittävän suuri selittämään evoluutiossa havaittua moninkertaista harhaa. Lyhyesti sanottuna käytettävissä olevilla tiedoilla on voimaa todentaa "konservatiivisten siirtymien" hypoteesi, jos se pitää paikkansa, mutta sen sijaan ne viittaavat siihen, että proteiineihin kohdistuvalla valinnalla on parhaimmillaankin vain vähäinen rooli havaitussa vinoutumassa.

**Tulos**

Artikkeli Fast Track Evolutiivisen siirtymän syistä: Transversioharha (Transversion Bias)

**Esimerkki 1.2214**

Kotieläiminä pidettäviin fretteihin kohdistuu useita äskettäin kuvattuja ja uusia tautioireita, ja tämän artikkelin tarkoituksena on tehdä eläinlääkärit tietoisiksi näistä taudeista. Hiljattain kuvattu systeeminen koronavirusinfektio näyttää olevan frettien suolistoperäisen koronaviruksen muunnos, ja sitä kutsutaan tällä hetkellä nimellä "frettien tarttuva vatsakalvotulehdus". Disseminoitunut immunopatologinen myosiitti, aplastinen anemia/luuydinaplasia, akuutti hemorraginen oireyhtymä ja suun haavaumat on myös kuvattu, vaikka näiden tautien tarkkaa etiologiaa ei ole vielä määritetty. Freteillä näyttää olevan ainakin kaksi tärkeää aminohappoaineenvaihdunnan puutosta: takaraajojen heikkous vanhemmilla freteillä (L-karnitiini) ja kysteiini-urolitiasi. Frettien on hiljattain todettu olevan alttiita H1N1-influenssalle, joten tämän zoonoosin tuntemus on olennaisen tärkeää näiden eläinten parissa työskenteleville eläinlääkäreille. Myös uusi Mycoplasma spp. on hiljattain tunnistettu freteistä, joilla on kroonisia hengitystieongelmia ja jotka ovat peräisin yhdestä kasvatuskoloniasta. Koska näitä tauteja tutkitaan edelleen, eläinlääkäreitä, jotka hoitavat frettipotilasta, jolla on kliinisiä oireita, jotka sopivat johonkin edellä mainituista sairauksista, kehotetaan ottamaan yhteyttä henkilöihin, jotka tuntevat kyseisen sairauden.

**Tulos**

Frettien uudet taudit

**Esimerkki 1.2215**

Tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV), ensimmäinen kuvattu coronavirus, liittyi aluksi vakaviin hengitystiesairauksiin. Viime aikoina taudinpurkaukset on kuitenkin yhdistetty myös nefropatogeneesiin. IBV:n nefropatogeenisen Gray-kannan topografisesti toisiinsa liittyvät antigeeniset determinantit karakterisoitiin yhdentoista monoklonaalisen vasta-aineen (MAb) avulla. Neljä MAb:tä (IgG 2a~c) määritteli epitooppeja, jotka olivat sekä konformaatiosta riippumattomia että ryhmäspesifisiä ja jotka reagoivat Gray-, Arkansas- (Ark) ja Massachusetts41 (Mass41) -kantojen kanssa. Seitsemän MAb:tä (IgG 1~:) määritteli konformaatiosta riippuvia epitooppeja, jotka pystyivät erottamaan Gray-kannan Ark- ja Mass-kannoista. MAbien piikkiproteiinispesifisyys määritettiin konformaatiosta riippumattomilla MAbeilla ja yhdellä MAbilla, joka reagoi vain "ei-denaturoivissa" western blot -määrityksissä. Näillä MAb:illa tehdyt kilpailevat sitoutumistutkimukset viittasivat siihen liittyvien epitooppien väliseen suureen toiminnalliseen riippuvuuteen, kuten monimutkaisesta sekundaari- ja tertiäärirakenteesta koostuvan proteiinin kohdalla voidaan odottaa. Ainakin kaksi aluetta, jotka liittyvät infektoituneiden alkioiden täydelliseen suojaamiseen, tunnistettiin ja jotka koostuvat sekä konformaatiosta riippuvaisista että riippumattomista epitoopeista. Neutraloimaton MAb, joka ei suojannut alkiota karkeilta vaurioilta, esti kuitenkin viruksen aiheuttamat vauriot ja lisääntymisen munuaisissa. Näiden MAbien pitäisi olla arvokkaita välineitä IBV:n patogeneesin tutkimisessa.

**Tulos**

Tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen nefropatogeenisen kannan piikkiproteiinin epitoopit.

**Esimerkki 1.2216**

Stressirakeet (SG) ovat RNA:ta sisältäviä sytoplasmakertymiä, jotka muodostuvat stressialtistuksen seurauksena. Sen jälkeen, kun ne löydettiin vuonna 1999, yli 120 proteiinin on kuvattu lokalisoituvan näihin rakenteisiin (154 julkaisussa). Useimmat näistä komponenteista ovat RNA:ta sitovia proteiineja (RBP) tai osallistuvat RNA:n aineenvaihduntaan ja translaatioon. SG:t on yhdistetty useisiin patologioihin, kuten tulehdussairauksiin, syöpään, virusinfektioihin ja neurodegeneratiivisiin sairauksiin, kuten amyotrofiseen lateraaliskleroosiin (ALS) ja frontotemporaaliseen dementiaan (FTD). ALS- ja FTD-tapauksissa suurimmalla osalla tapauksista ei ole tunnettua etiologiaa, ja altistumista ulkoiselle stressille ehdotetaan usein joko taudin alkamiseen tai taudin etenemisnopeuteen vaikuttavaksi tekijäksi. Sekä ALS:lle että FTD:lle on ominaista patologiset sulkeumat, joissa eräät tunnetut SG-markkerit paikallistuvat ALS:ään liittyvien TDP-43- ja FUS-proteiinien kanssa. Ehdotamme, että TDP-43 ja FUS toimivat geneettisen alttiuden ja ympäristöstressille altistumisen välisenä rajapintana taudin patogeneesissä. Tässä keskustelemme TDP-43:n ja FUS:n roolista SG-dynamiikassa ja siitä, miten tautiin liittyvät mutaatiot vaikuttavat tähän prosessiin.

**Tulos**

TDP-43:n ja FUS:n aiheuttamat muutokset stressirakeiden dynamiikassa: yhteys patologisiin sulkeumiin ALS:ssa?

**Esimerkki 1.2217**

Solujen vaste infektioon on moninainen, ja siihen kuuluu ohjelmoitu solukuolema, joka estää mikrobien leviämisen, sekä interferonien (IFN) tuotanto ja eritys, joka antaa vastustuskyvyn infektoitumattomille soluille. IFN:ien antimikrobisten vaikutusten lisäksi näitä sytokiineja on käytetty kliinisesti erilaisten kasvainten hoidossa estämään proliferaatiota ja stimuloimaan apoptoosia. IFN:ien tarkat vaikutusmekanismit ovat kuitenkin vielä täysin tuntemattomia. Yksi ensisijaisista vastegeeneistä, jotka indusoituvat infektion tai tyypin I tai III IFN:n hoidon jälkeen, tunnetaan nimellä IFN-stimuloitu geeni 54 (ISG54) tai IFN-indusoitu geeni, jossa on tetratrikopeptidirepeetit 2 (IFIT2). ISG54/IFIT2 kuuluu IFN-indusoitujen geenien perheeseen, jotka ovat sekvenssiltään ja rakenteeltaan sukua toisilleen. Tämän proteiinin ilmentymisen on todettu edistävän solujen apoptoosia mitokondriaalisen reitin kautta, joka on riippuvainen Bcl2-proteiinien vaikutuksesta. ISG54/IFIT2 ei toimi monomeerinä, vaan se muodostaa komplekseja itsensä ja sukulaisproteiinien ISG56/IFIT1 ja ISG60/IFIT3 kanssa saadakseen aikaan monimutkaisia soluvasteet. ISG54/IFIT2:n aiheuttama apoptoottinen vaste voi vaikuttaa muihin raportoituihin toimintoihin, kuten translaation säätelyyn, kasvaimen kolonisaation estämiseen ja suojautumiseen tappavaa virusinfektiota vastaan.

**Tulos**

ISG54/IFIT2:n kuolemaa edistävä rooli

**Esimerkki 1.2218**

Influenssaviruksen pääsyä virukseen välittää sen piikin, hemagglutiniinin (HA), reseptoria sitova alue (RBD). Lintuvirusten sopeutuminen ihmisiin liittyy HA:n spesifisyyteen α2,6- eikä α2,3-sidoksisille sialiinihapporeseptoreille (SA). Tässä tutkimuksessa määritetään influenssa A:n alatyypin H5N1 (lintujen) HA:ssa mutaatioita, jotka muuttavat sen spesifisyyttä SA:lle joko vähentämällä α2,3:n tai lisäämällä α2,6-SA:n tunnistamista. RBD-mutaatioita käytettiin rokotteiden ja monoklonaalisten vasta-aineiden kehittämiseen, jotka neutraloivat uusia variantteja. HA:n spesifisyyden rakenteeseen perustuva muuttaminen voi ohjata sellaisten ennaltaehkäisevien rokotteiden ja terapeuttisten monoklonaalisten vasta-aineiden kehittämistä, joita voidaan arvioida ennen ihmisiin sopeutuneiden H5N1-kantojen ilmaantumista.

**Tulos**

Immunisointi lintujen H5-influenssan hemagglutiniinimutaatioilla, joilla on muuttunut reseptoriin sitoutumisen spesifisyys.

**Esimerkki 1.2219**

Taustaa: Viime vuosikymmenen aikana influenssan seuranta on aloitettu useissa Afrikan maissa, myös Sambiassa. Tietoja Afrikan vakiintuneiden influenssan seurantajärjestelmien tietojen laadusta ja luotettavuudesta on kuitenkin vain vähän. Tällaiset tiedot antaisivat maille mahdollisuuden arvioida seurantajärjestelmiensä suorituskykyä, tunnistaa puutteet, joita on parannettava, ja antaa näyttöä tietojen luotettavuudesta poliittista päätöksentekoa ja kansanterveystoimia varten. Menetelmät: Käytimme Centers for Disease Control and Prevention -ohjeita arvioidaksemme Sambian influenssaseurantajärjestelmän (ISS) suorituskykyä vuosina 2011-2017 käyttäen yhdeksää ominaisuutta: i) tietojen laatu ja kattavuus, ii) ajantasaisuus, iii) edustavuus, iv) joustavuus, v) yksinkertaisuus, vi) hyväksyttävyys, vii) vakaus, viii) hyödyllisyys ja ix) kestävyys. Kutakin ominaisuutta arvioitiin ennalta määriteltyjen indikaattoreiden avulla. Kustakin indikaattorista saatiin kiinnostavan tuloksen osuus (prosentteina ilmaistuna) kokonaisuudesta. Kullekin ominaisuudelle annettiin pistemäärä asteikolla 1-3 seuraavasti: < 60 % (kuten edellä esitetyssä laskelmassa) sai pistemäärän 1 (heikko tulos), 60-79 % sai pistemäärän 2 (kohtalainen tulos) ja ≥ 80 % sai pistemäärän 3 (hyvä tulos). Kunkin ominaisuuden ja sisäisen turvallisuuden strategian kokonaispistemäärä saatiin laskemalla kaikkien arvioitujen ominaisuuksien pistemäärien keskiarvo. Tulokset: Sambian sisäisen turvallisuuden strategian kokonaiskeskiarvo oli 2,6. Järjestelmän keskeisiä vahvuuksia olivat tuotettujen tietojen laatu (arvosana 2,9), sen joustavuus (arvosana 3,0) erityisesti muiden viruspatogeenien kuin influenssavirusten seurannassa, sen yksinkertaisuus (arvosana 2,8), hyväksyttävyys (arvosana 3,0) ja vakaus (arvosana 2,6) tarkastelujakson aikana sekä sen suhteellisen alhaiset kustannukset (310 000 dollaria vuodessa). Havaitut heikkoudet liittyivät lähinnä maantieteelliseen edustavuuteen (arvosana 2,0), ajantasaisuuteen (arvosana 2,5), erityisesti näytteiden lähettämisessä syrjäisiltä paikoilta, ja kestävyyteen (arvosana 1,0) ilman ulkoisia varoja. Päätelmät: Järjestelmä toimi arvioinnissamme kohtalaisen hyvin. Tärkeimpiä parannuksia olisivat näytteiden toimitusten oikea-aikaisuus ja maantieteellinen kattavuus. Nämä parannukset johtaisivat kuitenkin kustannusten ja logistisen monimutkaisuuden lisääntymiseen. Sambian ISSS-järjestelmä on suurelta osin riippuvainen ulkoisista varoista, ja olisi arvioitava, olisiko valvontajärjestelmän ylläpitäminen kansallisin varoin hyväksyttävää.

**Tulos**

Sambian influenssan sentinelliseurantajärjestelmän arviointi vuosina 2011-2017.

**Esimerkki 1.2220**

Taustaa: Suuret RNA-molekyylit koostuvat usein useista toiminnallisista domeeneista, joiden tilajärjestys vaikuttaa voimakkaasti niiden toimintaan. Esimerkiksi pre-mRNA:n pilkkominen perustuu pilkkomisliitosten tilalliseen läheisyyteen, sillä ne voivat olla hyvin pitkien intronien erottamia. Samanlaisia vaikutuksia esiintyy RNA-virusten genomien prosessoinnissa. Vaikka tilallisten etäisyyksien jakauma termodynaamisessa tasapainossa onkin karkea mittari, se sisältää hyödyllistä tietoa molekyylin muodosta, joka puolestaan voi antaa tietoa sen toiminnallisten osa-alueiden vuorovaikutuksesta. Tulokset: Tilallinen etäisyys voidaan approksimoida RNA:n sekundäärirakenteen graafi-etäisyydellä. Osoitamme tässä, että kiinteän nukleotidiparin välisen graafietäisyyden tasapainojakauma voidaan laskea polynomiajassa dynaamisen ohjelmoinnin avulla. Vaikka naiivi toteutus tuottaisi rekursioita, joiden aikakompleksisuus on hyvin suuri O(n 6 D 5 ), kun sekvenssin pituus on n ja etäisyyden arvot ovat D, tämä on mahdollista pienentää O(n 4 ):ään käytännön sovelluksissa, joissa pääasiassa pienet etäisyydet ovat kiinnostavia. Lisävähennykset näyttävät kuitenkin olevan vaikeita. Siksi otimme käyttöön otantamenetelmiä, jotka on paljon helpompi toteuttaa. Ne ovat myös teoreettisesti suotuisia useille tosielämän sovelluksille, erityisesti koska ne koskevat pääasiassa pitkän kantaman vuorovaikutuksia hyvin suurissa RNA-molekyyleissä. Päätelmät: Graafin etäisyysjakauma voidaan laskea käyttämällä dynaamista ohjelmointimenetelmää. Vaikka kyseessä on karkea todellisuuden approksimaatio, alustavat tuloksemme osoittavat, että graafi-etäisyys voidaan suhteuttaa smFRET-tietoihin. Artikkelimme lisätiedosto ja ohjelmisto ovat saatavilla osoitteesta http://www.rna.uni-jena.de/RNAgraphdist.html. Etäisyysjakauma RNA-molekyylin sisällä on kiinnostava eri yhteyksissä. Välittömimmin herää kysymys, ovatko panhandle-tyyppiset rakenteet (joissa pitkien RNA-molekyylien 3' ja 5' päät ovat lähellä toisiaan) sääntö vai poikkeus. Panhandle-rakenteita on raportoitu erityisesti monista RNA-virusten genomeista. Useat tutkimukset [1-4] ovat eri malleihin perustuen yhtä mieltä siitä, että yksijuosteisten RNA-molekyylien kaksi päätä eivät tyypillisesti ole kaukana toisistaan. Teknisemmällä tasolla ongelma

**Tulos**

RNA:n sekundäärirakenteiden Boltzmannin kokonaisuuden graafi-etäisyysjakauma

**Esimerkki 1.2221**

Chikungunya-tauti johtuu arboviruksen, chikungunya-viruksen (CHIKV), aiheuttamasta tartunnasta. CHIKV:n oireita ovat kuume ja jatkuva, vaikea niveltulehdus. Viime vuosina useita viruslääkkeitä on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, mutta yhtään rekisteröityä viruslääkettä ei ole kuitenkaan hyväksytty kliiniseen hoitoon. Tässä tutkimuksessa perustimme korkean läpimenon seulontajärjestelmän (HTS), joka perustuu CHIKV 26S-välitteiseen hyönteissolujen fuusion estomääritykseen. Seulontajärjestelmämme pystyi etsimään mahdollisia CHIKV-lääkkeitä in vitro. Järjestelmän avulla tunnistettiin neljä yhdistettä (niklosamidi, nitatsoksanidi, niflumiinihappo, tolfenamiinihappo). Näitä yhdisteitä analysoitiin sitten edelleen käyttämällä mikroneutralisaatiomääritystä. Todettiin, että niklosamidilla ja nitatsoksanidilla on kyky torjua CHIKV:n aiheuttamaa CPE:tä. Näiden yhdisteiden CHIKV:n vastaiset kyvyt vahvistettiin edelleen RT-qPCR:llä ja IFA:lla. Lisäksi niklosamidin ja nitatsoksanidin havaittiin 1) rajoittavan viruksen pääsyä, 2) estävän sekä viruksen vapautumista että solusta soluun siirtymistä ja 3) omaavan laajan anti-alfavirusvaikutuksen, myös kahta kliinistä CHIKV-isolaattia ja kahta alfavirusta vastaan: Sindbis-virusta (SINV) ja Semlikin metsävirusta (SFV) vastaan. Yhteenvetona voidaan todeta, että havaintojemme mukaan niklosamidi ja nitatsoksanidi kykenivät estämään CHIKV:n pääsyn ja siirtymisen, mikä saattaa tarjota perustan uusien ihmisten lääkehoitojen kehittämiselle CHIKV:tä ja muita alfavirusinfektioita vastaan.

**Tulos**

Niklosamidin ja nitatsoksanidin antiviraaliset vaikutukset chikungunya-viruksen pääsyä ja siirtymistä vastaan

**Esimerkki 1.2222**

IL-35 on IL-12-perheen uusin jäsen. Kahdesta erillisestä alayksiköstä koostuva dimeerinen proteiini on vaikuttanut immuunijärjestelmää tukahduttavasti, mikä on syövän yhteydessä haitallista. Useat raportit ovat vahvistaneet sen immuunijärjestelmää estävän roolin, joka toteutuu IL-35:tä tuottavien säätely-T-solujen (iTr35) muodostumisen, lisääntyneen Treg-kehityksen ja tukahduttavan Th17-solujen kasvun kautta. Vaikka viime vuosikymmenellä on ollut paljon tieteellistä kiinnostusta tätä aihetta kohtaan, IL-35:n tarkka rooli, tarkka signaalinsiirto ja kehittävät toiminnot kasvaimen mikroympäristössä (TME) ovat edelleen vaikeasti selvitettävissä. IL-35:n vastaisten hoitomuotojen etsintä on tuottanut vain vähän tulosta eläinmalleissa. Sitä vastoin vain harvat tutkimukset ovat kiistäneet ajatuksen siitä, että IL-35:llä on merkitystä syövässä. Tämän katsauksen tarkoituksena on analysoida raportoituja tieteellisiä tietoja IL-35:n jatkuvasta sinfoniasta syövissä entisen alkamisesta lähtien.

**Tulos**

Interleukiini-35 on uusi toimija kasvaimen mikroympäristössä.

**Esimerkki 1.2223**

Myskihirven myski on ollut yksi arvokkaimmista perinteisistä lääkeaineista aivohalvauksen hoidossa, mutta kaupankäynti on kielletty. Ondatra zibethicus -myskihirven myski on helppo korvike myskihirven myskille. Myskiruton myskin neuroprotektiiviset vaikutukset aivohalvausmalliin ovat kuitenkin toistaiseksi epäselviä. Tutkimuksen tavoitteena on määrittää piisamin neuroprotektiiviset vaikutukset fokaaliseen aivojen iskemiaan. Suojaavia vaikutuksia fokaalista aivoinfarktiiskemiaa vastaan arvioitiin käyttämällä keskimmäisen aivovaltimon tukkeutumismallia (90 minuutin tukkeutuminen, jota seurasi 24 tunnin reperfuusio). Musk of muskrat was collected from scent bag of muskrat and orally administered at doses of 100 and 300 mg/kg twice at times of 0 and 90 min after occlusion. Vaikutuksia sensomotorisiin toimintahäiriöihin tutkittiin tasapainopalkkikokeella ja rotarod-testillä aivojen iskemian jälkeen. Syklooksygenaasi-2:n (COX-2) ilmentymistä tutkittiin immunohistokemiallisesti. Muskin antaminen suun kautta 300 mg/kg vähensi infarktin määrää merkittävästi (p<0,001) 32,4 % verrattuna ajoneuvolla käsiteltyyn ryhmään. Muskin oraalinen anto 300 mg/kg paransi myös iskemian aiheuttamia spontaaneja ja eteisvälin sensomotorisia toimintahäiriöitä tasapainopalkkikokeessa ja rotarod-testissä verrattuna kontrolliryhmään ja COX-2:n nousuun. Myskillä voi olla neuroprotektiivisia vaikutuksia ohimenevää fokaalista aivojen iskemiaa vastaan, jolloin sensomotorinen toimintahäiriö palautuu. Immunohistokemian osalta myskihirven vaikutukset voivat johtua tulehdusta ehkäisevistä ominaisuuksista COX-2:n ilmentymisen estämisen kautta.

**Tulos**

Myskihirven muskottipihvin neuroprotektiiviset vaikutukset ohimenevään fokaaliseen aivojen iskemiaan rotilla.

**Esimerkki 1.2224**

Vasta-aineiden tai vasta-ainefragmenttien (intrabodies) solunsisäinen ilmentyminen nisäkässolujen eri osastoissa mahdollistaa endogeenisten molekyylien toiminnan estämisen tai muokkaamisen. Intrabody-vasta-aineet voivat muuttaa proteiinien taittumista, proteiini-proteiini-, proteiini-DNA- ja proteiini-RNA-vuorovaikutuksia sekä proteiinien modifikaatiota. Ne voivat aiheuttaa fenotyyppisen tyrmäyksen ja toimia neutralisoivina aineina sitoutumalla suoraan kohdeantigeeniin, ohjaamalla sen solunsisäistä liikennettä tai estämällä sen assosioitumista sitoutumiskumppaneihin. Niitä on käytetty laajalti tutkimusvälineinä, ja ne ovat nousemassa terapeuttisiksi molekyyleiksi ihmisten sairauksien, kuten viruspatologioiden, syövän ja vääränlaisten tautien hoitoon. Rekombinanttivasta-aineiden nopeasti kasvavat biomarkkinat tarjoavat intrakehoja, joilla on parempi sitoutumispesifisyys, stabiilius ja liukoisuus sekä pienempi immunogeenisuus, jotta niitä voidaan käyttää terapiassa. Tässä luvussa kuvataan keskeisiä näkökohtia, joita tarvitaan nisäkässolujen eri solunsisäisissä osastoissa tapahtuvaan elimistön sisäisten vasta-aineiden ilmentämiseen, sekä niiden erilaisia toimintatapoja ja kerrotaan, miten elimistön sisäisiä vasta-aineita voidaan käyttää ihmisen sairauksissa.

**Tulos**

Nisäkässoluissa tapahtuva elimistön sisäinen ilmentyminen

**Esimerkki 1.2225**

York, Yhdistynyt kuningaskunta, oli hyvä valinta tämän työpajan pitopaikaksi, koska ydintutkimuksen historia jakautuu kaupungin tavoin eri aikakausiin. Roomalaiset perustivat Yorkin vuonna 71 jKr., ja eri aikoina siellä ovat asuneet saksit, viikingit ja normannit. Ydinkeskustan tuntemus on myös noudattanut kaavaa, jossa nopeat edistysaskeleet ovat vaihdelleet suhteellisen hiljaisten jaksojen kanssa. Nukleoli havaittiin ensimmäisen kerran 1800-luvun alussa, mutta vasta 1960-luvulla sen rooli ribosomin biogeneesissä vahvistettiin. Sen jälkeen oletettiin, että nukleoli ei tee paljon muuta, mutta yllätykseksemme viime vuosikymmenen aikana on kuitenkin ilmennyt monia odottamattomia tehtäviä nukleolukselle. Oppikirjamaisen näkemyksen mukaan nukleoli on fibrillaarinen keskus, jota ympäröi tiheiden fibrillaaristen komponenttien rengas, ja rakeiset komponentit ovat hajallaan koko nukleolin rungossa. D. Lafontaine (Bryssel, Belgia) muistutti kuitenkin, että useimmissa eukaryooteissa on vain kaksi alaosastoa ja että niistä puuttuu fibrillaarinen keskus (Thiry & Lafontaine, 2005) . Tämä jako kaksi- ja kolmiosaiseen nukleoliin näyttää olleen viimeaikainen evoluutiotapahtuma, joka on ollut

**Tulos**

Mitä uutta ydinkeskustassa on? Nukleolusta käsittelevä seminaari: New Perspectives

**Esimerkki 1.2226**

Taustaa. Koronavirus 2019-nCoV:n aiheuttama epidemia on erittäin kiinnostava tutkimusaihe, koska infektio leviää nopeasti ja kuolemaan johtaneiden tapausten määrä on huomattava. Ilmiön yksityiskohtainen tieteellinen analyysi on vielä tekemättä, mutta yleisö on jo kiinnostunut kysymyksistä, jotka koskevat epidemian kestoa, odotettavissa olevaa potilaiden ja kuolemantapausten määrää. Pitkän ajan ennusteita varten tarvitaan monimutkaisia matemaattisia malleja, jotka vaativat paljon työtä tuntemattomien parametrien tunnistamiseksi ja laskemiseksi. Tässä artikkelissa esitellään joitakin alustavia arvioita. Tavoite. Koska luotettavia pitkän aikavälin tietoja on saatavilla vain Manner-Kiinasta, yritämme ennustaa epidemian ominaisuuksia vain tällä alueella. Arvioimme joitakin epidemian ominaisuuksia ja esitämme luotettavimmat riippuvuudet uhrien, tartunnan saaneiden ja poistettujen henkilöiden lukumäärän ja ajan suhteen. Tässä tutkimuksessa käytämme tunnettua SIR-mallia epidemian dynamiikkaa varten, lineaaristen yhtälöiden tunnettua tarkkaa ratkaisua ja tilastollista lähestymistapaa, joka on kehitetty aiemmin Tšernivtsissä (Ukraina) vuosina 1988-1989 esiintyneen lastentautitapauksen tutkimiseen. SIR-mallin parametrien optimaaliset arvot tunnistettiin tilastollisen lähestymistavan avulla. Ennustettiin tartunnan saaneiden, taudille alttiiden ja poistettujen henkilöiden lukumäärät ajan funktiona. Päätelmät. Yksinkertaista matemaattista mallia käytettiin ennustamaan koronaviruksen 2019-nCoV aiheuttaman epidemian ominaisuuksia Manner-Kiinassa. Jatkotutkimuksissa olisi keskityttävä Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittajalle/rahoittajalle, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. Tämän esipainoksen (jota ei ole vertaisarvioitu) tekijänoikeuden haltija on . https://doi.org/10. 1101 päivittämällä ennusteita tuoreiden tietojen avulla ja käyttämällä monimutkaisempia matemaattisia malleja.

**Tulos**

Tilastoihin perustuvat ennusteet koronaviruksen 2019-nCoV leviämisestä Manner-Kiinassa.

**Esimerkki 1.2227**

Tutkimusohjelman perusti Yhdysvaltain kansallinen allergia- ja tartuntatauti-instituutti (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) tutkimaan isännän ja patogeenin vuorovaikutusta järjestelmätasolla. Tämä ohjelma tuotti 47 transkriptomista ja proteomista tietokokonaisuutta 30 tutkimuksesta, joissa tutkitaan in vivo ja in vitro isännän vasteita virusinfektioihin. Tutkittiin Orthomyxoviridae- ja Coronaviridae-perheisiin kuuluvia ihmisen patogeenejä, erityisesti pandemian H1N1- ja lintujen H5N1-influenssa A -viruksia ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirusta (SARS-CoV). Tutkimuksen validointi osoitettiin kokeellisten laadunvalvontatoimenpiteiden ja samankaltaisissa olosuhteissa tehtyjen riippumattomien kokeiden meta-analyysin avulla. Ensisijaiset määritystulokset on arkistoitu julkisiin GEO- ja PeptideAtlas-tietokantoihin, kun taas käsitellyt tilastotulokset ja standardoidut metatiedot ovat julkisesti saatavilla Influenza Research Database -tietokannassa (www.fludb.org) ja Virus Pathogen Resource -tietokannassa (www.viprbrc.org). Vertailemalla tietoja mutantti- ja villityyppisistä virus- ja isäntäkannoista, RNA:n ja proteiinien erilaista ilmentymistä sekä geneettisesti samankaltaisten kantojen infektioita voidaan näitä tietoja käyttää tutkimaan tarkemmin geneettisiä ja fysiologisia tekijöitä, jotka vaikuttavat isännän vasteisiin virusinfektioon.

**Tulos**

Kattava kokoelma systeemibiologisia tietoja, jotka kuvaavat isännän vastetta virusinfektioon AVOIMET AINEISTOALAKATEGORIAT " Tietokannat " Systeemianalyysi " Virusisännän vaste " Tiedonlouhinta Tausta ja yhteenveto

**Esimerkki 1.2228**

70-vuotias nainen otettiin sairaalahoitoon hengenahdistuksen ja 2 viikkoa kestäneen kuumeen vuoksi. Rintakehän kuvantaminen osoitti molemminpuolista infiltraatiota, ja influenssaviruksen, Mycoplasma pneumoniae:n, Streptococcus pneumoniae:n ja Legionella spp:n pikatesti oli negatiivinen. Hänet intuboitiin ja hengitettiin koneellisesti, ja hänelle tehtiin bronkoalveolaarinen huuhtelu. Bronchoalveolaarihuuhtelunesteestä ei löytynyt merkittäviä taudinaiheuttajia, ja multipleksipolymeraasiketjureaktiotesti oli positiivinen ainoastaan ihmisen bocavirukselle. Spesifiset vasta-aineet merkittäviä taudinaiheuttajia vastaan eivät lisääntyneet pariseerumeissa, joten diagnosoimme hänellä primaarisen ihmisen bocaviruskeuhkokuumeen.

**Tulos**

Kuolemaan johtanut primaarinen ihmisen bocaviruskeuhkokuume immuunipuutteisella aikuisella.

**Esimerkki 1.2229**

Helmikuun 25. päivään 2019 mennessä Kongon demokraattisen tasavallan Pohjois-Kivun ja Iturin maakunnissa on raportoitu 875 Ebola-virustautitapausta (EVD). Lokakuun 2018 alusta lähtien taudinpurkaus on siirtynyt suurelta osin alueille, joilla on ollut aktiivinen aseellinen konflikti ja joilla terveydenhuoltohenkilöstön on ollut vaikea tavoittaa EVD-tapauksia ja heidän kontaktejaan. Käytimme nykyistä taudinpurkausta koskevia saatavilla olevia tietoja sekä aiempien taudinpurkausten tapauslukuaikasarjoja ennustamaan taudinpurkauksen lyhyen ja pitkän aikavälin kulkua. Helmikuun 25. päivään 2019 mennessä Kongon demokraattisen tasavallan Pohjois-Kivun ja Iturin maakunnissa ilmoitettiin 875 Ebola-virustautitapausta (EVD). Lokakuun 2018 alusta lähtien taudinpurkaus on siirtynyt suurelta osin alueille, joilla on raportoitu aktiivisesta aseellisesta konfliktista ja joilla terveydenhuoltohenkilöstön on ollut vaikea tavoittaa EVD-tapauksia ja heidän kontaktejaan. Käytimme mallien kokonaisuutta arvioidaksemme EVD:n leviämisnopeuksia ja ennustaaksemme taudinpurkauksen lyhyen ja pitkän aikavälin kulkua. Mallimme mukaan lopullinen koko on todennäköisesti noin 300 uutta tapausta, ja ne arvioivat, että tartuntamäärät ovat korkeammat kuin mitä voitaisiin havaita optimaalisella kontaktien jäljittämisen ja rokotusten tasolla. Vaikka katastrofaalista taudinpurkausta ei ennusteta, se ei ole poissuljettu, ja ennaltaehkäisy ja valppaus ovat perusteltuja. Kuva 2. Auto-regressio- ja stokastisten mallien todennäköisyysennusteiden ennakoiva validointi vertaamalla aiempien tietojen perusteella ennustettuja kumulatiivisia tapausmääriä tunnettuihin tapausmääriin. Pystypalkit kuvaavat tunnettuja tapausten lukumääriä (korkeus ei ole mittakaavassa).

**Tulos**

Terveysministeriö, perusterveydenhuollon kehittämisosasto

**Esimerkki 1.2230**

Graafinen tiivistelmä Keskeistä d SARS-CoV aiheuttaa tappavan hengitystieinfektion BALB/c-hiirissä d SARS-CoV:n voimakas replikaatio ja viivästynyt IFN-I-signalointi edistävät tautia d IFN-I indusoi patogeenisten tulehdusta aiheuttavien monosyyttien virtausta ja verisuonten vuotoa d Taudin vaikeusaste paranee, jos IFN-signalointi puuttuu TIIVISTELMÄ Korkeapatogeeniset ihmisen hengitysteiden koronavirukset aiheuttavat akuutin kuolemaan johtavan taudin, jolle on ominaista ylenpalttinen tulehdusreaktio ja keuhkovaurio. Keuhkojen patologiaan johtavia tekijöitä ei kuitenkaan tunneta hyvin. Käyttämällä SARS (vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä)-CoV:llä infektoituja hiiriä osoitamme, että voimakas viruksen replikaatio, johon liittyy viivästynyt tyypin I interferonin (IFN-I) signalointi, johtaa tulehdusreaktioihin ja keuhkojen immunopatologiaan ja heikentää eloonjäämistä. IFN-I on havaittavissa vasta virustitterin huipun saavuttamisen jälkeen, mutta varhainen IFN-I:n antaminen parantaa immunopatologiaa. Tämä viivästynyt IFN-I-signalointi edistää patogeenisten tulehduksellisten monosytemakrofagien (IMM) kertymistä, mikä johtaa keuhkojen kohonneisiin sytokiini- ja kemokiinitasoihin, verisuonten vuotoon ja heikentyneisiin virusspesifisiin T-soluvasteisiin. IFN-ab-reseptorin (IFNAR) geneettinen ablaatio tai IMM:ien vähentäminen suojaa hiiriä tappavalta infektiolta vaikuttamatta viruskuormaan. Nämä tulokset osoittavat, että IFN-I ja IMM edistävät tappavaa SARS-CoV-infektiota, ja tunnistavat IFN-I:n ja IMM:t mahdollisiksi terapeuttisiksi kohteiksi patogeenisen koronaviruksen ja ehkä muidenkin hengitystievirusten infektoimilla potilailla.

**Tulos**

Säätymätön tyyppi I interferoni ja tulehdukselliset monosyytti-makrofagivasteet aiheuttavat tappavaa keuhkokuumetta SARS-CoV-tartunnan saaneissa hiirissä Artikkeli Säätymätön tyyppi I interferoni ja tulehdukselliset monosyytti-makrofagivasteet aiheuttavat tappavaa keuhkokuumetta SARS-CoV-tartunnan saaneissa hiirissä

**Esimerkki 1.2231**

Kansainvälisten matkailijoiden saapumista pidetään tärkeänä valuuttamääräisen vaihdon, matkailuun liittyvän työllisyyden ja muun matkailuun liittyvän toiminnan lähteenä. Tässä tutkimuksessa käytettiin SARIMAX/(E)GARCH-volatiliteettimalleja ennustamaan lentokuljetuksin Uuteen-Seelantiin saapuvia matkailijoita sen kahdeksalta tärkeimmältä matkailun lähdemarkkinalta, Yhdistyneestä kuningaskunnasta (UK) ja Yhdysvalloista (US), ja valvomaan makrotaloudellisia tekijöitä sekä maailmanlaajuisia ja alueellisia rakennemuutoksia. Empiiriset mallit paljastavat, että makrotaloudelliset tekijät vaikuttivat eri tasoilla eri markkinoilla, ja toimittamamme mallit antoivat tarkkoja ja luotettavia ennusteita kävijöiden saapumisesta lentoliikenteellä kaikilta tutkituilta markkinoilta. Saksan, Japanin, Etelä-Korean ja Yhdistyneen kuningaskunnan markkinoilta saadut tulokset osoittivat, että merkittävästi negatiiviset matkailukysyntäshokit lisäsivät matkailijoiden saapumisten volatiliteettia enemmän kuin samansuuruiset positiiviset matkailukysyntäshokit. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella Uuden-Seelannin matkailualan poliittiset päättäjät ja muut sidosryhmät (esim. lentoyhtiöiden johto) voivat näin ollen ymmärtää paremmin vaikutuksia Uuteen-Seelantiin saapuvien matkailijoiden määrän vaihteluun.

**Tulos**

Uuteen-Seelantiin saapuvien kansainvälisten vierailijoiden määrän vaihtelun mallintaminen.

**Esimerkki 1.2232**

Tarvitaan kiireellisesti laajakirjoisia viruslääkkeitä, jotta voidaan hoitaa henkilöitä, jotka ovat saaneet tartunnan uusista ja uudelleen esiintyvistä viruksista tai viruksista, jotka ovat kehittäneet vastustuskyvyn viruslääkehoitoja vastaan. Nisäkkäiden luonnolliset isännän puolustuspeptidit (mNHP) ovat lyhyitä, yleensä kationisia peptidejä, joilla on suora antimikrobinen aktiivisuus ja jotka joissakin tapauksissa aktivoivat soluvälitteisiä virusperäisiä immuunivasteita. Vaikka mNHP:llä on voimakas aktiivisuus in vitro, eksogeenisesti annettujen mNHP:iden tehokkuustutkimukset in vivo ovat olleet suurelta osin pettymyksiä, eikä mNHP:tä ole tällä hetkellä lisensoitu käytettäväksi ihmisillä. Mastoparaani on selkärangattomien isännän puolustuspeptidi, joka läpäisee lipidikaksoiskerroksia, ja ajattelimme, että mastoparaanianalogi voisi olla vuorovaikutuksessa viruskalvojen lipidikomponentin kanssa ja siten vähentää kuorellisten virusten infektiivisyyttä. Tavoitteenamme oli selvittää, voisiko mastoparaanista peräisin oleva peptidi MP7-NH 2 inaktivoida useita virustyyppejä ja voisiko se stimuloida soluvälitteistä viruksenvastaista aktiivisuutta. Havaitsimme, että MP7-NH 2 inaktivoi tehokkaasti useita kuorellisia viruksia. Ehdotetun toimintamekanismimme mukaisesti MP7-NH 2 ei tehonnut kuorettomaan virukseen. Solujen esikäsittely MP7-NH 2:lla ei vähentänyt infektion jälkeen talteen saadun viruksen määrää, mikä viittaa siihen, että ensisijainen vaikutusmekanismi in vitro oli MP7-NH 2:n suora viruksen inaktivointi. Nämä tulokset osoittavat ensimmäistä kertaa, että mastoparaanijohdannaisella on laaja-alaista viruslääkkeiden vastaisen aktiivisuutta in vitro, ja viittaavat siihen, että mastoparaanipeptidien viruslääkkeiden vastaisia ominaisuuksia in vivo on syytä tutkia tarkemmin.

**Tulos**

Mastoparaanista peräisin olevalla peptidillä on laaja-alainen viruslääkkeiden vastainen aktiivisuus kirjekuoriviruksia vastaan.

**Esimerkki 1.2233**

Tausta - Liikkuvuusharjoittelun optimaalisen ajoituksen ja etenemisen määrittäminen voi vaikuttaa kriittisesti sairaiden aikuisten toiminnalliseen toipumiseen. Tässä tutkimuksessa verrattiin tavanomaista hoitoa ja liikkumisprotokollan avulla toteutettua hoitoa. Tutkimme liikunnan vaikutuksia elintoimintoihin ja tulehdusbiomarkkereihin sekä sairaanhoitajan käynnistämän liikkumisprotokollan vaikutuksia tuloksiin. Menetelmät - Prospektiivinen, toistettujen mittausten tutkimus, jossa oli kontrollijakso (vakiohoito) ja interventiojakso (protokolla). Tulokset-75 heterogeenistä henkilöä, jotka otettiin lääketieteelliselle tai kirurgiselle teho-osastolle. Hengitystaajuudessa tai perifeerisessä happisaturaatiossa tapahtui <5 %:ssa harjoitusjaksoista muutoksia, jotka olivat huolestuttavia; muita haittatapahtumia ei ilmennyt. Tulokset viittaavat siihen, että yhden 20 minuutin harjoitusjakson päivittäinen käyttö 2 tai useamman päivän ajan lyhensi teho-osastollaoloaikaa. Liikunnan kesto oli yhteydessä IL-10:n lisääntymiseen, mikä viittaa siihen, että lyhyet matalan intensiteetin liikuntajaksot muuttivat positiivisesti tulehduksen säätelyhäiriöitä tässä näytteessä. Johtopäätökset Yhä useammat todisteet osoittavat, että varhaisesta, progressiivisesta liikunnasta on merkittävää hyötyä intuboiduille aikuisille. Näiden tulosten pitäisi kannustaa lääkäreitä lisäämään liikkuvuusprotokollia tehohoitopotilaiden aikuisten hoitoon ja johtaa tuleviin tutkimuksiin, joissa määritetään liikunnan optimaalinen "annostelu" tehohoitopotilailla.

**Tulos**

Intensiivinen Crit Care Nurs

**Esimerkki 1.2234**

Teollisuusvetoiset vapaaehtoiset sian tautien valvontaohjelmat syntyivät Pohjois-Amerikassa 2000-luvun alussa, ja siitä lähtien näitä ohjelmia on käytetty sianlihantuottajille taloudellisesti tärkeiden tautien seurantaan. Yksi esimerkki tällaisista aloitteista on tohtori Morrisonin Swine Health Monitoring Project, joka on sikojen tautien, kuten sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymän (PRRS), valtakunnallinen seurantaohjelma. PRRS:n on raportoitu olevan Yhdysvalloissa laajalti kausiluonteinen tauti, jonka ennustettavissa olevat huippuvaiheet alkavat syksyllä ja jatkuvat talvikauden ajan. Tämän tutkimuksen päätavoitteena oli käyttää noin seitsemän vuoden PRRS-esiintymistietoja jalostussikakarjoista aikasarja-analyysin tekemiseen, jotta voidaan kuvata PRRS-tapausten ajallisia malleja tilatasolla viidessä tärkeimmässä sikoja tuottavassa osavaltiossa Yhdysvalloissa, joihin kuuluvat Minnesotan, Iowan, Pohjois-Carolinan, Nebraskan ja Illinoisin osavaltiot. Tiedot aggregoitiin takautuvasti viikkotasolla niiden karjojen lukumäärän osalta, joissa oli aktiivisesti PRRS-virusta erittäviä eläimiä. Sen jälkeen tehtiin kuvailevat perustilastot ja autoregressiivinen integroitu liukuva keskiarvo (ARIMA) -mallinnus, joka tehtiin erikseen kunkin edellä mainitun osavaltion osalta. Tulokset osoittivat, että PRRS:n kausivaihtelujen luonne vaihteli osavaltioiden välillä. Osavaltioita vertailtaessa on huomattava, että PRRS:lle aiemmin kuvattu tyypillinen kausivaihtelu havaittiin vain Minnesotan, Pohjois-Carolinan ja Nebraskan osavaltioissa sijaitsevilla tiloilla. Kahdessa muussa osavaltiossa havaittiin kausihuippuja kuuden kuukauden välein vuoden sisällä. Yhteenvetona voidaan todeta, että epidemiamallit eivät ole homogeenisia eri puolilla Yhdysvaltoja, vaan merkittäviä tautihuippuja esiintyy läpi vuoden. Nämä havainnot korostavat, että on tärkeää koordinoida vaihtoehtoisia torjuntastrategioita eri alueilla ottaen huomioon vallitsevat epidemiologiset mallit.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymää koskeva aikasarja-analyysi Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.2235**

Hapetusstressin modulointi on terapeuttisesti tehokasta iskemian/reperfuusion (I/R) vammoissa. Myrisitriini, luonnossa esiintyvä fenolinen yhdiste, on voimakas antioksidantti. Sen vaikutuksesta sydänlihassolujen I/R-vammaan tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa selvitettiin myritsitriinin mahdollista suojaavaa vaikutusta hypoksia/reoksigenaatio (H/R) -indusoimaa H9c2-kardiomyosyyttien vammaa vastaan ja sen taustalla olevia mekanismeja. Myritsitriinin esikäsittely paransi kardiomyosyyttien elinkelpoisuutta, esti ROS:n muodostumista, säilytti mitokondrioiden kalvopotentiaalin, vähensi apoptoottisten kardiomyosyyttien määrää, vähensi kaspaasi-3-aktiivisuutta, sääteli antiapoptoottisia proteiineja ja laski proapoptoottisia proteiineja H/R-vamman aikana. Lisäksi myritsitriinin mahdolliset kohteet ennustettiin Discovery Studio -ohjelmiston avulla, ja lämpösokkiproteiini 90 (Hsp90) tunnistettiin tärkeimmäksi sairauteen liittyväksi kohteeksi. Mekanistinen lisätutkimus osoitti, että Hsp90:n farmakologinen inhibiittori 17-AAG esti merkittävästi myritsitriinin aiheuttaman kardioprotektiivisen vaikutuksen, joka ilmeni lisääntyneenä apoptoosina ja ROS:n tuottamisena. Nämä tulokset viittasivat siihen, että myritsitriini suojaa H9c2-kardiomyosyyttejä H/R-indusoitua oksidatiivista stressiä ja apoptoosia vastaan todennäköisesti Hsp90:n lisääntyneen ilmentymisen kautta.

**Tulos**

Myrisitriini suojaa kardiomyosyyttejä hypoksia/reoksigenaatio-vammalta: Lämpösokkiproteiini 90:n osallistuminen

**Esimerkki 1.2236**

Herkät, spesifiset ja nopeat diagnostiset testit Orientia tsutsugamushi (O. tsutsugamushi) ja Rickettsia typhi (R. typhi), jotka ovat scrub typhusin ja hiiren typhusin aiheuttajia, ovat välttämättömiä, jotta potilaat voidaan diagnosoida tarkasti ja nopeasti ja jotta voidaan varmistaa, että he saavat asianmukaista hoitoa. Kehitettiin rekombinaasipolymeraasimonistuskokeet (RPA), joissa käytetään lateraalivirtaustestiä (RPA-nfo) ja reaaliaikaista fluoresoivaa detektiota (RPAexo) ja jotka kohdistuvat O. tsutsugamushi -bakteerin 47 kDa:n geeniin tai R. typhi -bakteerin 17 kDa:n geeniin. RPA-määrityksellä pystyttiin havaitsemaan O. tsutsugamushi tai R. typhi määrälliseen PCR-menetelmään verrattavalla tasolla. Sekä RPA-nfo- että RPA-exo-menetelmät toimivat herkkyydeltään samalla tavalla R. typhi -bakteerin 17 kDa:n geenin havaitsemisessa. Sitä vastoin RPA-exo toimi paremmin kuin RPA-nfo O. tsutsugamushin 47 kDa:n geenin havaitsemisessa. O. tsutsugamushi RPA-määrityksen kliinistä suorituskykyä arvioitiin käyttämällä joko ihmispotilasnäytteitä tai infektoituneita hiirinäytteitä. Kahdeksan kymmenestä PCR:llä vahvistetusta positiivisesta näytteestä määritettiin positiivisiksi RPA:lla, ja kaikki PCR:llä vahvistetut negatiiviset näytteet olivat negatiivisia RPA:lla. Samanlaisia tuloksia saatiin myös R. typhi -bakteerilla terästetyistä potilasseerumeista. Määrityksillä pystyttiin erottamaan O. tsutsugamushi ja R. typhi muista fylogeneettisesti sukulaisbakteereista sekä hiiren ja ihmisen DNA:sta. Lisäksi RPA-nfo-reaktio saatiin päätökseen 20 minuutissa 37 °C:ssa, minkä jälkeen sitä inkuboitiin 10 minuuttia huoneenlämmössä immunokromatografisen liuskan kehittämistä varten. RPA-exo-reaktio saatiin päätökseen 20 minuutissa 39 °C:ssa. Ristikontaminaatiolta suojaavan kasetin käyttöönotto RPA-nfo-fluoresoivien amplikonien havaitsemiseksi tarjosi vaihtoehdon tavanomaisille lateraalivirtausdetektoriliuskoille, jotka ovat alttiimpia ristikontaminaatiolle. RPA-määritykset tarjoavat erittäin aikatehokkaan, herkän ja spesifisen vaihtoehdon muille menetelmille pensastauti- tai hiiren lavantaudin diagnosoimiseksi. Historiallisesti tarkasteltuna rikettiläispatogeenit ovat sotilasoperaatioiden tärkeimpiä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttajia. Viime aikoina riketsiasairaudet ovat ilmaantuneet uudelleen alueille, joiden esiintyvyys on tiedossa, tai ne ovat ilmaantuneet alueille, joiden esiintyvyys on tuntematon, ja ne ovat merkittävä lääketieteellinen huolenaihe paikallisille asukkaille ja matkailijoille. Tauteja on vaikea diagnosoida, koska niillä on usein samanlaisia oireita kuin monilla muilla samoilla maantieteellisillä alueilla esiintyvillä taudeilla. Siksi kliinisten lääkäreiden on erityisen haastavaa tehdä oikea-aikainen ja tarkka diagnoosi. Rekombinaasipolymeraasimonistukseen (RPA) perustuvaa nukleiinihappojen osoittamisalustaa on käytetty tarkkojen, herkkien, spesifisten ja helposti toteutettavien määritysten kehittämiseen O. tsutsugamushi- ja R. typhi -bakteerien osoittamiseksi. Näiden RPA-määritysten toteamisrajat ja spesifisyys vastaavat qPCR:n toteamisrajoja ja spesifisyyttä. Toisin kuin qPCR, ne eivät vaadi termosykleriä, ja ne tarjoavat useita loppupisteen seurantavaihtoehtoja, jotka soveltuvat erilaisiin laboratorioiden valmiuksiin. Tässä työssä esitellään vaihtoehtoinen määritysjärjestelmä O. tsutsugamushi- tai R. typhi-infektion varhaiseen havaitsemiseen, jotta hoitoa voidaan määrätä ajoissa sekä hyvin varustetuissa laboratorioissa että resursseiltaan rajallisilla alueilla. RPA:n kehittäminen O. tsutsugamushi- tai R. typhi-infektioiden DNA:n havaitsemiseksi PLOS Neglected Tropical Diseases | PLOS neglected tropical diseases

**Tulos**

Rekombinaasipolymeraasiamplifikaatiomääritysten kehittäminen Orientia tsutsugamushi- tai Rickettsia typhi-bakteerin osoittamiseksi.

**Esimerkki 1.2237**

Pieni glutamiinirikas tetratrikopeptidirepeytymää sisältävä proteiini α (SGTA) on steroidireseptorin molekyyliko-ko-kaperaattori, joka voi vaikuttaa merkittävästi hormonien toimintaan ja siten hormonivälitteiseen karsinogeneesiin. Tähän mennessä julkaistut tutkimukset kuvaavat SGTA:ta proteiinina, joka on mahdollisesti kriittinen useissa biologisissa prosesseissa, kuten virusinfektiossa, solun jakautumisessa, mitoosissa ja solusyklin tarkistuspisteen aktivoinnissa. SGTA on vuorovaikutuksessa molekulaaristen chaperonien, lämpösokkiproteiini 70:n (HSP70) ja HSP90:n, sekä steroidireseptorikompleksien kanssa, mukaan lukien androgeenireseptoria sisältävät kompleksit. Steroidireseptorit ovat kriittisiä solujen kasvun ja erilaistumisen ylläpitämisessä hormonaalisesti säännellyissä kudoksissa, kuten miesten ja naisten sukukudoksissa, ja niillä on myös merkitystä sairaustiloissa, joissa nämä kudokset ovat osallisina. On yhä enemmän näyttöä siitä, että SGTA voi olla vuorovaikutustensa kautta chaperonien ja steroidireseptorien kanssa keskeinen tekijä hormonaalisesti vaikuttavien tautitilojen, kuten eturauhassyövän ja polykystisen munasarjan oireyhtymän, patogeneesissä. SGTA:n toimintaa on tutkittu useissa malliorganismeissa ja solutyypeissä, ja nämä tutkimukset osoittavat, että SGTA:n toiminta on solu- ja kudosspesifistä. Hyvin harvat tutkimukset on kuitenkin toistettu useilla solutyypeillä tai koejärjestelmillä. Vaikka SGTA:lle on osoitettu monenlaisia toimintoja, SGTA:n toimintaa kuvaavista mekanistisista tiedoista on vakava puute. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto julkaistuista todisteista, jotka yhdistävät SGTA:n hormonaalisesti säänneltyihin sairaustiloihin, ja keskustellaan niistä. Tässä katsauksessa korostetaan tarvetta tulevaan tutkimukseen, jotta tämän mahdollisesti tärkeän yhteiskapersonin biologinen tehtävä (tehtävät) voitaisiin määritellä selkeämmin. Sähköinen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

SGTA: uusi pelaaja molekyylien yhteistukihenkilöpelissä

**Esimerkki 1.2238**

Virusten leviämiseen vaikuttavien tekijöiden ymmärtäminen on olennaisen tärkeää, jotta voidaan suunnitella tehokkaasti seulonta- ja interventiostrategioita virusepidemioiden hallitsemiseksi. Fylogeneettinen analyysi voi olla käyttökelpoinen lähestymistapa siirtoketjujen tunnistamiseen, ja hyvin suuria tietokokonaisuuksia voidaan analysoida rinnakkaislaskennan avulla. Tässä ehdotamme ja validoimme uuden menetelmän laajamittaisten fylogenioiden jakamiseksi ja siirtoketjujen päättelemiseksi. Tämä lähestymistapa perustuu syvyyshakualgoritmiin, jossa yhdistetään solmujen luotettavuuden arviointi, puun topologia ja patristinen etäisyysanalyysi. Menetelmää on sovellettu tunnistamaan siirtoklustereita 11 541 ihmisen immuunikatoviruksen 1 alatyypin B pol-geenisekvenssin fylogeniasta, joka on peräisin suuresta italialaisesta kohortista. molekulaarisia siirtoketjuja luonnehdittiin erilaisten kliinisten/demografisten tekijöiden avulla, kuten miespuolisten homoseksuaalien ja miespuolisten heteroseksuaalien vuorovaikutuksella. menetelmämme hyödyntää joustavaa siirtoklusterin käsitettä, ja siitä voi tulla yleinen viitekehys muidenkin epidemioiden analysoimiseksi. ,15 ARCA-yhteistyöryhmän puolesta ARTIKKELI nATuRE CommunICATIons |

**Tulos**

Uudenlainen menetelmä laajamittaista fylogenian jakamista varten ARCA-yhteistyöryhmän puolesta

**Esimerkki 1.2239**

Lepakot ovat yhä useammin erittäin patogeenisten virusten isäntiä. Viruksen ja isännän välinen vuorovaikutus ja solumekanismit, jotka edistävät rinnakkaiseloa, ovat edelleen epämääräisiä, mutta fysiologisten ominaisuuksien, kuten lentokyvyn ja pitkäikäisyyden, on ehdotettu ohjaavan näitä sopeutumisia. Autofagia on solujen homeostaattinen prosessi, joka säätelee ikääntymistä, aineenvaihduntaa ja sisäistä immuunipuolustusta. Kvantifioimme perusasteen ja stimuloidun autofagisen reaktion mustan lentävän ketun soluissa ja osoitimme, että vaikka mustan lentävän ketun solut ovat alttiita australialaisen lepakon lyssaviruksen (ABLV) infektiolle, viruksen replikaatio vaimenee näissä lepakkosoluissa. Mustan lentävän ketun solut sietivät pitkittynyttä ABLV-infektiota vähemmällä solukuolemalla suhteessa vastaaviin ihmissoluihin, mikä viittaa siihen, että sisäänpääsyn jälkeiset mekanismit häiritsevät viruksen replikaatiota. Kohonnut autofaginen perustaso havaittiin ja autofagia indusoitui vasteena suurille virusannoksille. Autofagiapolun farmakologinen stimulointi vähensi viruksen replikaatiota, mikä osoittaa, että autofagia toimii viruksen vastaisena mekanismina. Lepakkosolujen perusasteen ja viruksen aiheuttaman autofagian lisääntyminen yhdistää asiaan liittyvät raportit, joiden mukaan pitkäikäisillä lajeilla on homeostaattisia prosesseja, jotka vaimentavat hapetusstressiä ja makromolekyylien vaurioita. Tämä osoittaa, että kehittyneet solujen homeostaattiset mukautukset, kuten autofagia, voivat toimia toissijaisesti virustenvastaisina mekanismeina, minkä ansiosta lepakot voivat toimia luonnollisina isäntinä monille patogeenisille viruksille. Lisäksi tietomme viittaavat siihen, että autofagiaa indusoivat lääkkeet voivat tarjota uudenlaisen terapeuttisen strategian lyssavirusinfektion torjumiseksi. Virukset 2019, 11, 260 2 of 18 (EBOV) [9] ja MARV [3,4,10], serokonvertoituivat, mutta niille ei kehittynyt patologiaa, ja vain vähemmistö tartunnan saaneista lepakoista eritteli virusta virtsaan (NiV) [8] tai suuria määriä virusta suun kautta (MARV) [4]. Tämä isäntä-virusrikkauden yhdistelmä ja kliinisen taudin ilmeinen puuttuminen NiV-, HeV-, EBOV- tai MARV-infektion jälkeen herättää kysymyksen siitä, miten uudet luontaiset ominaisuudet tai isännän sopeutumiset voisivat edistää virustartunnan sietokykyä lepakoissa [11, 12] . Koska lepakot ovat ainoat lentävät nisäkkäät, lennon on ehdotettu edistävän lepakoiden kykyä toimia luonnollisina reservaareina [11] [12] [13] . Lepakoiden kokema lennon aerobinen rasitus on suurempi kuin muiden maalla elävien nisäkkäiden aerobinen rasitus [14] . DNA-vaurioiden korjausreitteihin osallistuvien geenien positiivinen valinta [11] ja vähentynyt vapaiden radikaalien tuotanto [15] lepakoilla viittaavat siihen, että ne ovat kehittynyt vastaus lentämisen korkeiden aerobisten vaatimusten aiheuttaman lisääntyneen reaktiivisten happilajien (ROS) tuotannon haitallisiin vaikutuksiin. Solujen ikääntyminen tapahtuu vaurioituneiden organellien, väärinmuodostuneiden ja aggregoituneiden proteiinien asteittaisen kertymisen ja solujen homeostaattisten prosessien säätelyhäiriöiden kautta [16, 17] . ROS voi aiheuttaa hapettumisvaurioita makromolekyyleille ja DNA:lle [18] ja lopulta edistää solujen ikääntymistä. Lepakot ovat kuitenkin pitkäikäisempiä [19] kuin mitä niiden ruumiin kokoon nähden yleensä ennustetaan [20, 21] , ja pitkäikäisillä lepakkolajeilla on havaittu vastustuskykyä hapetusstressiä vastaan [22, 23] . Lisäksi PYHIN-perheeseen kuuluvien DNA-anturien häviäminen [24] ja interferonigeenien stimulaattorin (STING) vähentynyt aktiivisuus [12] voivat osaltaan vaimentaa tulehdusreaktioita, jotka johtuvat sytosolisen DNA:n vapautumisesta aineenvaihduntaan liittyvien DNA-vaurioiden tai mikrobien aiheuttamien infektioiden vuoksi [25] . Lisäksi lepakkosoluissa havaittiin tehostuneita proteiinien homeostaattisia mekanismeja, kuten makroautofagiaa (jäljempänä autofagia) [26] . DNA-vaurion, oksidatiivisen stressin ja mikrobien aiheuttaman infektion risteyskohdassa [27, 28] autofagia on proteostaattinen prosessi, joka osallistuu solujen homeostaasiin, pitkäikäisyyteen ja selviytymiseen [29, 30] . Autofagian reittiä pidetään kanonisesti vasteena nälänhädälle, ja se kierrättää pitkäikäisiä proteiineja, väärin taitettuja proteiineja ja vaurioituneita organelleja ravinteiden vähyyden aikana. On kuitenkin olemassa myös useita esimerkkejä valikoivista autofagian reiteistä, jotka käyttävät erityisiä proteiinireseptoreita kuljettamaan ubikititoituneita kohdeorganelleja ja proteiineja sytoplasman kaksoiskalvollisiin vesikkeleihin, joita kutsutaan autofagosomeiksi [31] . Solun stressitekijöiden, kuten DNA-vaurioiden ja ROS:n, lisäksi patogeenien tunnistamisreseptorit voivat aktivoida erillisiä autofagisia prosesseja osana sisäistä immuunivastetta [32] [33] [34] . Esimerkiksi "ksenofagia" kuljettaa solunsisäisiä mikrobeja autolysosomeihin lyysiä varten, kun taas "aggrefagia" poistaa myrkylliset proteiiniaggregaatit [35, 36] . Aerobiset vaatimukset, ROS, ravinnonnälkä tai virusinfektiot ovat kaikki fyysisiä stressitekijöitä, jotka haastavat solujen homeostaasin [37] . Virus käyttää isäntäsolun transkriptio- ja translaatiokoneistoa hyväkseen varmistaakseen onnistuneen replikaation, mutta se voi laukaista avautumattoman proteiinivasteen [38] ja solun homeostaattisten mekanismien säätelyhäiriön [39] . Jos siis lepakot ovat kehittäneet mekanismeja, joilla ne voivat vaimentaa lisääntyneen aerobisen hengityksen sivutuotteiden aiheuttamia soluvaurioita parantuneiden proteostaattisten mekanismien avulla, nämä samat proteostaattiset mekanismit saattavat toimia myös virusten vastaisena puolustuksena. Teimme vertailevan tutkimuksen tutkiaksemme isännän ja taudinaiheuttajan vuorovaikutusta lepakon ja ihmisen soluissa keskittyen autofagian mahdolliseen virusten vastaiseen tai eloonjäämistä edistävään mekanismiin. Tässä tutkimuksessa päätimme käyttää australialaisen lepakon lyssavirusta (ABLV), neurotrooppista raivotautiin liittyvää virusta, joka tarttuu luonnostaan mustiin lentäviin kettuihin (Pteropus alecto) [40, 41] , mutta joka on luokiteltu bioturvallisuustaso 2:n (BSL-2) patogeeniksi. Pteropuslajit ovat myös useiden zoonoosivirusten, kuten HeV:n, NiV:n [2] ja Menangle-viruksen [42, 43], luonnollisia reservoareja. Solulinjoja on luotu mustasta lentoketusta [44] , jota on sen referenssigenomin julkaisemisen [11] jälkeen pidetty mallin lepakkolajina. Mustan lentävän ketun solulinjoja on käytetty interferonivasteen [45] [46] [47] [48] [49] [50] sekä transkriptomisten ja proteomisten vasteiden tutkimiseen HeV-infektion jälkeen [51] . Pelastimme modifioidun rekombinanttisen ABLV:n, joka ilmentää vihreää fluoresoivaa proteiinia (rABLV-GFP), ja käytimme sekä rABLV-GFP:tä että villityyppistä ABLV:tä (wt-ABLV) tutkiaksemme autofagian roolia virusinfektion jälkeen. Mustan lentoketun soluissa autofagian perustaso oli merkittävästi korkeampi kuin vertailuun käytetyssä ihmisen solulinjassa kvantifioidut autofagian tasot. Havaitsimme, että ABLV-infektio aktivoi autofagiapolun

**Tulos**

Tehostettu autofagia vaikuttaa vähentyneeseen virusinfektioon Black Flying Fox -soluissa.

**Esimerkki 1.2240**

Kun biologisten sekvenssien määrä kasvaa voimakkaasti, perinteiset sekvenssien kohdistamismenetelmät käyvät sopimattomiksi ja toteuttamiskelvottomiksi. Se on syynä siihen, että sekvenssianalyysissä tarvitaan yhä enemmän nopeita, kohdistuksesta vapaita tekniikoita. Näiden menetelmien joukossa on monia erilaisia ominaisuusvektorimenetelmiä, joita sovelletaan lajien fylogenian rekonstruointiin. Vektorit koostuvat periaatteessa joistakin tyypillisistä numeerisista piirteistä tietyissä biologisissa ongelmissa. Piirteet voivat olla peräisin makromolekyylien primaarisekvensseistä, sekundaarisista tai kolmiulotteisista rakenteista. Tässä tutkimuksessa ehdotamme uutta numeerista vektoria, joka perustuu ainoastaan organismien primaarisekvensseihin ja jonka avulla voidaan rakentaa niiden fylogeniaa. Vektoriin on sisällytetty myös kolme primaarisekvenssien kemiallista ja fysikaalista ominaisuutta: puriini, pyrimidiini ja keto. Kunkin ominaisuuden avulla muunnamme nukleotidisekvenssin uudeksi sekvenssiksi, joka koostuu vain kahdesta kirjaintyypistä. Näin ollen muodostetaan kolme sekvenssiä näiden kolmen ominaisuuden mukaisesti. Kunkin sekvenssin jokaiselle kirjaimelle lasketaan kirjaimen numero, kirjaimen keskimääräinen sijainti ja sekvenssissä esiintyvän kirjaimen sijainnin vaihtelu. Tämä uusi työkalu on testattu useilla nisäkkäisiin, viruksiin ja bakteereihin liittyvillä tietokokonaisuuksilla, ja se on nopea ja tarkka organismien fylogenian päättelyssä. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 Scientific RepoRts | 7: 12226 |

**Tulos**

Uusi nopea vektorimenetelmä geneettisten sekvenssien vertailuun OPEN

**Esimerkki 1.2241**

Teoreettisessa biologiassa on otettu käyttöön useita graafiesityksiä eri aineistoja varten. Graafiteoriaan perustuvia monimutkaisia verkkoja käytetään esimerkiksi erilaisten suurten biologisten järjestelmien, kuten proteiini-proteiini-interaktioverkkojen, rakenteen ja/tai dynamiikan esittämiseen. Lisäksi Randic, Liao, Nandy, Basak ja monet muut ovat kehittäneet joitakin erityyppisiä graafipohjaisia esityksiä. Tämä erityinen graafityyppi sisältää geometrisia rajoitteita solmujen sijoittelulle avaruudessa ja omaksuu lopullisia geometrisia muotoja, jotka muistuttavat ristikkomaisia kuvioita. Lattice-verkkoja on käytetty DNA- ja proteiinisekvenssien visuaaliseen kuvaamiseen, mutta ne ovat hyvin joustavia. Vaikka uusien ristikkomallisten graafien/verkkojen tehokkuus monien erilaisten järjestelmien esittämisessä on todistettu, useimmat teokset keskittyvät kuitenkin vain yhteen tiettyyn biologiseen tietotyyppiin. Tässä työssä ehdotetaan yleistettyä ristikkotyyppiä ja havainnollistetaan, miten sitä voidaan käyttää eri lähteistä peräisin olevan biologisen tiedon esittämiseen ja vertailuun. Esimerkkeinä käytetään seuraavia tapauksia: proteiinisekvenssi; proteiinien peptidimassan sormenjälkien (PMF) massaspektrit (MS); molekyylidynaamiset liikeradat (MDT) rakennetutkimuksista; mRNA-mikrosarjatiedot; yhden nukleotidin polymorfismit (SNP); proteiinipolymorfismien 1D- tai 2D-elektroforeesitutkimus ja proteiinitutkimuksen patentti- ja/tai tekijänoikeustiedot. Joissakin esimerkeissä käytimme julkisista lähteistä saatavia tietoja, mutta toisissa käytimme kokeellisia tuloksia, jotka raportoitiin tässä ensimmäistä kertaa. Tämä työ saattaa avata uusia uria graafiteorian soveltamisessa teoreettisessa biologiassa ja muilla biolääketieteen aloilla.

**Tulos**

Yleistetyt ristikkograafit biologisen tiedon 2D-visualisointiin

**Esimerkki 1.2242**

Kissojen koronavirustartunnat (FCoV) ovat endeemisiä kissojen keskuudessa maailmanlaajuisesti. Suurin osa infektioista on oireettomia tai johtaa vain lievään suolistosairauteen. Noin 5 prosentissa tapauksista kehittyy kuitenkin kissan tarttuva vatsakalvotulehdus (FIP), systeeminen sairaus, joka on yleinen kuolinsyy nuorilla kissoilla. Tässä tutkimuksessa raportoimme kuuden FCoV:n täydelliset koodaavat genomisekvenssit: kolme on saatu terveiden kissojen ulostenäytteistä ja kolme sellaisten kissojen kudosvaurionäytteistä, joilla on todettu FIP. Nämä kuusi näytettä otettiin 8 viikon aikana Yhdistyneessä kuningaskunnassa sijaitsevasta yhden paikan kissojen pelastus- ja uudelleensijoituskeskuksesta. Löysimme aminohappoeroja 44:ssä kohdassa kuuden viruksen translatomien linjauksessa, ja 21:ssä näistä kohdista erot erottivat täysin tai osittain ulostenäytteistä ja kudosvaurionäytteistä saadut genomit toisistaan. Tässä tutkimuksessa kaksi aminohappoeroa erotti täysin nämä kaksi genomiluokkaa toisistaan: nämä molemmat sijaitsivat viruksen pintaglykoproteiinigeenin S2-domeenissa. Tunnistimme myös deletioita 3c-proteiinin ORF:ssä kahdesta FIP-näytteestä peräisin olevista genomeista. Tuloksemme tukevat aiempia tutkimuksia, joiden mukaan S-proteiinimutaatiot ovat osallisena FIP:n patogeneesissä.

**Tulos**

Kissan tarttuvaan vatsakalvotulehdukseen liittyvien koronavirusten genotyypitys

**Esimerkki 1.2243**

Taustaa: Matkustamiseen liittyvät sairaudet ovat yleisiä Marseillessa, Ranskassa, kun kansainvälinen matkustaminen lisääntyy ja historiallisesti suuri määrä asukkaita vierailee ystävien ja sukulaisten luona ulkomailla. Raportoimme matkustamiseen liittyvien sairauksien muuttuvasta epidemiologiasta 12 vuoden ajalta. Menetelmät: Yhden paikan GeoSentinel-seuranta-analyysi tehtiin 3460:stä sairaasta paluumuuttajasta, jotka olivat saapuneet Marseillen kahteen julkiseen sairaalaan Ranskassa maaliskuun 2003 ja lokakuun 2015 välisenä aikana ja joilla oli matkustamiseen liittyviä sairauksia. Tutkimuksessa kerättiin demografiset tiedot, matkahistoria, oireet ja tiedot ennen matkaa käydyistä konsultaatioista. Tulokset: Matkat suuntautuivat pääasiassa Saharan eteläpuoliseen Afrikkaan ja erityisesti Komorien saaristoon. Matkailu oli tärkein matkan syy (1591/3460, 46 %), ja seuraavaksi tärkein syy oli ystävien tai sukulaisten luona vierailu (895/3460, 26 %), ja matkan keskimääräinen kesto oli 29 päivää. 35 % (1212/3460) matkustajista ilmoitti käyneensä ennen matkaa terveysneuvonnassa. Yleisimmät oireyhtymädiagnoosit olivat kuumeinen systeeminen sairaus (1343, 39 %), ihotauti (716, 21 %), ruoansulatuskanava (340, 10 %) ja hengityselimet/korva-nenä-kurkkutauti (331, ENT) (10 %). Sairaalahoitoa oli eniten Saharan eteläpuolisesta Afrikasta (858/ 1632, 53 %) ja VFR:stä (573/ 895, 64 %, P < 0,001) tulevilla matkustajilla. Yleisiä diagnooseja olivat malaria (797, 23 %), dengue (96, 2,77 %) ja chikungunya (75, 2,17 %), mikä kuvastaa maailmanlaajuisia suuntauksia. Kahden jakson (2003-10 ja 2011-15) vertailu osoitti, että chikungunya lisääntyi ja malaria ja influenssan kaltaiset sairaudet vähenivät. Karibialta, Lähi-idästä ja Kaakkois-Aasiasta tulevien sairastuneiden matkailijoiden määrä lisääntyi. Päätelmät: Matkailijoiden seuranta tarjoaa merkityksellistä tietoa tartuntatautien muuttuvasta epidemiologiasta eri puolilla maailmaa, erityisesti malarian, denguekuumeen ja chikungunyan osalta. Osoitamme, että matkaseurannan avulla voidaan parantaa ennen matkaa tarvittavaa neuvontaa ja puuttua vektorivälitteisten virustautien aiheuttamiin omaperäisiin riskeihin.

**Tulos**

Matkustamiseen liittyvien sairauksien seuranta kahdessa Marseillen, Ranskan, lähetekeskuksessa: 12 vuoden tutkimus

**Esimerkki 1.2244**

Taustaa Bakteerit ja virukset ovat yhtä lailla yhteydessä pienten lasten akuuttien astman kaltaisten oireiden riskiin, mikä viittaa siihen, että antibiootit ovat mahdollinen hoitokeino tällaisten oireiden hoidossa. Tarkoituksenamme oli arvioida atsitromysiinin vaikutusta hengitystiejaksojen kestoon pienillä lapsilla, joilla on toistuvia astman kaltaisia oireita, ja oletimme, että se lyhentää oirejakson kestoa. Menetelmät Tähän satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen otettiin 1-3-vuotiaita lapsia, joilla oli diagnosoitu toistuvia astman kaltaisia oireita, Kööpenhaminan prospektiivisista tutkimuksista (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010); kyseessä on syntymäkohortti, joka koostuu Tanskan yleisestä väestöstä Seelannissa, Kööpenhamina mukaan lukien. Poissulkukriteerit olivat makrolidiallergia, sydän-, maksa-, neurologinen ja munuaissairaus sekä ennen kutakin hoitoa yksi tai useampi kliininen keuhkokuumeen merkki (hengitystaajuus ≥50 hengitystä minuutissa; kuume ≥39 °C; C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus ≥476-20 nmol/l [≥50 mg/l]). Jokaiselle vähintään kolme päivää kestäneelle astman kaltaisten oireiden jaksolle jaettiin satunnaisesti kolmen päivän atsitromysiini-oraaliliuos 10 mg/kg päivässä tai lumelääke sen jälkeen, kun Kööpenhaminan prospektiivisten astmatutkimusten tutkimusyksikön tutkimuslääkäri oli tutkinut ne perusteellisesti. Kukin jakso jaettiin satunnaisesti aiemmasta hoidosta riippumatta tietokoneella laaditusta satunnaislukujen luettelosta, joka oli muodostettu kymmenen numeron lohkoissa (luotu Glostrupin apteekissa). Tutkijat ja lapset olivat naamioituneita siihen asti, kunnes nuorin lapsi täytti 3 vuotta, sekä tietojen validointi- ja analyysivaiheiden ajan. Ensisijainen lopputulos oli hengitystiejaksojen kesto hoidon jälkeen, joka todennettiin prospektiivisten päiväkirjojen avulla ja analysoitiin Poissonin regression avulla. Analyysit tehtiin protokollan mukaisesti (pois lukien ne, joilla ei ollut ensisijaista lopputulosta tai jotka eivät saaneet hoitoa). Tämä tutkimus on rekisteröity ClinicalTrials.gov-sivustolle numerolla NCT01233297. Tulokset 17. marraskuuta 2010 ja 28. tammikuuta 2014 välisenä aikana satunnaistettiin 158 astman kaltaista episodia 72 lapselle (79 [50 %] sai atsitromysiiniä ja 79 [50 %] plaseboa). Jakson keskimääräinen kesto hoidon jälkeen oli 3-4 päivää atsitromysiiniä saaneilla lapsilla verrattuna 7-7 päivään lumelääkettä saaneilla lapsilla. Atsitromysiini aiheutti jakson merkittävän lyhenemisen 63-3 % (95 % CI 56-0-69-3; p<0-0001). Vaikutuksen suuruus kasvoi, kun hoito aloitettiin varhain, ja jakson kesto lyheni 83 %, jos hoito aloitettiin ennen jakson kuudetta päivää, verrattuna 36 %:iin, jos hoito aloitettiin päivänä 6 tai sen jälkeen (p<0-0001). Kliinisissä haittatapahtumissa ei havaittu eroja atsitromysiiniryhmän (18 [23 %] 78:sta lopulliseen analyysiin sisältyneestä episodista) ja lumelääkeryhmän (24 [30 %] 79:stä) välillä (p=0-30), mutta emme tutkineet bakteerien resistenssimalleja hoidon jälkeen. Tulkinta Atsitromysiini lyhensi astman kaltaisten oireiden jaksojen kestoa pienillä lapsilla, mikä viittaa siihen, että tällä lääkkeellä voisi olla merkitystä pahenemisvaiheiden akuutissa hoidossa. Lisätutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan erottaa toisistaan tämän suhteen tulehdusta aiheuttavat ja antimikrobiset näkökohdat.

**Tulos**

Atsitromysiini astman kaltaisten oireiden hoitoon 1-3-vuotiailla pikkulapsilla: satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus.

**Esimerkki 1.2245**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) on äskettäin tunnistettu tartuntatauti, jonka aiheuttaja on uusi zoonoottinen koronavirus (SARS-CoV), jonka eläinreservoareja ei tunneta. SARS:n uusiutumisen riski ihmisissä on edelleen suuri, koska SARS-CoV:n kaltaisten koronavirusten suuret eläinreservoarit ja RNA-koronavirusten genomit ovat epävakaita. Vuonna 2003 epidemiaan sairastui yli 8 000 potilasta 29 maassa, ja kuolleisuus oli 10 prosenttia. SARS-infektio tarttuu ilmapisaroiden välityksellä. Kliinisiä ja laboratorio-oireita ovat kuume, vilunväristykset, jäykkyys, myalgia, huonovointisuus, ripuli, yskä, hengenahdistus, keuhkokuume, lymfopenia, neutrofilia, trombosytopenia ja kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasi-, alaniiniaminotransferaasi- ja kreatiinikinaasiaktiivisuus. Terveydenhuoltohenkilöstö on suuri riskiryhmä, ja korkea ikä on vahvasti yhteydessä taudin vakavuuteen. Hoito on ollut empiiristä, eikä SARS-rokotetta ole toistaiseksi hyväksytty ihmisille. Pitkään elossa olevien neutraloivien vasta-aineiden ja muistin T- ja B-lymfosyyttien esiintyminen toipuvilla SARS-potilailla antaa kuitenkin toivoa aktiivisesta immunisaatiosta. Lisäksi tulokset prekliinisistä SARS-rokotteista, jotka ilmentävät spike-proteiinia ja saavat aikaan neutraloivia vasta-aineita ja soluvasteet, jotka suojaavat hiirillä ja kädellisillä, ovat rohkaisevia. SARS-infektion aikana tapahtuvasta viruksen puhdistumisen varhaisista tapahtumista sekä synnynnäisten ja tulehdusreaktioiden alkamisesta tiedetään hyvin vähän. Synnynnäisen immuunivasteen säätely liittyy adaptiivisen immuniteetin kehittymiseen ja taudin vakavuuteen SARS-infektiossa. Erityisesti SARS-CoV on kehittänyt väistämisstrategioita tukahduttaakseen viruksen vastaiset tyypin I interferonivasteet infektoituneissa soluissa. Lisäksi tulehdusreaktioille on ominaista proinflammatoristen sytokiinien/kemokiinien, kuten IL-6:n, IP-10:n ja MCP-1:n, säätely kudoksissa ja seerumissa sekä tulehdussolujen, kuten makrofagien, massiivinen infiltraatio infektoituneissa kudoksissa.

**Tulos**

Isännän immuunivasteet SARS-koronavirukselle ihmisillä

**Esimerkki 1.2246**

Maailmanlaajuisesti on useita uusia taudinaiheuttajia. Useimpiin niistä ei ole saatavilla ihmisille tarkoitettuja rokotteita, vaikka tutkimus- ja kehitystyötä tehdäänkin parhaillaan. Kun otetaan huomioon uusien taudinaiheuttajien laaja ja yhä laajeneva luettelo ja rokotteiden kliiniseen käyttöön saattamiseen tarvittavat investoinnit, tehtävä on kuitenkin valtava. Tämän tehtävän lisäksi mikro-organismien mikrobilääkeresistenssin (AMR) kehittymisen riski on suuri, sillä se voi antaa suhteellisen vaarattomalle organismille patogeenisen potentiaalin. Lisäksi ilmastonmuutos tuo mukanaan haasteen, sillä se aiheuttaa sen, että jotkin trooppisilla alueilla vallitsevat hyönteisten vektorit ja ympäristöolosuhteet alkavat levitä pois näiltä perinteisiltä alueilta, mikä lisää zoonoosien leviämisriskiä. Rokotukset tarjoavat suojan näitä uusia taudinaiheuttajia vastaan. Vakavia mutta satunnaisia tautipesäkkeitä endeemisissä alueilla aiheuttavien taudinaiheuttajien rokotteet ovat kuitenkin kärsineet siitä, että kaupalliset kannustimet eivät ole riittäneet niiden kehittämiseen kliiniseen standardiin, joka käsittäisi vaiheen III kliiniset tehokkuustutkimukset. Vaihtoehtona on kehittää tällaiset rokotteet niin, että ne voivat hakea Yhdysvaltain hätäapulupaa (EUA) tai vastaavaa asemaa Yhdysvalloissa, Kanadassa ja Euroopan unionissa, jolloin voidaan hyödyntää lukuisia sääntelymekanismeja, jotka ovat käytettävissä ennen lupien myöntämistä. Tässä katsauksessa käsitellään rokotekehityksen tilannetta eräiden uusien taudinaiheuttajien osalta, esteitä, jotka on voitettava EUA:n tai vastaavan alueellisen tai kansallisen aseman saamiseksi, ja sitä, miten nämä seikat voivat vaikuttaa rokotekehitykseen tulevaisuudessa, jotta lupaavien rokotteiden kattavampi varasto voidaan saavuttaa.

**Tulos**

Rokotteet uusia taudinaiheuttajia vastaan: lupamenettelyn näkymät

**Esimerkki 1.2247**

Taustaa: Aiheuttajan nopea tunnistaminen ja oikea-aikainen hoito voivat pelastaa hengen. Multiplex-reaaliaikainen RT-PCR auttaa useiden virusten samanaikaisessa osoittamisessa, mikä säästää kustannuksia, aikaa ja työvoimaa. Kaupallisesti saatavilla olevat reaaliaikaiset multiplex RT-PCR-pakkaukset ovat hyvin kalliita. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää kustannustehokas multipleksi reaaliaikainen RT-PCR 18 hengitystieviruksen osoittamiseksi ja verrata sitä in vitro -diagnostiikassa hyväksyttyyn Fast Track Diagnostic Respiratory Pathogens 21 Kit (FTD) -kittiin. Menetelmät: Nenänielun aspiraatit ja nielun pyyhkäisynäytteet kerättiin ja käsiteltiin nukleiinihapon uuttamiseksi automaattisella uuttamisjärjestelmällä, ja multipleksi reaaliaikainen RT-PCR suoritettiin käyttämällä FTD-pakkausta ja mukautettua määritystä 356 näytteelle. : Mukautetuilla määrityksillä havaittiin yksi tai useampi hengitystievirus 268 näytteessä (75,29 %) ja FTD:n määrityksillä 262 näytteessä (73,60 %). Mukautetun määrityksen ja FTD-määrityksen välinen vastaavuus oli 100 % HCoV OC43:n, HCoV 229E:n, HPIV-1:n, HPIV-2:n, HBoV:n, HPeV:n, influenssa A:n ja influenssa A(H1N1)pdm09:n osalta ja 94,66 -99 %.71 % muiden virusten osalta; influenssa B (99,71 %), HRV (99,71 %), HPIV-3 (98,87 %), HPIV-4 (99,43 %), HCoV NL63 (99,71 %), HMPV A/B (99,71 %), RSV A/B (94,66 %), EV (98,31 %), HCoV HKU1 (99,71 %), HAdV (99,71 %). Merkittävin ero havaittiin RSV A/B:n osalta, joka havaittiin 18 näytteessä liikaa mukautetulla määrityksellä verrattuna FTD-määritykseen. Räätälöity määritys oli paljon halvempi kuin FTD-määritys, ja siihen kului vain 29 minuuttia enemmän aikaa. Räätälöidyn alukkeiden ja koettimien yhdistelmän todettiin olevan verrattavissa FTD-määritykseen, jossa oli hyvä yhdenmukaisuus, mutta se oli paljon halvempi ja raportointiin kului vain 29 minuuttia enemmän aikaa. Edullinen räätälöity multiplex-RT-PCR voi olla hyödyllinen vaihtoehto kalliille FTD-pakkauksille viruksen etiologian nopeassa tunnistamisessa resurssien rajallisissa olosuhteissa.

**Tulos**

Räätälöidyn multiplex-reaaliaikaisen RT-PCR:n arviointi verrattuna fast-track diagnostics respiratory 21 pathogens kit -pakettiin useiden hengitystievirusten havaitsemisessa

**Esimerkki 1.2248**

Tartuntataudit, jotka eivät ensisijaisesti vaikuta ruoansulatuskanavaan, voivat aiheuttaa vakavaa ripulia. Tällaisen ripulin patogeneesiin kuuluu sytokiinien vaikutus, suolistotulehdus, punasolujen sekventoituminen, suolen mikrovaskulaarisen verenkierron endoteelisolujen apoptoosi ja lisääntynyt läpäisevyys sekä erilaisten infektiolääkkeiden suoliston epiteelisolujen suora hyökkäys. Matkoihin liittyvistä systeemisistä infektioista, joihin liittyy kuumetta, ripulia esiintyy malaria-, denguekuume- ja SARS-potilailla. Ripulia esiintyy myös potilailla, joilla on yhteisperäinen keuhkokuume, jolloin se viittaa legionelloosiin. Ripulia voi esiintyä myös potilailla, joilla on systeeminen bakteeri-infektio. Lisäksi vaikka ripuli on harvinaista potilailla, joilla on alkuvaiheen borrelioosi, sitä esiintyy enemmän potilailla, joilla on muita punkkien välittämiä infektioita, kuten ehrlichioosi, puutiaisaivotulehdus ja Rocky Mountain -pilkkukuume. Valitettavasti ei useinkaan voida selvittää, onko ripuli alkuoire vai kehittyykö se taudin edetessä. Ripulin todellinen esiintyvyys joissakin tartuntataudeissa on myös kyseenalaistettava, koska se voi olla antibioottien haittavaikutus.

**Tulos**

Ensisijaisesti muiden kuin ruoansulatuskanavan infektioiden aiheuttama ripuli.

**Esimerkki 1.2249**

Taustaa: WHO:n nyt COVID-19:ksi nimeämän uuden koronaviruksen aiheuttama keuhkokuumeen kaltainen tautirykelmä ilmaantui joulukuun 2019 puolivälistä lähtien Wuhanin kaupungissa ja levisi nopeasti koko Kiinaan. Tässä tunnistamme COVID-19:n kliiniset ominaisuudet Shanghaissa sijaitsevassa potilaskohortissa. Menetelmät: Tapaukset vahvistettiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä, ja niistä analysoitiin demografiset, kliiniset, laboratorio- ja radiologiset ominaisuudet. 198 potilaasta mediaanikesto taudin puhkeamisesta sairaalaan tuloon oli 4 päivää. Potilaiden keski-ikä oli 50,1 vuotta, ja 51,0 % potilaista oli miehiä. Yleisin oire oli kuume. Alle puolella potilaista esiintyi hengitystieoireita, kuten yskää, ysköksen muodostumista, kutinaa tai kurkkukipua, hengenahdistusta ja rintakehän tukkoisuutta. Potilaista 5,6 prosentilla oli ripuli. T-lymfosyyttien määrä oli vähentynyt 45,8 %:lla potilaista. Rintakehän tietokonetomografiassa yleisin radiologinen löydös oli lasimainen peittymä. 9,6 prosenttia potilaista otettiin teho-osastolle elinten toimintahäiriöiden vuoksi. Verrattuna potilaisiin, joita ei hoidettu teho-osastolla, teho-osastolla hoidetut potilaat olivat iäkkäämpiä, heillä oli pidempi odotusaika sairaalahoitoon pääsemiseen, yli 38,5 o C:n kuume, hengenahdistus, T-lymfosyyttien väheneminen, neutrofiilien lisääntyminen ja elinten vajaatoiminta. Tässä yhden keskuksen COVID-19-potilaiden kohortissa yleisin oire oli kuume, ja yleisin laboratoriopoikkeavuus oli veren T-solujen määrän väheneminen. Iäkkäämpi ikä, mies, yli 38,5 o C:n kuume, hengenahdistusoireet ja taustalla oleva liitännäissairaus olivat riskitekijöitä, jotka liittyivät eniten taudin vakavuuteen. Potilaat. Saimme epidemiologisia, demografisia, kliinisiä, laboratorio- ja hoitotietoja SARS-Cov-2-tartunnan saaneiden potilaiden sairauskertomuksista. 20. tammikuuta 2020 vahvistettiin Shanghaissa ensimmäinen ihmisellä todettu tapaus. Siitä lähtien kaikki Shanghain sairaalat ovat avanneet erityisiä kuumeklinikoita epäiltyjen potilaiden seulomista varten, ja laboratoriossa vahvistetut potilaat otettiin sen jälkeen yhteen ainoaan nimettyyn sairaalaan Shanghaissa (Shanghain julkisen terveydenhuollon kliininen keskus). COVID-19:n laboratoriovahvistuksen suoritti Kiinan tautien valvonta- ja ehkäisykeskus. Kaikilta potilailta otettiin ylemmistä hengitysteistä otetut kurkkupyyhkäisynäytteet sairaalaan tullessa, ja niitä säilytettiin viruksen kuljetusalustassa. COVID-19 varmistettiin reaaliaikaisella RT-PCR:llä käyttäen samaa protokollaa kuin aiemmin on kuvattu 3 . Vahvistetut potilaat sijoitettiin sairaalaan alipaineistetuille osastoille jatkotarkkailua ja hoitoa varten. Keräsimme tietoja potilaista, jotka otettiin hoitoon 20. tammikuuta ja 15. helmikuuta välisenä aikana. Kaikki mukana olleista tapauksista kerätyt tiedot on jaettu WHO:n kanssa. Tietojen keruu. Epidemiologiset altistustiedot, potilaan ominaisuudet, kliiniset oireet, laboratorio- ja kuvantamislöydökset sekä sairaushistoria poimittiin sähköisistä potilastiedoista, ja luvan saaneet lääkärit analysoivat ne. Laboratoriotiedot kirjattiin standardoituun lomakkeeseen. Alkuvaiheen tutkimuksiin kuuluivat täydellinen verenkuva, rutiinivirtsa-analyysi, verikaasut, hyytymistoiminta, erytrosyyttien laskeutumisnopeus (ESR), C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja seerumin biokemialliset testit (mukaan lukien munuaisten ja maksan toiminta, seerumin laktaatti, laktaattidehydrogenaasi ja elektrolyytit). Koronaviruksen vaikutuksen kuvaamiseksi immuunijärjestelmään analysoitiin virtaussytometrialla immunologisia tekijöitä, mukaan lukien seerumin immunoglobuliinit, komplementit, sytokiinit, reumatekijä (RF) sekä T-solujen ja leukosyyttien osapopulaatiot. Luvan saaneet lääkärit hankkivat ja kirjasivat muut kuin laboratoriotiedot, mukaan lukien potilaan ominaisuudet, epidemiologiset tiedot ja sairaushistoria, potilaiden ja heidän sukulaistensa suorista haastatteluista. Kaksi tutkijaa tarkisti tiedonkeruulomakkeet itsenäisesti poimittujen tietojen tarkastamiseksi. Kirjallinen tieto Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/tekijä, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Vuoden 2019 uuden koronaviruksen (COVID-19) tartunnan saaneiden potilaiden kliiniset ominaisuudet Shanghaissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.2250**

Theilerin viruksen GD VII -kanta aiheuttaa akuuttia enkefalomyeliittiä aivonsisäisellä inokulaatiolla. Saimme aikaan akuutin enkefalomyeliitin hiirillä Theilerin viruksen GD VII -kannan suonensisäisellä (i.v.) inokulaatiolla. Theilerin viruksen i.v.-injektion replikaatiota voitiin havaita sekä hiirten aivoissa että selkäytimessä, ja interferoni (IFN)-y:tä voitiin havaita aivojen ja selkäytimen uutteista samanaikaisesti viruksen replikaation kanssa. Lisäksi injektoimalla monoklonaalista anti-IFN-y-vasta-ainetta (mAb) ensimmäisenä infektion jälkeisenä päivänä (p.i.) kuolleisuus ja virustitterit selkäytimessä kasvoivat verrattuna normaalilla rotan globuliinilla hoidettuihin kontrollihiiriin. Anti-IFN-~/ mAb-käsiteltyjen hiirten selkäytimessä havaittiin histologista tulehduksen pahenemista. Nämä tulokset osoittavat, että endogeenisella IFN-y:llä, jota tuotetaan paikallisesti hiirten aivoissa ja selkäytimessä sekä viruksenvastaisen vaikutuksen että IFN-~/:n keskushermostossa tapahtuvan tulehdusta ehkäisevän vaikutuksen kautta, on tärkeä rooli Theilerin virusinfektiossa. \* Correspondmg author. Puhelin (011) 716 2111, (Ext. 6056), faksi (011) 716 6237.

**Tulos**

Endogeeninen gammainterferoni, jota tuotetaan keskushermostossa hiirten systeemisen Theilerin viruksen aiheuttaman infektion seurauksena.

**Esimerkki 1.2251**

. Vasikoiden kasvatukseen liittyvät ongelmat niiden kuolleisuuden ja optimaalisen kasvun kannalta: katsaus. Livest. Prod. Sci., 10: 339-349. Vasikoiden suojautuminen suolisto- ja hengitystiesairauksia vastaan riippuu vasikan saamasta passiivisesta immuniteetista, sen synnynnäisestä vastustuskyvystä infektioita vastaan, ympäristön infektiotaakasta ja vasikan ravitsemuksesta. Näiden lisäksi vaikuttavat myös hoidon ja fyysisen ympäristön vaikutukset. Lypsäville hiehoille kasvatuksen aikana tarvittava ravitsemustaso riippuu iästä ensimmäisellä poikimisella, ja lihakarjan osalta se riippuu ruhopainosta ja rasvan kertymisestä, jota tarvitaan tiettynä teurastuspäivänä suhteessa syntymäaikaan. 0301-6226/83/$03.00

**Tulos**

VASIKOIDEN KASVATUKSEEN LIITTYVÄT ONGELMAT, JOTKA LIITTYVÄT NIIDEN KUOLLEISUUTEEN JA OPTIMAALISEEN KASVUUN: TARKASTELU

**Esimerkki 1.2252**

| Hengitystieinfektiovirus (RSV) on yleisin pienten lasten ja vanhusten alempien hengitysteiden sairauksien aiheuttaja. Vaikka virus eristettiin vuonna 1955, tehokasta RSV-rokotetta ei ole kehitetty, ja ainoa hyväksytty toimenpide on riskilasten passiivinen immunoprofylaksia humanoidulla monoklonaalisella vasta-aineella. Viimeisten viiden vuoden aikana on kuitenkin edistytty huomattavasti RSV:n glykoproteiinien rakenteen ja toiminnan ymmärtämisessä sekä niiden vuorovaikutuksessa isäntäsolujen solutekijöiden kanssa, jotka välittävät viruksen pääsyä. Samaan aikaan on herännyt uusi kiinnostus tehokkaiden interventioiden kehittämiseen, mukaan lukien tehokkaiden monoklonaalisten vasta-aineiden ja pienten molekyylien eristäminen sekä uusien rokotekandidaattien suunnittelu. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisista havainnoista, joiden avulla on alettu selvittää RSV:n pääsymekanismeja, kuvataan edistymistä uusien interventioiden kehittämisessä ja esitetään lopuksi näkemys tietämyksemme puutteista, jotka vaativat lisätutkimuksia.

**Tulos**

Formaliini Hengityselinten syncytial viruksen pääsy ja sen estäminen

**Esimerkki 1.2253**

Tällä hetkellä ihmisen uuden koronaviruksen, SARS-CoV-2:n, ilmaantumisesta on tullut maailmanlaajuinen terveysongelma, joka aiheuttaa ihmisille vakavia hengitystieinfektioita. On kuvattu ihmisestä toiseen tapahtuvia tartuntoja, joiden itämisaika on 2-10 päivää, mikä helpottaa sen leviämistä pisaroiden, saastuneiden käsien tai pintojen välityksellä. Sen vuoksi tarkastelimme kirjallisuudessa kaikkia saatavilla olevia tietoja ihmisten ja eläinten koronavirusten pysyvyydestä elottomilla pinnoilla sekä inaktivointistrategioista kemiallisessa desinfioinnissa käytettävillä biosidiaineilla esimerkiksi terveydenhuollon laitoksissa. 22 tutkimuksen analyysi osoittaa, että ihmisen koronavirukset, kuten SARS-koronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome), MERS-koronavirus (Middle East Respiratory Syndrome) tai HCoV-koronavirukset (endemic human coronaviruses), voivat säilyä elottomilla pinnoilla, kuten metallilla, lasilla tai muovilla, jopa yhdeksän vuorokautta, mutta ne voidaan inaktivoida tehokkaasti pintadesinfiointimenetelmillä, joissa käytetään 62e71-prosenttista etanolia, 0,5-prosenttista vetyperoksidia tai 0,1-prosenttista natriumhypokloriittia, yhden minuutin kuluessa. Muut biosidiset aineet, kuten 0,05e0,2 % bentsalkoniumkloridi tai 0,02 % klooriheksidiinidiglukonaatti, ovat vähemmän tehokkaita. Koska SARS-CoV-2:een ei ole saatavilla erityisiä hoitokeinoja, varhainen eristäminen ja leviämisen estäminen on ratkaisevan tärkeää meneillään olevan taudinpurkauksen pysäyttämiseksi ja tämän uudenlaisen tartuntataudin hallitsemiseksi.

**Tulos**

Koronavirusten pysyvyys elottomilla pinnoilla ja niiden inaktivointi biosidien avulla

**Esimerkki 1.2254**

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on ehdotettu riski-indikaattoreita viruskuorma (ORF1ab Ct), lymfosyyttiprosentti (LYM%), C-reaktiivinen proteiini (CRP), interleukiini-6 (IL-6), prokalsitoniini (PCT) ja maitohappo (LA) COVID-19-potilailla. Näiden indikaattoreiden ennustava vaikutus taudin luokitteluun ja ennusteeseen on kuitenkin edelleen suurelta osin tuntematon. Mittasimme dynaamisesti nämä ilmoitetut indikaattorit 132 COVID-19-potilaasta, mukaan lukien kohtalaisesti parantuneet (kohtalainen ja parantunut), vaikeasti parantuneet (vaikea ja parantunut) ja kriittisesti sairaat (kuollut). Tietomme osoittivat, että CRP, PCT, IL-6, LYM%, maitohappo ja viruskuorma voivat ennustaa ennustetta ja ohjata COVID-19-potilaiden luokittelua eriasteisesti. CRP, IL-6 ja LYM% olivat tehokkaampia kuin kolme muuta tekijää ennusteen ennustamisessa. Taudin luokittelussa CRP ja LYM% olivat herkkiä tunnistamaan kriittisesti sairaiden ja vakavien (tai keskivaikeiden) sairauksien väliset tyypit. Tutkituista tekijöistä LYM% oli ainoa, joka pystyi erottamaan vaikean ja keskivaikean tyypin toisistaan. Yhteenvetona päädyimme siihen, että LYM% oli herkin ja luotettavin taudin tyypittelyn ja ennusteen ennustaja. COVID-19-pandemian aikana tarkka luokittelu ja ennuste ovat ratkaisevia, jotta voidaan säästää riittämättömiä lääketieteellisiä resursseja, ositettua hoitoa ja parantaa kriittisesti sairaiden potilaiden eloonjäämisastetta. Suosittelemme, että LYM%:a käytetään itsenäisesti tai yhdessä muiden indikaattoreiden kanssa COVID-19:n hoidossa.

**Tulos**

Ilmoitettujen riskitekijöiden validointi COVID-19:n tautiluokitusta ja ennustetta varten: kuvaileva ja retrospektiivinen tutkimus.

**Esimerkki 1.2255**

Lakritsista saatavan liquiritiinin, glykyrritsiinihapon ja glabridiinin samanaikaista uuttamista ja erottamista kehitettiin neste-nesteuutolla ja nestekromatografisella erottamisella. Erilaisia uuttoliuottimia, menetelmiä ja aikoja käyttämällä saatiin aikaan optimaaliset uutto-olosuhteet. Lakritsiuutteet erotettiin ja määritettiin käyttäen C 18 -kolonnia, jonka liikkuva faasi koostui asetonitriili - vesi (joka sisältää 1,0 % etikkahappoa) ja jonka gradienttieluutio oli 0 ~ 10 minuuttia 20:80 - 60:40 (v/v). Eri pakkauskokoja sisältäviä preparatiivisia kolonneja tutkittiin kolmen yhdisteen eristämiseksi lakritsiuutteista. 12 μm:n kromatografiakolonni erotti lakritsin kolme yhdistettä paremmin. Likiritiinille saatiin 0,29 mg/g, glysyrritsiinihapolle 1,43 mg/g ja glabridiinille 0,07 mg/g, ja saanto oli 80,8 %, 89,7 % ja 72,5 %. © KSBB

**Tulos**

Lakritsijuuren liquiritiinin, glykyrritsiinihapon ja glabridiinin samanaikainen uuttaminen ja erottaminen analyyttisellä ja preparatiivisella kromatografialla

**Esimerkki 1.2256**

Glutamatergisten reseptorien liiallisesta aktivoitumisesta johtuva eksitotoksisuus johtaa hermosolujen toimintahäiriöihin ja kuolemaan. Eksitotoksisuutta on pidetty osallisena lukemattomien neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin taudin, patogeneesissä. Lukuisat tutkimukset yhdistävät apolipoproteiini D:n (apoD), erittyvän glykoproteiinin, joka ilmentyy voimakkaasti keskushermostossa (CNS), ylläpitämään ja suojelemaan neuroneja erilaisissa akuutin stressin ja neurodegeneraation hiirimalleissa. Tässä käytimme hiirimallia, jossa ihmisen apoD:tä yliekspressoidaan neuroneissa (H-apoD Tg), testataksemme apoD:n neuroprotektiivisia vaikutuksia kainiinihappo (KA) -lesioidussa hippokampuksessa. Tuloksemme osoittavat, että apoD:n yliekspressio H-apoD Tg -hiirissä lisää vastustuskykyä KA:n aiheuttamia kohtauksia vastaan, heikentää merkittävästi tulehdusreaktioita ja antaa suojan KA:n aiheuttamaa solujen apoptoosia vastaan hippokampuksessa. ApoD:n välittämä suoja KA:n aiheuttamaa myrkyllisyyttä vastaan johtuu osittain plasmakalvon Ca2+-ATPaasi tyyppi 2:n lisääntyneestä ilmentymisestä (1,7-kertainen), vähentyneestä N-metyyli-D-aspartaattireseptorin (NMDAR) NR2B-alayksikön tasosta (30 %) ja lipidimetabolian muutoksista. Todellakin osoitamme, että apoD voi heikentää solunsisäistä kolesterolipitoisuutta primaarisissa hippokampuksen neuroneissa ja H-apoD Tg -hiirten aivoissa. Lisäksi neuronit voivat sisäistää apoD:n, ja tämä sisäistäminen korostuu ikääntymis- ja vammatilanteissa. Tuloksemme antavat lisää mekanistista tietoa apoD:n välittämästä neuroprotektiosta neurodegeneratiivisissa tiloissa.

**Tulos**

Apolipoproteiini D:n yliekspressio suojaa kainaatin aiheuttamalta neurotoksisuudelta hiirissä.

**Esimerkki 1.2257**

- Ebola-verenvuotokuume eli Ebola-virustauti (EVD) on viime vuoden aikana muodostunut maailmanlaajuiseksi uhaksi ja humanitaariseksi katastrofiksi Länsi-Afrikan maissa, joissa tauti on esiintynyt, ja se on saapunut myös Yhdysvaltoihin ja Eurooppaan. - Ensimmäisen ja kolmen myöhemmän yhdysvaltalaisen potilaan hoito Afrikan ulkopuolella Emory-yliopistossa tarjosi useita haasteita sekä strategisia ja taktisia oppeja, joihin kuuluivat yksityiskohtainen suunnittelu ja tiimityö useiden akateemisten ja terveydenhuollon yksiköiden välillä, bioturvallisuuden korostaminen, institutionaalisen viestinnän tärkeys, odottamattomien haasteiden, kuten jätehuollon, ratkaiseminen sekä logistiikka, joka liittyy tiiviiseen yhteistyöhön valtion virastojen ja ulkopuolisten yhteistyökumppaneiden kanssa. - Yksilöiden tehokkaan hoidon tarjoamisessa korostetaan sitä, miten tärkeää on saada monipuolinen terveydenhuolto- ja tiedeyhteisö toimimaan yhteistyössä maailmanlaajuisen uhan torjumiseksi. Tähän sisältyy parhaita käytäntöjä koskevan tiedon levittäminen, EVD:tä koskevan koulutuksen tarjoaminen, uuden tiedon lisääminen EVD:n kliinisestä kulusta, komplikaatioista ja patogeneesistä, uusien institutionaalisten foorumien luominen sekä sitoutuminen laajempiin tartuntatautien aiheuttamiin terveysuhkiin liittyviin poliittisiin ja tasa-arvokysymyksiin.

**Tulos**

Ebola-virustauti: Kokemukset ja päätöksenteko ensimmäisten potilaiden kohdalla Afrikan ulkopuolella.

**Esimerkki 1.2258**

Ryhmän I koronavirukseen kuuluvan ihmisen koronaviruksen NL63 (HCoV-NL63) solureseptori on angiotensiinikonvertaasientsyymi2 (ACE2). ACE2 on myös SARS-koronaviruksen (SARS-CoV), ryhmän II koronaviruksen, reseptori. Tässä kuvaamme HCoV-NL63:n kykyä hyödyntää useita ACE2-variantteja, jotka on aiemmin luonnehdittu SARS-CoV-reseptoreiksi. Useat ACE2-variantit, jotka vähensivät SARS-CoV:n S-proteiinin assosioitumista, vähensivät samalla tavoin HCoV-NL63:n assosioitumista, kun taas useiden liuottimelle altistuvien ACE2-jäännösten muuttaminen ei häirinnyt kummankaan S-proteiinin sitoutumista. Yksi merkittävä poikkeus on ACE2:n jäännös 354 SARS-CoV:n sitoutumiskohdan rajalla, jonka muuttaminen esti selvästi HCoV-NL63:n mutta ei SARS-CoV:n S-proteiinien käyttöä. Lisäksi SARS-CoV:n S-proteiinin reseptoria sitova domeeni esti HCoV-NL63 S-proteiinin välittämän sisäänpääsyn. Nämä tutkimukset osoittavat, että HCoV-NL63, kuten SARS-CoV, assosioituu ihmisen ACE2:n alueeseen, joka sisältää β-säikeiden 4 ja 5 muodostaman avainsilmukan.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen NL63 ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen S-proteiinit sitovat ACE2:n päällekkäisiä alueita.

**Esimerkki 1.2259**

Taustaa. Ihmisen adenovirusten (HAdV) merkitys kroonisten hengityselinsairauksien patogeneesissä on tunnustettu. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole tehty molekyylisekvensointia HAdV:istä kroonista endobronkiaalista märkärakkulaa sairastavien lasten alemmista hengitysteistä. Näin ollen tutkimme tärkeimpiä HAdV-genotyyppejä/lajeja ja suhteita bakteerien aiheuttamaan samanaikaiseen infektioon lapsilla, joilla oli pitkittynyt bakteeriperäinen keuhkoputkentulehdus (PBB) ja lievä bronkiektasia (BE). Menetelmät. Tähän prospektiiviseen kohorttitutkimukseen otettiin mukaan 245 lapsen, joilla oli PBB tai lievä (lieriömäinen) BE, bronkoalveolaarihuuhtelunäytteet (BAL). HAdV:t genotyypitettiin (mahdollisuuksien mukaan) niiltä, joiden BAL-näytteessä HAdV oli havaittu (HAdV + ). Bakteeri-infektion esiintymistä (määritelty ≥10 4 pesäkkeitä muodostavana yksikkönä/ml) verrattiin BAL HAdV + ja HAdV-negatiivisten (HAdV - ) ryhmien välillä. Immuunitoimintakokeet tehtiin, mukaan lukien veren lymfosyyttien alaryhmät, satunnaisessa alaryhmässä. Tulokset. C-lajin HAdV:t tunnistettiin 23:lla 24:stä (96 %) HAdV + -lapsesta; 13 (57 %) oli HAdV-1:tä ja 10 (43 %) HAdV-2:ta. HAdV+ BAL oli merkitsevästi yhteydessä Haemophilus influenzae-, Moraxella catarrhalis- tai Streptococcus pneumoniae -bakteerien yhteisinfektioon (odds ratio [OR] 3,27; 95 %:n luottamusväli 1,38-7,75; P = 0,007) ja negatiivisesti yhteydessä Staphylococcus aureus -infektioon (P = 0,03). Nuori ikä oli yhteydessä lisääntyneeseen HAdV + -tartuntojen määrään. Veren CD16- ja CD56-luonnollisten tappajasolujen pitoisuudet olivat huomattavasti todennäköisemmin koholla HAdV:tä sairastavilla (80 %) kuin ilman HAdV:tä olevilla (56,1 %) (P = .027). Päätelmät. HAdV-C on tärkein HAdV-laji, joka havaittiin PBB:tä ja BE:tä sairastavien lasten alahengitysteissä. Nuorempi ikä näyttää olevan tärkeä riskitekijä HAdV+:lle alemmissa hengitysteissä ja vaikuttaa bakteerien aiheuttaman yhteisinfektion todennäköisyyteen.

**Tulos**

Adenoviruslaji C liittyy lasten kroonisiin märkiviin keuhkosairauksiin.

**Esimerkki 1.2260**

Taustaa: Joulukuussa 2019 puhjenneen tautitapauksen 19 vakavan tai kriittisen sairauden ja kuolemantapausten esiintyvyyden arviointi on edelleen haasteellista, koska valvontaan, tietojen synteesiin ja raportointiin liittyy harhoja. Tavoitteenamme oli puuttua tähän rajoitukseen järjestelmällisessä katsauksessa ja 26 meta-analyysissä sekä tarkastella kliinisiä, biokemiallisia ja radiologisia riskitekijöitä meta-27 regressiossa. 28 Menetelmät: Käytettiin PRISMA-ohjeita. PubMed-, Scopus- ja Web of Science -tietokannoista tehtiin 29 hakuja ennalta määritellyillä hakusanoilla 07. maaliskuuta 2020. Vertaisarvioidut empiiriset tutkimukset 30, joissa tutkittiin vakavan sairauden, kriittisen sairauden ja kuolemantapausten määrää COVID-19-potilaiden 31 keskuudessa, tutkittiin. Tutkimuksista poimittiin numerot ja nimittäjät esiintyvyyslukujen ja riskitekijöiden 32 laskemista varten. Suoritettiin satunnaisvaikutusten meta-analyysi. Tulokset korjattiin julkaisuvirheiden 33 varalta. Meta-regressioanalyyseissä tutkittiin mahdollisten riskitekijöiden 34 moderatorisia vaikutuksia. 35 Tulokset: Meta-analyysiin sisältyi 29 tutkimusta, jotka edustivat 2090 henkilöä. Vakavan sairauden, kriittisen sairauden ja kuolemantapausten yhteismäärät COVID-19-potilaiden keskuudessa olivat 15 %, 5 % ja 37 0,8 %. Mahdollisen aliedustuksen ja julkaisuvirheiden huomioon ottaminen nosti nämä 38 arviot 26 prosenttiin, 16 prosenttiin ja 7,4 prosenttiin. Kasvava ikä ja kohonnut LDH-arvo ennustivat johdonmukaisesti 39 vakavaa/kriittistä sairautta ja kuolemantapauksia. Verenpainetauti, kuume ja hengenahdistus sairauden ilmaantuessa sekä kohonnut CRP ennustivat vakavuuden lisääntymistä. 41 Päätelmät: Analyyseissämme esiin tulleiden riskitekijöiden, jotka ennustivat taudin vakavuutta ja kuolemantapauksia, 42 pitäisi antaa kliinikoille tietoa, jotta he voisivat määritellä endofenotyypit, joilla on suurempi riski. Arvioitu tapaus 43 Kaikki oikeudet pidätetään. Ei uudelleenkäyttöä ilman lupaa. tekijä/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv preprint 3 7,4 %:n kuolemantapausten määrä julkaisuvirheiden korjaamisen jälkeen korostaa ennaltaehkäisevien toimenpiteiden, tapausten havaitsemisen, seurannan ja raportoinnin 44 tiukan noudattamisen tärkeyttä. 45 46 Uusi koronavirus, joka tunnistettiin ensimmäisen kerran Wuhanissa, Kiinassa vuoden 2019 lopulla, johti 64 pandemiaan vuoden 2020 ensimmäiseen neljännekseen mennessä, mihin vaikutti osaltaan viruksen pitkäaikainen eloonjääminen 65 ympäristössä ja oireiden edeltävän tai jälkeisen ja mahdollisen oireettoman 66 vuodon pidentynyt pituus. 1-4 Vaikka viruksen tiedetään aiheuttavan suurimmalle osalle vain lievän sairauden, vakava sairaus, jolle on ominaista sairaalahoitoa vaativa hengitysvaikeus, ei ole harvinaista. 5 68 Lisäksi virus voi aiheuttaa hengenvaarallisen kriittisen sairauden, jolle on ominaista hengitysvajaus, verenkiertosokki, sepsis tai muu elinten vajaatoiminta ja joka vaatii tehohoitoa. 70 Virus voi myös aiheuttaa hengenvaarallisen kriittisen sairauden. 6, 7

**Tulos**

Otsikko COVID-19:n kuolemantapausten määrä: systemaattinen katsaus ja meta-analyysi.

**Esimerkki 1.2261**

Tavoite: Tutkimuksen tavoitteena oli analysoida virusperäisten hengitystieinfektioiden etiologiaa ja kliinisiä seurauksia 18:ssa Lissabonissa sijaitsevassa vanhustenhoitokeskuksessa, joissa oli yhteensä 1022 asukasta. Menetelmät: Nenänielun pyyhkäisynäytteet otettiin aina, kun vanhuksella oli akuutin hengitystieinfektion oireita. PCR- ja RT-PCR-menetelmällä tutkittiin influenssa A/B, ihmisen parainfluenssavirus 1-4, adenovirus, ihmisen metapneumovirus (HMPV), hengitystieinfektiovirus (RSV), rinovirus, enterovirus, ihmisen koronavirus ja ihmisen bocavirus (HBoV). Vakavissa tapauksissa käytettiin myös epätyypillisten bakteerien määrityskortteja. Tulokset: Kaikkiaan raportoitiin 188 ARI-episodia, joista useimmin havaittiin rinovirus (n = 53), seuraavaksi eniten influenssa A(H3) (n = 19) ja HBoV (n = 14). Vakavia infektioita raportoitiin 19 potilaalla, joista 11 oli kuolemaan johtaneita, ja näihin kuolemantapauksiin liittyivät Legionela pneumophila, rinovirus, HMPV ja RSV. Analysoitiin yhdeksän influenssakantaa, jotka kaikki olivat antigeenisesti erilaisia kuin rokotekanta 2013/14. "Ikä", "HMPV" ja "hengitystiesairaus" osoittivat yhteyttä vakavaan infektioon. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa etiologinen aiheuttaja löytyi 60 prosentissa akuuteista hengitystiejaksoista. Nämä tiedot antavat tietoa ECC:ssä kiertävistä viruksista ja korostavat sekä virusten että epätyypillisten bakteerien etsimisen tärkeyttä vakavassa ARI:ssa.

**Tulos**

Iäkkäiden ihmisten hengitystieinfektiot: Lissabonin vanhustenhoitokeskusten asukkaiden virustautien osuus.

**Esimerkki 1.2262**

Taustaa: Terveystietojen digitalisointi sähköisten terveyskertomusten ja sähköisten terveydenhuollon korvaushakemusten avulla sekä itse ilmoitettujen terveystietojen jatkuva lisääntyminen sosiaalisessa mediassa tarjoavat sekä valtavia mahdollisuuksia että haasteita tehokkaiden biovalvontatyökalujen kehittämiselle. Koska eri puolilla maailmaa on raportoitu uusista tarttuvista taudeista, on tarpeen luoda järjestelmiä, joilla voidaan seurata, valvoa ja raportoida tällaisia tapahtumia ajoissa. Lisäksi on tärkeää tunnistaa alttiit maantieteelliset alueet ja väestöryhmät, joilla uusilla taudeilla voi olla merkittäviä vaikutuksia. Menetelmät: Tässä asiakirjassa esitellään yleiskatsaus Oak Ridge Biosurveillance Toolkit (ORBiT) -järjestelmään, jonka olemme kehittäneet erityisesti kansanterveysvalvonnan tietojen analysointiin liittyvien haasteiden ratkaisemiseksi. ORBiT tarjoaa laajennettavissa olevan ympäristön, jonka avulla voidaan koota yhteen erilaisia, laajamittaisia tietokokonaisuuksia ja analysoida niitä alueellisten ja ajallisten mallien tunnistamiseksi erilaisia biovalvontaan liittyviä tehtäviä varten. Tulokset: Osoitamme ORBiT:n käyttökelpoisuuden poimittaessa automaattisesti muutamia alueellisia ja ajallisia kuvioita pandemia H1N1-influenssakauden 2009-2010 aikana käyttämällä korvaushakemustietoja. Nämä kuviot antavat kvantitatiivisen käsityksen siitä, miten pandemiaflunssa levisi maan eri osiin. Havaitsimme, että korvausvaatimuksia koskevissa tiedoissa on moniulotteisia kuvioita, joiden perusteella pystyimme tunnistamaan pienen määrän Yhdysvaltojen osavaltioita, jotka toimivat "silta-alueina", jotka vaikuttivat yhteen tai useampaan erityiseen influenssan leviämismalliin. Aiempien tutkimusten tapaan mallit osoittavat, että H1N1-influenssapandemia vaikutti laajalti Yhdysvaltojen kaakkoisosiin. Useat näistä kaakkoisista osavaltioista toimivat silta-alueina, jotka yhdistävät Yhdysvaltojen koillis- ja keskiosat influenssatapausten osalta. Päätelmät: Nämä kvantitatiiviset havainnot osoittavat, miten korvaushakemustiedot yhdistettynä uusiin analyysitekniikoihin voivat tarjota tärkeää tietoa päätöksentekijöille, kun epidemia leviää koko maahan. Kaiken kaikkiaan ORBiT tarjoaa skaalautuvan ja laajennettavissa olevan alustan kansanterveysvalvontaa varten.

**Tulos**

ORBiT: Oak Ridgen biosurveillance toolkit for public health dynamics (Oak Ridgen biosurveillance-työkalupakki kansanterveyden dynamiikkaa varten)

**Esimerkki 1.2263**

Herpes simplex -viruksen (HSV) koodattuja glykoproteiineja gB, gC, gD ja gE vastaan suunnattuja monoklonaalisia vasta-aineita (MAbs) käytettiin neuroinvasiivisuuden in vitro -mallissa, jossa käytettiin rotan selkäydinjuuren ganglion-solujen (DRG) sensorisia neuroneja. Neuroneja viljeltiin kaksikammiojärjestelmässä, joka salli tartunnan yksinomaan neuritisten ulokkeiden kautta . Tässä mallissa tutkittiin 30 MAb:n vaikutuksia enkefaliitista peräisin olevan HSV-1-kannan 2762 ja sen vähemmän neuroinvasiivisen muunnoksen 2762p11 virusreplikaatioon. Yksi gD:n kanssa reagoiva MAb vähensi molempien kantojen virustuoton yhdeksänkertaiseksi. Yksi gB:tä vastaan suunnattu MAb lisäsi kannan 2762 virustuottoa, mutta ei muunnoksen 2762p11 virustuottoa. Toinen gB:hen reagoiva MAb vähensi kannan 2762pll virustuottoa mutta ei kannan 2762 virustuottoa neuriti-infektion jälkeen . Havainnot osoittavat, että gB:ssä on tapahtunut muutos kannan 2762 kulkeutumisen aikana . Saman kannan mutantit johdettiin infektoimalla hybridoomia, jotka tuottivat gB:n, gC:n, gD:n ja gE:n kanssa reagoivaa MAb:tä . GB-hybridoomamutaatio osoitti huomattavasti vähäisempää neuroinvasiivisuutta DRG-mallissa, ja se ei ollut virulentti hiirten kuonoinfektion jälkeen. Ehdotamme, että kannan 2762 gB:n rakenteella on merkitystä tämän kannan neuroinvasiivisuuden kannalta .

**Tulos**

Herpes simplex -viruksen tyypin 1 enkefaliittia aiheuttavan kannan 2762 neuroinvasiivisuuden kartoittaminen monoklonaalisten vasta-aineiden avulla.

**Esimerkki 1.2264**

Chikungunya-virus on hyttysten levittämä uusi taudinaiheuttaja, jolla on merkittäviä terveysvaikutuksia ihmisillä ja joka aiheuttaa kuumetta, päänsärkyä, ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, myalgiaa ja nivelkipuja. Virus on kotoisin trooppisesta Afrikasta, mutta viimeaikaisia laajoja taudinpurkauksia on raportoitu osissa Kaakkois-Aasiaa ja useilla sen naapurisaarilla vuosina 2005-2007 ja Euroopassa vuonna 2007. Lisäksi Yhdysvalloissa on vahvistettu positiivisia tapauksia tunnetuilta taudinpurkausalueilta palaavilla matkustajilla. Tällä hetkellä ei ole olemassa rokotetta tai viruslääkehoitoa. Maailmanlaajuisen pandemian uhan vuoksi välittömämpiin ja kausittaisiin epidemioihin liittyvät erityiset ongelmat edellyttävät tehokkaan rokotteen kehittämistä. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto näitä käsitteitä tukevasta näytöstä.

**Tulos**

Chikungunya: Chungunya: Mahdollisesti kehittyvä epidemia?

**Esimerkki 1.2265**

Johdanto: Influenssapandemian puhkeamiseen varautuminen on kiireellinen kysymys. Uudenlaisen influenssan vastaisen terapeuttisen lähestymistavan löytäminen lisäisi perinteisten viruspohjaisten strategioiden tehokkuutta. Tässä tutkimuksessa arvioitiin HMGB1-monoklonaalisen vasta-aineen (HMGB1) terapeuttisia vaikutuksia influenssa A -viruksen (H1N1) aiheuttamaan keuhkokuumeeseen hiirillä. Menetelmät: Yhdeksän viikon ikäiset urospuoliset C57BL/6-hiiret inokuloitiin H1N1-viruksella, minkä jälkeen anti-HMGB1-mAb:tä tai kontrolli-mAb:tä annettiin laskimoon 1, 24 ja 48 tuntia H1N1-inokulaation jälkeen, ja eloonjäämisaste analysoitiin. Keuhkojen huuhtelu ja histopatologinen analyysi tehtiin päivinä 3, 5, 7 ja 10 inokulaation jälkeen. Tulokset: Anti-HMGB1 mAb paransi merkittävästi H1N1-inokuloitujen hiirten eloonjäämisastetta (1 kuolemantapausta 15:stä vs. 8 kuolemantapausta 15:stä anti-HMGB1 mAb:llä käsitellyssä ryhmässä verrattuna kontrolli mAb:llä käsiteltyyn ryhmään, p < 0,01), vaikka hoito ei vaikuttanut viruksen leviämiseen keuhkoissa. Hoito vaimensi myös merkittävästi histologisia muutoksia ja neutrofiilien infiltraatiota H1N1-inokuloitujen hiirten keuhkoissa. Tämä liittyi HMGB1:n estoon ja tulehdussytokiinien/kemokiinien ilmentymisen tukahduttamiseen sekä oksidatiivisen stressin voimistumiseen, joita havaittiin H1N1-inokuloiduissa hiirissä. Hoito vaimensi kehittyneiden glykoitumisen lopputuotteiden reseptorin ja ydintekijä κB:n ilmentymistä. Johtopäätökset: Anti-HMGB1 mAb voi tarjota uudenlaisen ja tehokkaan farmakologisen strategian vakavaan influenssavirusinfektioon ihmisillä vähentämällä HMGB1:n aiheuttamia tulehdusreaktioita.

**Tulos**

Anti-high mobility group box-1 monoklonaalinen vasta-aine suojaa influenssa A (H1N1)-viruksen aiheuttamalta keuhkokuumeelta hiirillä.

**Esimerkki 1.2266**

Metabolomiikan tavoitteena on mitata ja luonnehtia biologisen järjestelmän metaboliittien monimutkaista koostumusta. Metabolomitutkimuksiin liittyy kehittyneitä analyysitekniikoita, kuten massaspektrometriaa ja ydinmagneettista resonanssispektroskopiaa, ja ne tuottavat suuria määriä 2 of 55 moniulotteista ja monimutkaista kokeellista tietoa. Avoimen lähdekoodin käsittely- ja analyysityökalut ovat erittäin kiinnostavia innovatiivisen, avoimen ja toistettavan tieteen kannalta. Tiedeyhteisö on kehittänyt laajan valikoiman avoimen lähdekoodin ohjelmistoja, jotka tarjoavat vapaasti saatavilla olevia kehittyneitä käsittely- ja analyysimenetelmiä. Ohjelmointi- ja tilastoympäristö R on noussut yhdeksi suosituimmista ympäristöistä metabolomiikan tietokokonaisuuksien käsittelyyn ja analysointiin. Tällaisen ympäristön suurena etuna on mahdollisuus yhdistää eri työkaluja monimutkaisemmiksi työnkuluiksi. Uudelleenkäytettävien tietojenkäsittelyn R-skriptien yhdistäminen kokeelliseen dataan mahdollistaa siten avoimen ja toistettavissa olevan tutkimuksen. Tässä katsauksessa luodaan kattava yleiskatsaus olemassa olevista R-paketeista tyypillisen laskennallisen metabolomiikan työnkulun eri vaiheita varten, mukaan lukien tietojenkäsittely, biostatistiikka, metaboliittien annotointi ja tunnistaminen sekä biokemiallisten verkostojen ja polkujen analysointi. Lisäksi tarkastellaan monikäyttöisiä työnkulkuja, mahdollisia käyttöliittymiä ja integrointia työnkulun hallintajärjestelmiin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto yhteensä yli kahdestasadasta metabolomiikkaan liittyvästä paketista, jotka ovat saatavilla pääasiassa CRANissa, Bioconductorissa ja GitHubissa.

**Tulos**

aineenvaihduntatuotteet H OH OH Bioconductorin metaRbolomics-työkalupakki ja sen jälkeen

**Esimerkki 1.2267**

Liikennelentokoneiden matkustamoiden ilmanjako on ratkaisevan tärkeää lämpömukavan ja terveellisen matkustamoympäristön luomiseksi. Tässä asiakirjassa tarkastellaan menetelmiä, joita käytetään matkustamoiden ilmanjakautumien ennustamiseen, suunnitteluun ja analysointiin. Kokeelliset mittaukset ja numeeriset simulaatiot ovat kaksi suosituinta näistä menetelmistä. Kokeellisia mittauksia on yleensä pidetty luotettavampina, vaikka ne ovatkin kalliimpia ja aikaa vieviä. Useimmissa numeerisissa simulaatioissa käytetään laskennallista virtausdynamiikkaa (CFD), jolla voidaan saada tehokkaasti yksityiskohtaista tietoa. Kirjallisuudesta löytyy lukuisia sovelluksia, joissa käytetään näitä kahta menetelmää ilmajakaumien tutkimiseen lentokoneiden ohjaamoissa, mukaan lukien luotettavampia ja tarkempia malleja koskevat tutkimukset. Kirjoituksessa esitetty katsaus osoittaa, että tutkimukset, joissa käytetään sekä kokeellisia mittauksia että tietokonesimulaatioita, ovat tulossa suosituiksi. Ja on välttämätöntä käyttää täysimittaista koelaitteistoa luotettavien ja korkealaatuisten kokeellisten tietojen saamiseksi. Lisäksi hybridi-CFD-mallien on todettu olevan varsin lupaavia simuloitaessa ilman jakautumista matkustamoissa.

**Tulos**

Uusimmat menetelmät ilman jakautumisen tutkimiseksi liikennelentokoneiden matkustamoissa

**Esimerkki 1.2268**

Mikroaaltouunia on sovellettu laajalti mikro-organismien inaktivointiin nesteissä, elintarvikkeissa ja pinnoilla. Energiatehokkuus on kuitenkin rajoittava tekijä ympäristösovelluksen kannalta. Mikroaaltojen käyttötapaa ja energiatehokkuutta eri väliaineissa ei ole tutkittu. Tässä tutkimuksessa verrattiin mikroaaltosäteilyllä ilmassa ja vedessä säteilytetyn Escherichia coli -bakteerin inaktivointitehoa, energiankäyttöä ja bakterisidisiä mekanismeja. Lisäksi kehitettiin ja validoitiin Beer-Lambertin lakiin perustuva malli inaktivointitehon vertailemiseksi eri vaiheissa. Mikroaaltojen inaktivointivaikutus ilmassa oleviin bakteereihin oli suurempi kuin vedessä oleviin bakteereihin. Ilman mukana kulkeutuvan E. coli -bakteerin inaktivointinopeusvakio (0,29 s -1 ) oli lähes 20 kertaa suurempi kuin veden mukana kulkeutuvien lajien (0,014 s -1 ). Suurin osa absorboituneesta mikroaaltoenergiasta (92,3 %) muuttui veden lämpötilan nostamiseksi sen sijaan, että se olisi inaktivoinut vesibakteereja, koska vesimolekyylit absorboivat mikroaaltofotonit helposti. Sitä vastoin 45,4 prosenttia absorboituneesta energiasta pystyi desinfioimaan ilmassa olevat bakteerit. Lopuksi laskettiin, että 1 login inaktivointiin tarvittava energia oli 2,3 J ja 116,9 J login inaktivointia kohden ilmassa ja vedessä olevan E. coli -bakteerin osalta. Ilmassa ja vedessä olevien E. coli -näytteiden mikroaaltoinaktivointimekanismit olivat erilaiset. Veden mukana kulkeutuvan E. coli -bakteerin desinfiointi johtui pääasiassa lämpövaikutuksesta, kun taas ei-lämpövaikutus oli tärkein mekanismi ilman mukana kulkeutuvan E. coli -bakteerin inaktivoinnissa.

**Tulos**

Ilman desinfiointi mikroaaltotekniikalla: Energiatehokas ja erilainen inaktivointimekanismi verrattuna veden kautta tapahtuvaan desinfiointiin.

**Esimerkki 1.2269**

Yhteensä 123 lastenlääkäriä ja 23 mikrobiologian laboratoriota tutkivat A-ryhmän streptokokki-faryngiitin hoidon kliinistä ja bakteriologista tehoa Italiassa. Niistä 1065 potilaasta, joista Streptococcus pyogenes oli eristetty, 723 palasi seurantaan, ja näistä 138:lla (19 %) oli edelleen positiivinen kurkkuviljely. Erytromysiiniresistenssin (ER) osuus oli 23,7 %, ja resistenssin fenotyyppijakauma oli seuraava: 31,7 % konstitutiivinen (CR), 26,6 % indusoituva (IR) ja 41,7 % effluksipumpun (M) resistenssifenotyyppi. Kaikki kannat olivat herkkiä testatuille b-laktaamille. CR-kannat olivat erittäin resistenttejä kaikille 14-, 15- ja 16-jäsenisille makrolideille lukuun ottamatta rokitamysiiniä, joka tehosi 37,8 prosenttiin isolaateista. Kaikki M-fenotyypin ja jotkin IR-fenotyypin isolaatit olivat herkkiä klindamysiinille, rokitamysiinille, josamysiinille ja spiramysiinille; klaritromysiini tehosi pieneen osaan IR- ja M-fenotyyppiin kuuluvista kannoista. Bakteerit hävisivät 85,5, 78,7 ja 75,8 prosentissa penisilliini-, makrolidi- ja kefalosporiinihoitoryhmistä. Kantojen genotyypin määritys osoitti, että 8,7 prosenttia 19 prosentista tapauksista, jotka luokiteltiin "epäonnistuneeksi bakteerien hävittämisessä", johtui uudelleensijoittumisesta eri isolaatilla, mikä havaittiin yksinomaan b-laktamilla hoidetuilla potilailla. Kliininen paraneminen saavutettiin suuressa prosentissa tapauksista riippumatta määrätystä antibiootista, ja paras kliininen teho saavutettiin amoksisilliini- ja klaritromysiinihoidon jälkeen (90,9 %).

**Tulos**

Streptokokki-faryngiitin hoidossa käytettyjen eri antibioottien bakteriologinen ja kliininen teho Italiassa. Epidemiologinen tutkimus

**Esimerkki 1.2270**

Graafinen tiivistelmä Keskeistä d IFN-gamma estää hiiren noroviruksen replikaatiokomplekseja LC3-konjugaatiojärjestelmän kautta d Degradatiivista autofagiaa ei tarvita vaikuttamaan LC3:n välittämään RC-rajoitukseen d LC3 ja IFN-indusoituvat GTPaasit kohdistuvat RC-kalvoon d IFN-indusoituvia GTPaaseja tarvitaan MNV:n replikaation estämiseen hiirillä ja ihmisillä TIIVISTELMÄ Kaikki virukset, joilla on positiivinen RNA-genomi, replikoituvat sytoplasman kalvomaisissa rakenteissa, joita kutsutaan replikaatiokomplekseiksi (RC). RC-kompleksit tarjoavat edullisen mikroympäristön virusten replikaatiolle, mutta ei tiedetä, miten isännän immuunijärjestelmä torjuu näitä rakenteita. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että interferoni-gamma (IFNG) häiritsee hiiren noroviruksen (MNV) RC:tä evolutiivisesti konservoituneiden autofagiaproteiinien ja IFN:n indusoimien GTPaasien indusoimisen kautta, joiden tiedetään tuhoavan bakteereja, alkueläimiä tai sieniä sisältävien vakuolien kalvoja. MNV RC merkittiin autofagian mikrotubuli-assosioituneen proteiini-1-valoketju-3:n (LC3) konjugaatiojärjestelmällä, ja sen jälkeen immuniteettiin liittyvät GTPaasit (IRG:t) ja guanylaattia sitovat proteiinit (GBP:t) kohdistuivat niihin IFNG:n indusoimana. Lisäksi LC3-konjugaatiojärjestelmä ja IFN:n indusoimat GTPaasit olivat välttämättömiä MNV:n replikaation estämiseksi hiirissä ja ihmissoluissa. Nämä tiedot viittaavat siihen, että viruksen RC:t voidaan merkitä ja niitä voidaan torjua universaalilla immuunipuolustusmekanismilla, joka kohdistuu erilaisiin patogeeneihin, jotka replikoituvat sytosolisissa kalvorakenteissa.

**Tulos**

Virusten replikaatiokompleksit ovat LC3-ohjattujen interferoni-indusoituvien GTPaasien kohteena artikla Virusten replikaatiokompleksit ovat LC3-ohjattujen interferoni-indusoituvien GTPaasien kohteena

**Esimerkki 1.2271**

Loimme uuden elävän heikennetyn rokotteen Ebola-virusta (EBOV) vastaan, joka perustuu HPIV3/ΔF-HN/EboGP-kimeeriseen virukseen, joka sisältää EBOV:n glykoproteiinia (GP) ainoana transmembraanisena kuoriproteiinina yhdistettynä ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 3 (HPIV3) sisäisiin proteiineihin. Virushiukkasten elektronimikroskooppianalyysi osoitti, että niiden kuori ja pintapiikit muistuttavat EBOV:n hiukkasia ja hiukkasten koko ja muoto muistuttavat HPIV3:n hiukkasia. Kun HPIV3/ΔF-HN/EboGP inokuloitiin in vitro -mallissa in vitro ihmisen kiilamaisen hengitysteiden epiteelin apikaalisen pinnan kautta, virus vapautui apikaaliselta pinnalta; basolateraaliselle pinnalle levitettäessä virus infektoi basolateraalisia soluja, mutta ei levinnyt kudoksen läpi. Kun marsuille oli tehty intranasaalinen (IN) inokulaatio, keuhkoissa havaittiin immunohistokemiallisesti hajallaan olevia infektoituneita soluja, mutta infektiivistä HPIV3/ΔF-HN/EboGP:tä ei saatu talteen keuhkoista, verestä tai muista kudoksista. Heikentymisestä huolimatta virus oli erittäin immunogeeninen, ja yksittäinen IN-annos suojasi eläimiä täysin erittäin tappavalta vatsakalvon sisäiseltä haasteelta, jonka aiheutti marsuihin sopeutunut EBOV.

**Tulos**

Kimeerinen ihmisen parainfluenssavirus, jonka ainoa pintaproteiini on Ebola-viruksen glykoproteiini, on immunogeeninen ja suojaa hyvin Ebola-viruksen aiheuttamalta haasteelta.

**Esimerkki 1.2272**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. v a c u n a s . 2 0 1 9;2 0(2):53-59 a b s t r a c t Johdanto: Influenssa on yleinen hengitystieinfektiotauti, joka vaikuttaa väestöön maailmanlaajuisesti vuosittain. Tämän työn tavoitteena on kuvata influenssakautta 2017-2018 ja sitä, miten se vaikutti ikääntyneeseen väestöön Kataloniassa huolimatta tämän ikäryhmän kohtalaisesta rokotuskattavuudesta. Menetelmät: Influenssaseuranta perustui perusterveydenhuollon sentinel-seurantaan, virologisten indikaattoreiden systemaattiseen näytteenottoon ILI:stä, johon osallistuttiin, ja sairaalahoitoon otetuista vakavista influenssatapauksista (SHLCI). Tietojen analyysi Khiin neliö, ANOVA, moninkertainen regressio ja negatiivisen kontrollin testi tai tapaus tapaukseen rokotteen tehokkuuden arvioimiseksi perusterveydenhuollossa ja SHLCI:ssä. Tulokset: Kohtalaisen voimakas ja varhain alkanut kausi, jossa influenssa B -virus (IVB) oli vallitseva (63 %) ja jota seurasi influenssa A -viruksen (IVA) lisääntynyt levinneisyys. Yhteensä 419 IV-virusta perusterveydenhuollon näytteistä. Rokotteen teho (VE) perusterveydenhuollossa oli 14 % (95 %CI: 0-47 %). 1306 vakavaa tapausta (korjattu kumulatiivinen ilmaantuvuus 18,54/100 000 asukasta (95%CI: 17,54-19,55)). Eniten vakavia tapauksia oli >64-vuotiailla (65,1 %) (aOR 15,70; 95 %CI: 12,06-20,46; p < 0,001) ja seuraavaksi eniten 45-64-vuotiailla (25,4 %) (aOR 6,03; 95 %CI: 4,57-7,97). VE teho-osastolle (ICU) pääsyn ehkäisemisessä oli 35 % (95 %CI: 10-54 %). Lopputuloksena kuolema sairaalahoidon aikana tapahtui 175 SHLCI-tapauksessa, ja kuolemantapausten osuus oli 13,4 %. Päätelmät: Influenssakausi 2017-2018 oli epätavallinen epidemiakausi, joka alkoi varhain, influenssa B-viruksen (Yamagata-kanta) suuri ylivalta ja vanhusten keskuudessa oli paljon sairaalahoitoa vakavissa tapauksissa, mikä korostaa tarvetta parantaa rokotteiden käyttöä tässä ikäryhmässä. Päätelmät: La temporada de gripe 2017-2018 fue una temporada epidémica inusual con un inicio temprano, gran predominio del VGB (cepa Yamagata) con una elevada tasa de hospitalización de casos graves en ancianos, lo que subraya la necesidad de mejorar la aceptación de la vacuna en este grupo de edad.

**Tulos**

Vacunas Original Kausi-influenssan valvonta: B-influenssaviruksen vallitsevan levinneisyyden kauden 2017-2018 havainnointitutkimus.

**Esimerkki 1.2273**

Vastasyntyneiden nekrotisoivalle enterokoliitille, joka kehittyy ennenaikaisesti syntyneiden lasten ruokinnan jälkeen, on ominaista vakava suolistotulehdus ja syvä systeeminen metabolinen asidoosi. Paksusuolen kasviston käyminen sulattamattomien ravinnon hiilihydraattien kanssa tuottaa kaasuja (CO 2 ja H 2 ) ja lyhytketjuisia orgaanisia happoja. Nämä orgaaniset hapot voivat häiritä suolen limakalvoa ja käynnistää tulehduksen, jota aiheuttavat pääasiassa paikalliset syöttösolut ja verestä rekrytoituvat granulosyytit. Syntyy systeeminen asidoosi, joka on peräisin suoliston hapoista, ei klassinen maitohappoasidoosi, joka syntyy anaerobisesta aineenvaihdunnasta. Systeeminen asidoosi heikentää entisestään tulehtunutta suolta, mikä johtaa suolen kuolioon.

**Tulos**

Ruokintaan liittyvä vastasyntyneen nekrotisoiva enterokoliitti (primaarinen NEC) on tulehduksellinen suolistosairaus.

**Esimerkki 1.2274**

Kuten useimmat sytoplasmassa lisääntyvät virukset, nisäkkäiden reovirukset kokoavat kalvomaisia neo-organelleja, joita kutsutaan sulkeumiksi ja jotka toimivat viruksen genomin replikaation ja hiukkasten morfogeneesin paikkoina. Virusinkluusioiden muodostuminen on välttämätöntä virusinfektion kannalta, mutta näiden organellien muodostumista ei tunneta hyvin. Tutkimme reoviruksen sulkeumien biogeneesiä. Korrelatiivinen valo- ja elektronimikroskopia osoitti, että endoplasmisen retikulumin (ER) kalvot ovat kosketuksissa syntymässä oleviin sulkeumiin, jotka muodostuvat membraaniputkien ja vesikkelien kokoelmina, kuten elektronitomografia osoitti. ER-markkereita ja vastasyntetisoitua viruksen RNA:ta havaitaan inkluusion sisäisissä kalvoissa. Elävien solujen kuvantaminen osoitti, että infektion alkuvaiheessa ER muuttuu ohuiksi sisternoiksi, jotka pirstoutuvat pieniksi putkiksi ja vesikkeleiksi. Havaitsimme, että ER:n tubulaatiota ja vesikulaatiota välittävät reoviruksen NS- ja NS-proteiinit. Tuloksemme parantavat ymmärrystä siitä, miten virukset muokkaavat solukompartimentteja rakentaakseen toimivia replikaatio-organelleja. TÄRKEÄÄ Virukset muokkaavat solurakenteita rakentaakseen replikaatio-organelleja. Nämä organellit toimivat viruksen genomin replikaation ja hiukkasten morfogeneesin paikkoina ja ovat olennaisia virusinfektiolle. Sitä, miten nämä organellit rakentuvat, ei kuitenkaan tunneta hyvin. Löysimme, että nisäkkäiden reovirusten replikaatio-organellit muodostuvat perifeerisen endoplasmisen retikulumin (ER) laajamittaisen uudelleenmuotoilun tuloksena syntyneistä kalvoputkien ja vesikkelien kokoelmista. Havaitsimme myös, että ER:n tubulaatio ja vesikulaatio käynnistyvät vastaavasti reoviruksen NS- ja NS-proteiinien vaikutuksesta. Tuloksemme parantavat ymmärrystä siitä, miten virukset muokkaavat solukompartimentteja rakentaakseen toimivia replikaatio-organelleja, ja tarjoavat toimintoja kahdelle arvoitukselliselle reoviruksen replikaatioproteiinille. Mikä tärkeintä, tämä tutkimus paljastaa uuden mekanismin, jonka avulla virukset muodostavat tehtaita hiukkasten kokoamista varten.

**Tulos**

Reoviruksen NS- ja NS-proteiinit muokkaavat endoplasmista verkkokalvoa replikaatio-neo-organellien rakentamiseksi.

**Esimerkki 1.2275**

Primaarinen sädekehän dyskinesia on heterogeeninen geneettinen sairaus, jolle on ominaista hengitysteiden epiteelisolujen sädekehän toimintahäiriö, joka johtaa toistuviin hengitystieinfektioihin. Elinikäisestä fysiologisesta hoidosta ja antibiooteista huolimatta sairastuneiden potilaiden keuhkot tuhoutuvat vähitellen, mikä johtaa hengitysvajaukseen. Dynein Axonemal Intermediate chain type 1 (DNAI1) -geenin resessiivisiä mutaatioita on kuvattu 10 prosentissa primaarisen sädekehän dyskinesian tapauksista. Tavoitteenamme oli palauttaa normaali sädekehän sykintä DNAI1-puutteellisissa ihmisen hengitysteiden epiteelisoluissa. Vesicular Stomatitis Virus Glycoproteinin kanssa pseudotyypilliseen Simian Immunodeficiency Virus -virukseen perustuvaa lentivirusvektoria käytettiin transdusoimaan viljeltyjä ihmisen hengitysteiden epiteelisoluja DNAI1:n cDNA:lla, jota ohjaa Elongation Factor 1 -promoottori. Transduktoidun geenin transkriptio ja translaatio testattiin RT-PCR:llä ja western blotilla. Ihmisen hengitysteiden epiteelisoluja, jotka olivat DNAI1-puutteellisia yhdistetyn heterotsygoottisen mutaation vuoksi ja joilla oli näin ollen liikkumattomat värekarvat ja joilla ei ollut ulompaa dyneiinihaaraa, transdusoitiin lentiviruksella. Siilojen lyönti rekisteröitiin ja siiloista tehtiin elektronimikroskopiaa. Transdusoidun DNAI1-geenin transkriptio ja translaatio havaittiin ihmisoluissa, joita oli käsitelty lentiviruksella. Lisäksi immotiliset värekarvat saivat takaisin normaalin lyönnin ja ulommat dyneiinivarret ilmestyivät uudelleen. Osoitimme, että puutteellisten ihmisen hengitysteiden epiteelisolujen sädekehän lyöntitiheys on mahdollista saada normalisoitua käyttämällä lentivirusta solujen transduktoimiseksi terapeuttisella geenillä. Tämä alustava vaihe muodostaa käsitteellisen todisteen, joka on välttämätön primaarisen ciliary dyskinesian in vivo -geeniterapian näkökulmasta. Tämä on ensimmäinen kerta, kun piikkien lyönnin palautuminen osoitetaan tässä sairaudessa.

**Tulos**

Siliary Beating Recovery in Deficient Human Airway Epithelial Cells after Lentivirus Ex Vivo Gene Therapy -geeniterapian jälkeen.

**Esimerkki 1.2276**

Nukleosidi- ja nukleotidianalogeilla on ollut merkittävä rooli viruslääkehoidoissa, ja niitä arvostetaan niiden vaikuttavan tehon ja korkean vastustuskyvyn vuoksi. Ne on hyväksytty herpes simplex -virus-1:n, HIV:n, HBV:n, HCV:n ja influenssan hoitoon, ja uusia lääkkeitä kehitetään parhaillaan RSV:n, Ebolan, MERS-koronaviruksen ja muiden uusien virusten hoitoon. Tämän yhdisteluokan kliinisissä tutkimuksissa on kuitenkin myös ollut suuri hylkäysprosentti myrkyllisyyden vuoksi. Tässä katsauksessa käsitellään erilaisten biokemiallisten ja solupohjaisten määritysten hyödyllisyyttä ja annetaan suosituksia toksisuusvastuun arvioimiseksi ennen eläintoksisuustutkimusten aloittamista.

**Tulos**

Antiviraalisten nukleosidien selektiivisyyden ja toksisuuden tarkastelu

**Esimerkki 1.2277**

Viime vuosina vakavien tartuntatautien esiintyvyys on lisääntynyt, ja uusien tartuntatautien määrä kasvaa edelleen. Kiinan hallitus ja asevoimat ovat kiinnittäneet paljon huomiota tartuntatautien ehkäisyyn ja valvontaan, ja ne ovat sotilaallisen ja siviiliyhteistyön avulla onnistuneet estämään lukuisia vakavia epidemioita, kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS), influenssa A(H1N1):n, lintuinfluenssan H5N1 ja H7N9 sekä ebolan verenvuotokuumeen, ja samalla ne ovat ylläpitäneet aktiivisesti kansanterveyttä, talouskehitystä ja kansallista rakentamista. Tässä asiakirjassa keskitytään tarttuvien tautien sotilaallisen yhteistyön mekanismeihin - yhteiseen työskentelymekanismiin, tiedonvaihtomekanismiin, tutkimusyhteistyömekanismiin ja yhteiseen hävittämismekanismiin - ja esitetään lajiteltu yhteenveto tarttuvien tautien yhteistoiminnallisen hätätilanteen käytännöistä ja kokemuksista. Tulevaisuudessa Kiinan armeija ja siviiliala vahvistavat edelleen yhteistoiminnallista yhteistä komentojärjestelmää ja hätäpelastusjoukkoja sekä vahvistavat yhteistoiminnallista tiedonvaihtofoorumia ja teknisten laitteiden järjestelmää parantaakseen entisestään sotilaallisen ja siviilialan yhteistoiminnallista tartuntatautien hätätilanteiden hävittämistä, edistääkseen tartuntatautien ennaltaehkäisyä ja valvontaa sekä ylläpitääkseen kansanterveyttä.

**Tulos**

Sotilaiden ja siviilien yhteistyöhön perustuva hätätilannetoiminta tartuntatautien ehkäisemiseksi ja torjumiseksi Kiinassa

**Esimerkki 1.2278**

Virukset ovat yksi tärkeimmistä akuuttien ja kroonisten tartuntatautien aiheuttajista, ja ne ovat siten merkittävä tekijä maailmanlaajuisessa tautitaakassa. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, miten virukset ovat kehittyneet kaappaamaan solujen perusreitit ja kiertämään synnynnäisen immuunivasteen muokkaamalla isännän keskeisiä tekijöitä ja signaalireittejä. Näiden monien tutkimusten yhteinen tarkastelu voisi edistää ymmärrystämme viruksen ja isännän vuorovaikutuksesta ja tarjota uusia terapeuttisia näkökulmia virussairauksien hoitoon. Tässä teimme integroivan meta-analyysin selvittääksemme 17 erilaista isännän ja viruksen interaktomia. Verkko- ja bioinformatiikka-analyysit osoittivat, miten virukset, joilla on pienet genomit, saavuttavat tehokkaasti maksimaalisen vaikutuksen kohdistamalla monikäyttöisiä ja hyvin kytkeytyneitä isännän proteiineja, joissa esiintyy paljon epäjärjestyksessä olevia alueita. Tunnistimme myös keskeiset soluprosessien aliverkot, joihin kaikki virukset kohdistuvat. Yhdistäminen toiminnallisen RNA-interferenssin (RNAi) tietokokonaisuuksiin osoitti, että suuri osa kohteista tarvitaan viruksen replikaatiolle. Lisäksi suoritimme interaktomiin perustuvan lääkkeiden uudelleenkäytön seulan ja tunnistimme uusia toimintoja laajakirjoisille viruslääkkeille hepatiitti C -virusta ja ihmisen metapneumovirusta vastaan. Kaiken kaikkiaan nämä ortogonaaliset tietokokonaisuudet voivat toimia alustana hypoteesien luomiselle ja seurantatutkimuksille, joilla laajennetaan ymmärrystämme virusten väistämisympäristöstä.

**Tulos**

Viruksen ja isännän vuorovaikutuksen yhteiset solmukohdat paljastuvat integroidun verkkoanalyysin avulla.

**Esimerkki 1.2279**

Houttuynia cordata Thunb. on lääkekasvi, jota käytetään laajalti kansanlääkinnässä useissa Aasian maissa. On raportoitu, että H. cordatan vesiuute vaikuttaa herpes simplex -virusta (HSV) ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) virusta vastaan, vaikka mekanismeja ei vielä täysin tunneta. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että NF-jB:n aktivaatio on ehdoton edellytys HSV-1:n ja HSV-2:n tehokkaalle replikaatiolle, ja NF-jB:n aktivaation estämisen on osoitettu tukahduttavan HSV-infektiota. Tässä osoitamme, että H. cordatan kuumavesiuute (HCWE) estää HSV-2-infektiota estämällä NF-jB-aktivoitumista. IC 50 arvioitiin olevan 50 lg/ml lyofilisoitua HCWE-jauhetta. Kun HCWE:n pitoisuudet olivat 150 ja 450 lg/ml, se esti infektiivisen HSV-2:n tuotannon yli 3 ja 4 lokilla. Estävä aktiivisuus oli samanaikainen HSV-2-infektion aiheuttaman NF-jB-aktivaation eston kanssa. Vaikka NF-jB:n ja Erk MAPK:n aktivaation on todettu olevan osallisena HSV:n replikaatiossa ja kasvussa, HCWE:llä ei ollut vaikutusta HSV-2:n aiheuttamaan Erk-aktivaatioon. Lisäksi osoitamme, että käsittely kversetiinillä, kversitriinillä tai isokversitriinillä, jotka ovat H. cordatan tärkeimpiä vedestä uutettavia flavonoideja, esti merkittävästi HSV-2-infektion. Nämä tulokset yhdessä osoittivat, että H. cordata estää HSV-2-infektion estämällä NF-jB-aktivoitumista.

**Tulos**

Houttuynia cordata estää HSV-infektiota estämällä NF-jB-aktivoitumista.

**Esimerkki 1.2280**

Tässä luvussa mainitaan eräitä muita uraauurtavia innovaatioita ja teknologisia parannuksia, jotka tulivat markkinoille kriisin jälkeen. Viimeaikaiset yritykset luoda digitaalisia valuuttoja, jotka tunnetaan tunnetusti kryptovaluuttoina, ja niitä vastaava lohkoketjujärjestelmä olivat joitakin näistä. Miten ja miksi ne syntyivät? Mitä niiden keksinnöt merkitsevät tulevaisuutemme kannalta? Ja miksi ne ovat tärkeitä? Jakamistalous ja jäsenyydet (omistamisen sijaan) ovat muita esimerkkejä syvällisistä muutoksista. Jaettujen tavaroiden, Uberin ja Airbnb:n kaltaisten palveluiden lisääntyvä käyttö sekä e-lehtien, e-kirjastojen ja musiikin suoratoistopalveluiden kaltaisten jäsenpalveluiden pysäyttämätön trendi viittaavat yhteen johtopäätökseen: omistajuuden idean loppumiseen. Hallitusten puolella on havaittavissa yhä suurempi taipumus autoritaarisiin valtioihin. Liberalismi näyttää epäonnistuneen. Ihmiset ovat menettäneet luottamuksensa talousjärjestelmiin. Väitän tässä luvussa, että ilman vuoden 2008 kriisiä näitä kehityskulkuja ja innovaatioita ei olisi koskaan tapahtunut.

**Tulos**

Kriisi ja sen jälkimainingit - II: Yhteiskunta ja taloustiede

**Esimerkki 1.2281**

Taustaa: Rift Valley -kuume (RVF) on endeeminen Itä- ja Etelä-Afrikan trooppisilla alueilla. RVF:n seroprevalenssia tutkittiin ihmisväestön keskuudessa Bornon osavaltiossa Nigeriassa, jotta voitiin määrittää taudin esiintyminen tutkimusalueella verrattuna Lassa-kuumeeseen ja Krimin-Kongon hemorragiseen kuumeeseen. Menetelmät: Bornon osavaltiossa Nigeriassa käytettiin ihmisseerumien testaamiseen rekombinanttinukleoproteiiniin (rNP) perustuvia IgG-ELISA-menetelmiä seerumin vasta-aineiden osoittamiseksi RVF-virusta (RVFV), Lassa-kuumevirusta (LASV) ja Krimin-Kongon hemorragisen kuumeen virusta (CCHFV) vastaan. Ihmisen seerumeista määritettiin myös neutraloivan vasta-aineen esiintyminen RVFV-glykoproteiinia sisältävää vesicular stomatitis -viruksen pseudotyyppiä (RVFVpv) vastaan. Testatuista 297 seeruminäytteestä 42 (14,1 %) oli positiivisia RVFV-IgG:n suhteen ja 22 (7,4 %) ja 7 (2,4 %) seeruminäytteistä oli positiivisia LASV:n ja CCHFV:n vasta-aineiden suhteen. RVFVpv:llä saatujen neutraloivien vasta-aineiden titterien ja niiden vasta-aineiden tittereiden välillä, jotka saatiin käyttämällä perinteistä neutralointimääritystä heikennetyllä RVFV-MP12-kannalla, oli positiivinen korrelaatio. Päätelmät: RVF:n seroprevalenssi oli merkittävästi korkeampi kuin LASV:n ja CCHF:n seroprevalenssi Bornon osavaltiossa Nigeriassa. Tässä tutkimuksessa kehitetyllä RVFVpv-pohjaisella neutralisaatiomäärityksellä on mahdollisuus korvata perinteiset eläviin viruksiin perustuvat määritykset RVFF:n diagnosoinnissa ja seroepidemiologisissa tutkimuksissa.

**Tulos**

Virusperäisen verenvuotokuumeen serologisten määritysten kehittäminen ja validointi sekä Rift Valley -kuumeen esiintyvyyden määrittäminen Bornon osavaltiossa, Nigeriassa.

**Esimerkki 1.2282**

Sosioekonomisten tekijöiden uskotaan laajalti olleen merkittävä tekijä Ebola-virustautien (EVD) leviämisessä Länsi-Afrikan taudinpurkauksen aikana vuosina 2014-16. Sosioekonomisen aseman ja EVD:n välistä suhdetta selvittäneissä tutkimuksissa on kuitenkin saatu ristiriitaisia tuloksia. Käyttämällä kansallisesti edustavia kotitaloustutkimustietoja siitä, tunsivatko vastaajat Ebola-tautia sairastavan läheisen ystävän tai perheenjäsenen, tutkimme EVD-altistumiseen vaikuttavia SES-tekijöitä yksilön, kotitalouden ja yhteisön tasolla Liberiassa ja Sierra Leonessa. Vaikka kotitalouksien varallisuuden ja EVD-altistumisen välillä ei ole yleistä yhteyttä, havaitsemme, että yhdistetyt tiedot peittävät alleen merkittäviä maiden sisäisiä eroja, sillä Sierra Leonessa varakkaammat kotitaloudet ovat todennäköisemmin altistuneet EVD:lle ja Liberiassa suhde on päinvastainen. Lopuksi toteamme myös, että koulutuksen ja EVD-altistumisen välillä on yleisesti ottaen positiivinen yhteys sekä yksilö- että yhteisötasolla koko otoksessa. Näitä suhteita on kiireellisesti ymmärrettävä paremmin, jotta voidaan tutkia, miksi taudinpurkaus levisi ja miten voidaan valmistautua tuleviin taudinpurkauksiin.

**Tulos**

-NC-ND-lupa Ebola-altistumisen sosioekonominen jakautuminen: tutkimustietoa Liberiasta ja Sierra Leonesta.

**Esimerkki 1.2283**

Viimeaikaiset uudet tautitapaukset ovat herättäneet uudelleen kiinnostuksen evolutiivisiin ja ekologisiin mekanismeihin, jotka edistävät loisten sopeutumista uusiin isäntiin [1] [2] [3] [4] [5] [6] . Sopeutumisen kannalta ratkaisevaa on alkuperäisten, alttiiden isäntien ja uusien isäntien sekoittumisaste. Alkuperäisen isännän esiintymistiheyden lisääntymisellä on kaksi vastakkaista vaikutusta sopeutumiseen: sellaisten mutanttipatogeenien tarjonnan lisääntyminen, joilla on parempi suorituskyky uudessa isännässä [7-9], ja vähentynyt valinta uusien isäntien tartuttamiseen, mikä johtuu kuntokustannuksista, joiden on yleisesti havaittu liittyvän isännän vaihtamiseen [10] [11] [12] [13] [14] [15] [16] [17] . Tautien esiintymistodennäköisyys on näin ollen suurimmillaan alkuperäisen isännän välimaastossa. Testasimme näitä ennusteita seuraamalla viruksen evoluutiota, jota kasvatettiin alttiiden (alkuperäisten) ja resistenttien (uusien) isäntäbakteerien eri frekvensseillä. Viruksia, jotka kehittyivät infektoimaan vastustuskykyisiä isäntiä, havaittiin vain, kun alttiiden isäntien esiintymistiheys oli 0,1 prosentin ja 1 prosentin välillä. Myöhemmät kokeet tukivat ennusteita, joiden mukaan valinta ja mutaatiotarjonta vähenivät korkeammilla ja matalammilla taajuuksilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sopeutuminen uusiin isäntiin voi tapahtua vain hyvin erityisissä ekologisissa olosuhteissa ja että pienet muutokset isäntälajien välisissä kontaktihavainnoissa voivat auttaa lieventämään tautien ilmaantumista.

**Tulos**

Raportti Isäntäkasvien sekoittuminen ja tautien leviäminen

**Esimerkki 1.2284**

Linkkerin jäykkyyden ja luovuttaja-akseptoriominaisuuksien vaikutuksen tutkimiseksi syklisten nukleosidifosfonaattien (esim. asikloviiri, tenofoviiri) P-CH 2 -O-CHR-fragmentti korvattiin P-CH 2 -HN-C(O)-jäännöksellä. Vastaavat fosfonaatit syntetisoitiin hyvällä saannolla kytkemällä suoraketjuiset x-aminofosfonaatit ja nukleobaseista peräisin olevat etikkahapot EDC:llä. 1 H- ja 13 C NMR-tietojen perusteella vahvistettiin, että sarjojen a ja b fosfonaateissa metyleeni- ja 1,2-etyylideenilinkkereiden sisällä on rajoittamaton kierto. 1,3-propyleenifragmentteja sisältävien fosfonaattien (sarja c) osalta todettiin, että tilaa vievät O,O-dietyylifosfonaatti- ja substituoidut amidometyyliryhmät ovat antiperiplanaarisesti sijoittuneet. Syntetisoidut ANP:t P-X-HNC(O)-CH 2 B (X = CH 2 , CH 2 CH 2 , CH 2-CH 2 CH 2 , CH 2 OCH 2 CH 2 ) vaikuttivat inaktiivisilta virusmäärityksissä monenlaisia DNA- ja RNA-viruksia vastaan jopa 100 lM:n pitoisuuksissa, mutta niillä oli marginaalinen antiproliferatiivinen aktiivisuus (L1210-solut, IC 50 = 89 ± 16 lM ja HeLa-solut, IC 50 = 194 ± 19 lM) havaittiin (5-fluorourasyyli-1-yyli)etikkahaposta ja O,O-dietyyli(2-aminoetoksi)metyylifosfonaatista johdetun analogin osalta. O H N X (EtO) 2 (O)P X = CH 2, CH 2 CH 2, CH 2 CH 2 CH 2, CH 2 OCH 2 CH 2 B = luonnolliset tai muunnetut nukleaasit.

**Tulos**

Asykliset nukleosidifosfonaatit, jotka sisältävät amidisidoksen

**Esimerkki 1.2285**

Sian aminopeptidaasi N (pAPN) on sikojen tarttuvan gastroenteriittiviruksen (TGEV) ja sikojen epidemian ripuliviruksen (PEDV) yhteinen solureseptori. Yksiketjuisen fragmenttimuuttujan (scFv) repertuaarin tutkimiseksi pAPN:ää vastaan immunoglobuliinin kevyen ketjun muuttuvaa aluetta (VL) ja raskaan ketjun muuttuvaa aluetta (VH) koodaavia geenejä monistettiin käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) käyttäen degeneroituneita alukkeita BABL/c-hiirten pernasta, joka oli immunisoitu natiivilla pAPN:llä. VL- ja VH-amplikonit yhdistettiin satunnaisesti 12 aminohapon joustavan linkkerin avulla splikoimalla päällekkäislaajennus-PCR:llä (SOE-PCR), mikä tuotti scFv-geenirepertuaarin. Kun scFv-geenirepertuaari oli ligoitu T7Select10-3b-vektoriin, tuotettiin hiiren scFv-faagikirjasto, joka oli spesifinen pAPN:lle, in vitro-pakkaamalla. Ensisijainen scFv-kirjasto pAPN:ää vastaan sisälsi 2,0 × 10 7 rekombinanttifaagikloonia, ja monistetun kirjaston titteri oli 3,6 × 10 9 pfu/ml. BstNI-rajoitusanalyysi ja DNA:n sekvensointi osoittivat, että 28 faagikloonia primaarisesta pAPN scFv-kirjastosta osoittivat erinomaista monimuotoisuutta. ScFv-kirjaston tehokkuus pAPN:ää vastaan varmistettiin edelleen faagien ELISA-testillä, jossa päällysteantigeeninä käytettiin pAPN:n C-alayksikön rekombinanttiproteiinia. Kuvataan hiiren scFv-kirjaston rakentaminen ja arviointi sian koronavirusten TGEV ja PEDV yhteistä reseptoria pAPN vastaan käyttäen T7-faaginäytösjärjestelmää.

**Tulos**

Sian aminopeptidaasi N:lle spesifisen hiiren scFv-kirjaston tuottaminen T7-faaginäytösjärjestelmän avulla.

**Esimerkki 1.2286**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV), koronaviruksen, antigeeninen muunnos eristettiin ja luonnehdittiin. Tällä kannalla, CUT2:lla, on useita epätavallisia piirteitä, joita ei ole aiemmin havaittu IBV:llä. CU-T2:n S1-glykoproteiinissa on virusta neutraloivia ja serotyyppispesifisiä epitooppeja kahdesta IBV:n serotyypistä, Arkansas (Ark) ja Massachusetts (Mass). Sekvenssianalyysi osoitti, että virus, joka alun perin kuului Ark-serotyyppiin, on saanut Mass-spesifisen epitoopin mutaation (mutaatioiden) kautta. Tämä osoittaa, että pistemutaatiot voivat johtaa IBV:n antigeenivarianttien syntymiseen kentällä. Lisäksi havaittiin, että CU-T2:n 2 dollarin glykoproteiinigeenissä ja N-proteiinigeenissä oli tapahtunut kaksi toisistaan riippumatonta rekombinaatiotapahtumaa, joihin oli osallistunut kolme eri IBV-kantaa, mikä osoittaa, että IBV:n genomisen RNA:n rekombinaatio voi luonnossa tapahtua useissa geeneissä. Erityisen merkittävää oli, että Holland 52:n (rokotekanta) sekvenssi oli korvannut puolet CU-T2:n N-geenistä. Tämä osoittaa, että rokotekantojen välinen rekombinaatio vaikuttaa IBV:n varianttien syntyyn kentällä. Näiden havaintojen perusteella voidaan ennustaa, että jokaisella IBV:n kenttäisolaatilla voi olla ainutlaatuinen geneettinen luonne. Tämän vuoksi useat äskettäin raportoidut IBV:n diagnoosi- ja serotyypinmääritysmenetelmät, jotka perustuvat pisteblot-hybridisaatioon, restriktiofragmenttipituuspolymorfismiin (RFLP) ja polymeraasiketjureaktioon (PCR), eivät välttämättä paljasta IBV-isolaattien todellista antigeenistä ja/tai geneettistä luonnetta, vaan ne voivat itse asiassa antaa harhaanjohtavaa tietoa.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen uusi muunnos, joka on syntynyt kolmen eri kannan rekombinaation tuloksena.

**Esimerkki 1.2287**

SARS-CoV:n piikkiproteiini, joka on viruksen tunkeutumisen kannalta välttämätön glykoproteiini, on rokotteiden ja lääkkeiden kehittämisen ensisijainen kohde. Syntetisoitiin kaksi peptidiä, HR-N(SN50) ja HR-C(SC40), jotka vastaavat SARS-CoV:n piikkiproteiinin S2-sekvenssin N-terminaalisen segmentin Leu/Ile/Val-rikkaita heptad-toistoalueita ja C-terminaalisen segmentin C-terminaalisia segmenttejä, ja niiden ennustettiin muodostavan hiusneulan kaltaisten rakenteiden trimeerisen kokoonpanon. Rekombinantti-S2-proteiinista tuotettuja polyklonaalisia vasta-aineita testattiin kahden heptad-toiston antigeenisyyden varalta. Raportoimme tässä ensimmäisen kiteytystutkimuksen SARS-piikin HR-N/HR-C-kompleksista. Kide kuuluu trikliiniseen avaruusryhmään P1, ja 2,98 Å:n resoluutioon kerätyssä datasarjassa havaittiin ei-kiteisiä pseudo-222- ja 3-kertaisia symmetrioita. Näiden tietojen perusteella suoritettiin SARS-CoV-fuusioytimen vertaileva mallinnus. Tässä esitetyt immunologiset ja rakenteelliset tiedot voivat auttaa ymmärtämään tarkemmin viruksen fuusiomekanismia sekä kehittämään tehokasta hoitoa SARS-CoV-infektiota vastaan.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen piikkiproteiinin q fuusioytimen immunologiset, rakenteelliset ja alustavat röntgendiffraktio-ominaisuudet.

**Esimerkki 1.2288**

SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) avoin lukukehys 7a (ORF 7a) koodaa 122 aminohappoa sisältävää lisäproteiinia. Sillä ei ole merkittävää sekvenssihomologiaa muiden tunnettujen proteiinien kanssa. Proteiini 7a on viruspartikkelissa, ja sen on osoitettu olevan vuorovaikutuksessa useiden isäntäproteiinien kanssa, mikä viittaa siihen, että se osallistuu useisiin patogeenisiin prosesseihin, kuten apoptoosiin, solujen proteiinisynteesin estämiseen ja p38 mitogeeniaktivoituneen proteiinikinaasin aktivoitumiseen. Tässä tutkimuksessa esitämme tietoja, jotka osoittavat, että SARS-CoV 7a -proteiini on vuorovaikutuksessa ihmisen Ap 4 A-hydrolaasin (epäsymmetrinen diadenosiinitetrafosfaattihydrolaasi, EC 3.6.1.17) kanssa. Ap 4 A-hydrolaasi vastaa "allarmoni"-nukleotidin Ap 4 A:n metaboliasta, ja siksi se todennäköisesti osallistuu solujen lisääntymisen, DNA:n replikaation, RNA:n prosessoinnin, apoptoosin ja DNA:n korjauksen säätelyyn. Vuorovaikutus 7a:n ja Ap 4 A-hydrolaasin välillä tunnistettiin hiivan kaksihybridiseulonnalla. Vuorovaikutus vahvistettiin yhteisimmunoprecipitaatiolla viljellyistä ihmissoluista, joissa V5-His-merkittyä 7a:ta ja HA-merkittyä Ap 4 A-hydrolaasia ekspressoitiin ohimenevästi. EGFP:llä ja Ds-Red2:lla merkittyjä 7a:ta ja Ap 4 A-hydrolaasia transientisti ilmentävät ihmisen kudosviljelysolut osoittavat, että nämä proteiinit sijaitsevat yhdessä sytoplasmassa.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen proteiini 7a on vuorovaikutuksessa ihmisen Ap 4 A-hydrolaasin kanssa.

**Esimerkki 1.2289**

Influenssa A -viruspandemian uhka johtuu siitä, että virus leviää jatkuvasti reservoirilajeista, joista vain pieni osa tarttuu pysyvästi ihmisiin. Toistaiseksi yhtään uuden influenssakannan pandemiaa ei ole edeltänyt läheisesti sukua olevan esiasteen havaitseminen eläimessä tai ihmisessä. Influenssaseuranta kuitenkin laajenee, minkä vuoksi tarvitaan välineitä havaitun viruksen aiheuttaman pandemiariskin arvioimiseksi. Tavoitteena olisi käyttää geneettisiä sekvenssejä ja/tai viruksen ominaisuuksien biologisia testejä niiden muiden kuin ihmisestä peräisin olevien influenssavirusten tunnistamiseksi, joilla on suurin riski kehittyä pandemiauhkaksi, ja/tai tällaisen kehityksen taustatekijöiden ymmärtämiseksi, jotta pandemian ehkäisy- tai torjuntatoimenpiteet voitaisiin asettaa tärkeysjärjestykseen. Kuvaamme näitä pyrkimyksiä, yksilöimme edistystä ja meneillään olevia haasteita ja keskustelemme kolmesta influenssavirusten ominaisuudesta (hemagglutiniinireseptorin sitoutumispesifisyys, hemagglutiniinin aktivoitumisen pH ja polymeraasikompleksin tehokkuus), jotka vaikuttavat pandemiariskiin.

**Tulos**

Virustekijät influenssapandemian riskinarvioinnissa

**Esimerkki 1.2290**

Tuberkuloosi (tuberkuloosi) on sairaus, jonka aiheuttaa suhteellisen suuri, liikkumaton, sauvamainen taudinaiheuttaja nimeltä Mycobacterium tuberculosis. Tuberkuloosi on merkittävä sairauksien ja kuolemien aiheuttaja maailmanlaajuisesti, erityisesti Aasiassa ja Afrikassa. Huolimatta siitä, että tuberkuloosi on parannettavissa oleva sairaus, on traagista, että tuberkuloosi on yksittäisenä taudinaiheuttajana edelleen maailman suurin tappaja. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää tuberkuloosipotilaita hoitavien sairaanhoitajien kokemuksia Limpopon maakunnassa Etelä-Afrikassa sijaitsevassa aluesairaalassa. Tutkimuksessa käytettiin kvalitatiivista, tutkivaa ja kuvailevaa tutkimusasetelmaa. Osallistujien valinnassa käytettiin ei-todennäköistä tarkoituksellista otantamenetelmää. Tutkimuksessa selvitettiin kuuden sairaanhoitajan henkilökohtaisia kokemuksia, joilla oli yli viiden vuoden kokemus tuberkuloosipotilaiden hoitamisesta aluesairaalassa, ja sitä ohjattiin aineiston kyllästämisellä. Tiedot kerättiin syvähaastatteluilla. Aineisto analysoitiin Colaizzi-menetelmää käyttäen. Tässä tutkimuksessa varmistettiin luotettavuus ja noudatettiin eettisiä näkökohtia. Tutkimustulokset paljastivat raakadatasta kuusi pääteemaa: työympäristön haasteet, hoitotyön laatuun vaikuttavat ongelmat, pelko, ahdistus, stressi ja infektioriski, hoitajien käsitykset potilaista, sairaalassa käytettävissä oleva tukirakenne ja hoitajien tuen tarpeet. Siksi on kiireellisesti puututtava tartuntatauteja hoitavien sairaanhoitajien kokemiin haasteisiin tarjoamalla positiivinen käytännön työympäristö.

**Tulos**

Tuberkuloosipotilaiden hoito: Limpopon maakunnan alueellisen sairaalan sairaanhoitajien ahdingon ymmärtäminen Etelä-Afrikassa.

**Esimerkki 1.2291**

Terveydenhuollon suunnittelijat käyttävät influenssan kaltaiseen sairauteen (ILI) liittyvien keskeisten mittareiden ennusteita: lähiajan viikoittainen ilmaantuvuus, kauden alkamisviikko, huippuviikko ja huippuvaiheen voimakkuus. Tässä kuvaamme osallistumistamme viikoittaiseen prospektiiviseen ILI-ennustehaasteeseen Yhdysvalloissa kaudella 2016-17 ja sen jälkeistä suorituksemme arviointia. Toteutimme metapopulaatiomallin, jossa oli 32 mallivaihtoehtoa. Vaihtoehdot poikkesivat toisistaan seuraavien oletusten osalta: tartuntavoima (FOI), epäinformatiivisten prioreiden käyttö, diskontattujen historiatietojen käyttö vielä havaitsemattomien aikapisteiden osalta ja alueiden käsittely joko itsenäisinä tai kytkettyinä. Yksittäiset mallivaihtoehdot valittiin subjektiivisesti viikoittaisten ennusteidemme perustaksi; osa kytketyistä malleista oli kuitenkin käytettävissä vain osan kaudesta. Kauden 2016-17 aikana valitsimme useimmiten FOI-mallivaihtoehdot, joissa oli sekä koululoma- että kosteustermit, ei-informatiiviset priorit, diskontattujen historiatietojen sisällyttämisen vielä havainnoimattomiin aikapisteisiin ja kytketyt alueet (kun niitä oli saatavilla). Lähitulevaisuuden viikoittaiset ennusteemme yliarvioivat huomattavasti ilmaantuvuuden kauden alussa, kun kytkettyjä malleja ei ollut saatavilla. Ennustetarkkuutemme kuitenkin parani absoluuttisesti ja suhteessa muihin ryhmiin, kun kytkettyjä ratkaisuja oli saatavilla. Jälkikäteen tehdyssä analyysissä havaitsimme, että kausi 2016-17 ei ollut tyypillinen: keskimäärin kytketyt mallit toimivat paremmin, kun ne sovitettiin ilman historiallisesti täydennettyjä tietoja. Testasimme myös yksinkertaista ensemble-mallia kaudella 2016-17 ja havaitsimme, että se alitti subjektiivisen valintamme kaikkien ennustetavoitteiden osalta. Tässä tutkimuksessa pystyimme parantamaan tarkkuutta ennakoivan ennustamisen aikana kytkemällä alueiden välistä dynamiikkaa. Vaikka ennusteiden subjektiivisuuden vähentämisen pitäisi olla pitkän aikavälin tavoite, jonkinasteinen inhimillinen puuttuminen parantaa todennäköisesti ennustetarkkuutta keskipitkällä aikavälillä samanaikaisesti kehittyneempien ensemble-lähestymistapojen järjestelmällisen tarkastelun kanssa. Maailmanlaajuisesti arvioidaan vuosittain 3-5 miljoonaa vakavaa influenssatapausta ja 290 000-650 000 hengitystiekuolemaa. Influenssan kaltainen sairaus (ILI, Influenzalike illness) kuvaa joukon oireita, ja se on käytännön tapa, jolla terveydenhuoltohenkilöstö voi helposti arvioida todennäköisiä influenssatapauksia PLOS Computational Biology | https://doi.to. CDC kerää ja levittää ILI-tietoja, ja se on useiden viime vuosien ajan järjestänyt mallintajille ennustushaasteen (CDC Flu Challenge), jonka tarkoituksena on ennustaa lähitulevaisuuden viikoittainen ilmaantuvuus, kauden alkamisviikko, huippuviikko ja huippuvaiheen voimakkuus. Olemme kehittäneet mallinnuskehyksen, jossa otetaan huomioon useita mekanismeja, joiden uskotaan olevan tärkeitä influenssan leviämisen kannalta, kuten ilmasto-olosuhteet, koulujen loma-aika ja eri alueiden välinen kytkentä. Tässä tutkimuksessa kuvaamme ennustemenettelymme kauden 2016-17 osalta ja tuomme esiin, mitkä mallimme ominaisuudet johtivat parempiin tai huonompiin ennusteisiin. Erityisesti havaitsimme, että kun eri alueiden dynamiikka kytketään yhteen, ennustetarkkuus paranee. Havaitsimme myös, että tarkimmat ennusteet edellyttivät jonkinasteista vuorovaikutusta ennustajan kanssa, eli menettelyä ei voitu täysin automatisoida ilman, että tarkkuus heikkeni. Influenssan ennustaminen PLOS Computational Biology | https://doi.

**Tulos**

Kansallisen ja alueellisen influenssan kaltaisen sairauden ennustaminen Yhdysvalloissa

**Esimerkki 1.2292**

Malektiini on hiilihydraatteja sitova lektiiniproteiini, jota esiintyy endoplasmisessa retikulumissa (ER). Se sitoutuu selektiivisesti Glc 2 -N-glykaaniin ja osallistuu glykoproteiinien laadunvalvontamekanismiin. Vaikka malektiinilla voi olla merkitystä immuniteetissa, sen roolia synnynnäisessä immuniteetissa ei täysin tunneta. Tässä tutkimuksessa tunnistimme ja luonnehdimme Hippocampus abdominalis -bakteerista (HaMLEC) peräisin olevan malektiinigeenin. Analysoimme sekvenssiominaisuuksia, spatiaalisia ilmentymistasoja, ajallisia ilmentymisprofiileja immuunivasteiden yhteydessä, bakteerien ja hiilihydraattien sitomiskykyä ja virustenvastaisia ominaisuuksia tutkiaksemme HaMLEC:n mahdollista roolia synnynnäisessä immuniteetissa. Molekyylipainon ja isoelektrisen pisteen (pI) arvioitiin olevan 31,99 kDa ja 5,17. HaMLEC:n aminohapposekvenssistä tunnistettiin N-terminaalinen signaalipeptidi, malektiini-superperheen domeeni ja C-terminaalinen transmembraanialue. HaMLEC:n läheinen evolutiivinen suhde muihin teleostereihin todettiin fylogeneettisellä analyysillä. Kvantitatiivisen PCR:n (qPCR) tulosten mukaan HaMLEC:n ilmentymistä havaittiin kaikissa tutkituissa kudoksissa, ja korkea ilmentyminen havaittiin munasarjoissa ja aivoissa verrattuna muihin tutkittuihin kudoksiin. HaMLEC:n ajallinen ilmentyminen maksan ja veren kudoksissa muuttui merkittävästi altistuttaessa immunogeeneille Edwardasiella tarda, Streptococcus iniae, polyinosiini:polysytidyyli ja lipopolysakkaridi. Bakteerien glykosyylihydrolaasien hiilihydraatteja sitovien moduulien (CBM) läsnäolo vahvistettiin toiminnallisesti bakteerien sitoutumismäärityksellä. Viruksen vastainen aktiivisuus vähensi merkittävästi virusperäisen verenvuotoseptikemiaviruksen (VHSV) replikaatiota HaMLEC:tä yliekspressoivissa soluissa. Havaitut tulokset viittasivat siihen, että HaMLEC:llä voi olla merkittävä rooli Hippocampus abdominaliksen synnynnäisessä immuniteetissa.

**Tulos**

Molekulaarinen ja toiminnallinen oivallus uudesta isovatsan merihevosesta Hippocampus abdominalis peräisin olevasta teleostin malektiinista.

**Esimerkki 1.2293**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV), joka tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 2012, on uusi virus, joka voi aiheuttaa akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (ARDS), monielinvauriota ja kuoleman, ja sen kuolleisuusaste on noin 35 prosenttia. Eläinmalli, joka tukee MERS-CoV-infektiota ja aiheuttaa vakavan keuhkosairauden, on hyödyllinen patogeneesin tutkimiseen sekä hoitojen ja rokotteiden arviointiin. Hiirten dipeptidyylipeptidaasi 4 (Dpp4) -proteiini ei ole toimiva reseptori MERS-CoV:lle, joten hiiret ovat resistenttejä MERS-CoV-infektiolle. Loimme ihmisen DPP4 knock-in (hDPP4 KI) -hiiriä korvaamalla hiiren Dpp4-lookuksen eksonit 10-12 ihmisen DPP4-geenin eksoneilla 10-12. Näin saadut ihmisen DPP4 KI-hiiret ovat alttiita MERS-CoV-infektiolle (HCoV-EMC/2012-kanta), mutta niille ei kehity tautia. Luodaksemme hiirimallin, johon liittyy hengityselinsairauksiin liittyvä sairastuvuus ja kuolleisuus, me kasvatimme HCoV-EMC/2012-kantaa sarjaperäisesti nuorten hDPP4 KI -hiirten keuhkoissa. 30 in vivo -passagoinnin jälkeen eristettiin mukautettu virusklooni, joka nimettiin MERS MA 6.1.2:ksi. Tämä virusklooni tuotti hDPP4 KI -hiirten keuhkoissa huomattavasti korkeampia tittereitä kuin emoklooni ja aiheutti diffuusin keuhkovaurion ja kuolemaan johtavan hengitystieinfektion. Tässä luvussa kuvataan yksityiskohtaisesti menettelyt, joita käytettiin MERS-CoV:n hiirimukauttamiseen viruksen sarjapassageilla keuhkoissa. Kuvaamme myös menetelmät, joita käytettiin viruskloonien eristämiseen ja virusinfektion karakterisointiin.

**Tulos**

Luku 13 Hiiriin mukautetun MERS-koronaviruksen kehittäminen

**Esimerkki 1.2294**

Tietämyksen ja teknologian räjähdysmäinen lisääntyminen mullistaa lääketieteen ja potilaiden hoidon. Uudet testit on tuotava klinikoille turvallisesti ja tarkasti, mutta myös oikea-aikaisesti ja kustannustehokkaasti, jotta potilaat voivat hyötyä niistä ja laboratoriot voivat tarjota nykyisten ohjeiden mukaisia testejä. Kliinisten laboratorioiden parantamista koskevien muutosten (Clinical Laboratory Improvement Amendments) valvonnassa laboratoriot ovat voineet kehittää ja optimoida laboratoriomenetelmiä talon sisäistä käyttöä varten. Laadunparannusohjelmat, laboratorioiden väliset vertailut ja laboratorioiden kyky mukauttaa määrityksiä tarpeen mukaan tulosten parantamiseksi, uusien näytetyyppien käyttämiseksi tai uusien mutaatioiden, tietojen tai tekniikoiden sisällyttämiseksi niihin ovat myönteisiä näkökohtia, jotka johtuvat kliinisten laboratorioiden parannusmuutosten mukaisesta laboratorioiden kehittämien menetelmien valvonnasta. Laboratoriot ovat jo pitkään menestyksekkäästi palvelleet potilaita kliinisten laboratorioiden parannusmuutosten mukaisesti. Esitetään joukko yksityiskohtaisia kliinisiä esimerkkejä, jotka havainnollistavat laboratorioiden kehittämien menettelyjen laatua ja myönteistä vaikutusta potilaiden hoitoon. Näistä esimerkeistä käy myös ilmi, miten kliinisiä laboratorioita koskevien muutosten valvonnalla varmistetaan tarkat, luotettavat ja toistettavat testit kliinisissä laboratorioissa.

**Tulos**

Laboratoriossa kehitetyt menettelyt: Laatu ja myönteinen vaikutus potilashoitoon

**Esimerkki 1.2295**

62-vuotias mies saapui sairaalahoitoon selkäkivun, yleisen väsymyksen ja hengenahdistuksen lisäarviointia ja hoitoa varten. Nämä oireet olivat ilmenneet 4 päivää sen jälkeen, kun hän oli saanut 29. kerran nivolumabia keuhkosyövän hoitoon. Kliinisen anamneesin, seerumin kohonneiden sydänentsyymiarvojen sekä sydämen magneettikuvauksen (CMR) ja sydänlihasbiopsian perusteella hänellä todettiin nivolumabin aiheuttama sydänlihastulehdus. Kortikosteroidihoito paransi hänen tilaansa, ja myös sairaalapäivänä 11 tehty CMR-tutkimus osoitti huomattavaa paranemista. Vaikka nivolumabin aiheuttama sydänlihastulehdus on harvinainen, kardiologien tulisi ottaa se huomioon kohdatessaan potilaita, joita hoidetaan tällaisella lääkkeellä pahanlaatuisen sairauden vuoksi.

**Tulos**

Nivolumabin aiheuttama sydänlihastulehdus hoidettiin onnistuneesti kortikosteroidihoidolla: Tapausselostus ja kirjallisuuskatsaus

**Esimerkki 1.2296**

Alayksikkö- tai pilkotut influenssarokotteet ovat vähemmän reaktogeenisia kuin kokovirusrokotteet. Niiden immunogeenisuus on kuitenkin suhteellisen alhainen, joten immunogeenisuuden parantamiseksi tarvitaan asianmukainen adjuvantti ja/tai levitysväline. Lihaksensisäisesti annettavat influenssarokotteet aiheuttavat vain vähäisen, jos lainkaan, limakalvoimmuniteetin hengitysteiden limakalvoilla, jotka ovat ensisijainen infektiopaikka. Tässä tutkimuksessa valmistettiin kitosaanin (CS) nanohiukkasia sitosaanin (CS) ja natriumtripolyfosfaatin (TPP) ionisella ristisilloittamisella CS:n ja TPP:n välisessä suhteessa 1:0,6 käyttäen 2 tunnin sekoitusaikaa. CS/TPP-nanohiukkasia käytettiin hemagglutiniinista (HA) pilkotusta influenssavirustuotteesta valmistetun intranasaalisen influenssarokotteen kantajana. CS/TPP-HA-rokotteen vaarattomuus, immunogeenisuus ja suojaava teho testattiin influenssahiirimallissa verrattuna pelkkään antigeeniin perustuvaan rokotteeseen. CS/TPP-HA-nanohiukkasilla oli vaaditut ominaisuudet, kuten nanokoko, positiiviset varaukset ja korkea antigeenin kapselointitehokkuus. Hiiret, jotka saivat kaksi annosta CS/TPP-HA-rokotetta intranasaalisesti, eivät osoittaneet haittavaikutuksia, mikä osoittaa rokotteen vaarattomuutta. Eläimet kehittivät korkeampia systeemisiä ja limakalvovasta-aineita kuin pelkkä HA-jakautuneesta influenssaviruksesta valmistettu rokote. CS/TPP-HA -rokote pystyi aiheuttamaan myös soluvälitteisen immuunivasteen, joka näkyi suurina IFN-γ-soluja erittävien solujen määrinä pernassa, kun taas pelkkä HA-rokote ei pystynyt. Lisäksi CS-nanopartikkelikapseloitu HA-splittirokote vähensi selvästi influenssatautia ja antoi rokotetuille hiirille 100 prosentin suojan tappavaa influenssavirusta vastaan. Kaiken kaikkiaan tulokset osoittivat, että tässä tutkimuksessa keksityt CS-nanohiukkaset ovat tehokas ja turvallinen levitysväline/adjuvantti influenssarokotteelle.

**Tulos**

Kitosaanin nanohiukkasiin kapseloitu hemagglutiniini-jakautunut influenssaviruksen limakalvo-rokote

**Esimerkki 1.2297**

Taustaa: Aerosolien merkitys influenssan kaltaisten virusten leviämisessä on edelleen keskustelun aiheena. Useimmat virukset voivat nimittäin tarttua myös suoran kosketuksen ja pisaroiden välityksellä. Siksi ilmateitse leviävien virusten merkitystä kliinisessä tilanteessa on vaikea määrittää. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli suunnitella kammiojärjestelmä, jonka avulla voidaan tutkia virusten siirtymistä ilmateitse frettien välillä. Menetelmät: Suunniteltiin järjestelmä, joka koostui kolmesta sarjaan kytketystä kammiosta, joissa kussakin oli yksi fretti ja jotka estivät suoran kosketuksen. Kammiot suunniteltiin siten, että niissä voitiin pitää frettejä useiden päivien ajan ja tutkia virusten siirtymistä tartunnan saaneesta (indeksi)fretistä kahteen naiiviin fretiin aerosolien ja pisaroiden tai pelkkien aerosolien välityksellä. Suunniteltiin hiukkaserotin, jota voidaan käyttää kammioiden välillä kulkevien hiukkasten koon säätelyyn. Kammiojärjestelmä validoitiin käyttämällä standardipölyä sekä influenssa A -viruksen saaneilla freteillä. Päätelmät: Erottimen 50 %:n tehokkuusrajaa voitiin säätää 5 µm:n ja 8 µm:n aerodynaamisen halkaisijan välillä. Kuvatussa laitteistossa influenssa A -virus tarttui aerosolireitin kautta kahdessa kolmesta kokeesta ja aerosolien ja pisaroiden kautta kaikissa kolmessa kokeessa.

**Tulos**

Frettien aerosolilähetyskammion suunnittelu ja validointi influenssa A -viruksella

**Esimerkki 1.2298**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) maailmanlaajuinen puhkeaminen vuonna 2003 oli aiheuttanut suuren kuolleisuuden. SARS-assosioituneen koronaviruksen (SARS-CoV) pääproteaasi (M pro ) on tärkeä kohde, jonka avulla voidaan löytää lääkeaineseoksia tämän hengenvaarallisen taudin hoitoon. Uusien SARS-vasta-aineiden seulonnan aikana havaitsimme, että sarja epäsymmetrisiä aromaattisia disulfideja esti ensimmäistä kertaa merkittävästi SARS-CoV:n M pro:ta. Tässä työssä syntetisoitiin kemiallisesti 40 uutta epäsymmetristä aromaattista disulfidia ja arvioitiin niiden biologista aktiivisuutta in vitro SARS-CoV M pro -virusta vastaan. Nämä uudet yhdisteet osoittivat erinomaisia IC 50 -tietoja välillä 0,516e5,954 mM. Alustavat tutkimukset osoittivat, että nämä disulfidit ovat palautuvia ja mpetitiivisiä inhibiittoreita. Mahdollinen sitoutumistapa luotiin molekyylisen telakointisimulaation avulla ja vertailukenttäanalyysimalli (CoMFA) rakennettiin rakenne-aktiivisuussuhteiden ymmärtämiseksi. Tämä tutkimus on siis antanut merkityksellisiä ohjeita SARS-lääkkeiden suunnitteluun ja tunnistamiseen täysin uusilla kemiallisilla rakenteilla.

**Tulos**

Epäsymmetristen aromaattisten disulfidien löytäminen SARS-CoV:n pääproteaasin uusina inhibiittoreina: Kemiallinen synteesi, biologinen arviointi, molekyylidockaus ja 3D-QSAR-tutkimus.

**Esimerkki 1.2299**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirukseksi (SARS-CoV) kutsuttu uusi koronavirus tartutti ihmisiä Guangdongissa, Kiinassa, marraskuussa 2002, ja sen jälkeen tapahtuneet tehokkaat ihmisestä toiseen tapahtuneet viruksen tartunnat aiheuttivat syviä häiriöitä yli 30 maassa ympäri maailmaa vuonna 2003. Lopulta epidemia saatiin hallintaan eristämällä, eikä tammikuun 2004 jälkeen ole raportoitu yhtään ihmistartuntaa. SARS-CoV:n eri näkökohtien tutkimus ei kuitenkaan ole hiipumassa, koska ei tiedetä, ilmaantuuko virus uudelleen, varsinkin kun sen alkuperä ja mahdollinen reservoari (mahdolliset reservoaarit) ovat selvittämättä. SARS-CoV:n genomi on lähes 30 kilotavun pituinen ja sisältää 14 mahdollista avointa lukukehystä (ORF). Jotkin näistä ORF:istä koodaavat geenejä, jotka ovat homologisia proteiinien kanssa, joita esiintyy kaikissa tunnetuissa koronaviruksissa, nimittäin replikaasigeenejä (ORF:t 1a ja 1b) ja neljää rakenneproteiinia: nukleokapsidia, piikkiä, kalvoa ja kuorta, ja näiden proteiinien odotetaan olevan välttämättömiä viruksen replikaatiolle. Loput kahdeksan ORF:ää koodaavat apuproteiineja, joiden pituus vaihtelee 39:stä 274:ään aminohappoon ja jotka ovat ainutlaatuisia SARS-CoV:lle. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto näitä viruksen lisäproteiineja koskevasta nopeasta tutkimuksesta kolmella pääalueella: i) lisäproteiinien vasta-aineiden havaitseminen tartunnan saaneiden potilaiden seerumista, ii) lisäproteiinien ilmentyminen, prosessointi ja solulokalisoituminen ja iii) lisäproteiinien vaikutukset solutoimintoihin. Nämä SARS-CoV:n liitännäisproteiinien, joilla ei ole homologeja muissa koronaviruksissa, perusteelliset molekulaariset ja biokemialliset karakterisoinnit voivat tarjota vihjeitä siitä, miksi SARS-CoV aiheuttaa niin vakavan ja nopean hyökkäyksen ihmisiin, kun taas muut ihmisiin tarttuvat koronavirukset näyttävät olevan anteeksiantavampia.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen ainutlaatuisten viruksen lisäproteiinien ymmärtäminen.

**Esimerkki 1.2300**

Ihmissolun synnynnäinen kyky hiljentää endogeeniset retrovirukset mikroRNA:ta koodaavien RNA-sekvenssien avulla viittaa siihen, että solun RNAi-koneisto on tärkeä keino, jolla isäntä vastaa puolustautumisvasteeseen nykyisiä retroviruksia vastaan. Solun miRNA:t kohdistuvat ja hybridisoituvat sekä HTLV-1- että HIV-1-viruksen transkriptien erityisiin sekvensseihin. Kuitenkin, aivan kuten isännän erilaiset immuunivasteet retrovirusinfektioon, virus itse sisältää mekanismeja, jotka auttavat välttämään viruksen estoa solun RNAi-reitin hallinnan avulla. Retrovirukset voivat kaapata sekä RNAi-reitin entsymaattiset että katalyyttiset komponentit, joissain tapauksissa tuottaa uusia viruksen miRNA:ita, jotka voivat joko auttaa aktiivisessa virusinfektiossa tai edistää latenttia tilaa. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että HTLV-1 Tax vaikuttaa RNAi-reitin säätelyhäiriöön muuttamalla tämän reitin keskeisten komponenttien ilmentymistä. Infektoimattomien ja HTLV-1-tartunnan saaneiden solujen tarkastelu osoitti, että Drosha-proteiinia esiintyy alhaisemmalla tasolla kaikissa HTLV-1-tartunnan saaneissa solulinjoissa ja tartunnan saaneissa primaarisoluissa, kun taas muut komponentit, kuten DGCR8, eivät muuttuneet dramaattisesti. Osoitamme Taxin ja Droshan kolokalisaation tumaan in vitro sekä koimmunoprecipitaation proteasomin estäjien läsnäollessa, mikä osoittaa, että Tax on vuorovaikutuksessa Droshan kanssa ja voi kohdistaa sen tietyille solun alueille, nimittäin proteasomiin. Taxin läsnä ollessa havaittiin, että Drosha estää primaarisen miRNA:n pilkkomisen. HTLV-1-infektoituneissa soluissa tapahtuvia muutoksia solun miRNA-ekspressiossa voidaan jäljitellä lisäämällä Drosha takaisin tai lisäämällä antagomiR:iä viruksen alasreguloimia solun miRNA:ita vastaan.

**Tulos**

HTLV-1-veron lokalisaatio ja sub-sellulaarinen sukkulointi miRNA-koneiston kanssa

**Esimerkki 1.2301**

Taustaa: Niihin kuuluvat nuha, nenänielutulehdus, nielurisatulehdus, nielurisatulehdus ja välikorvatulehdus, ja ne muodostavat 88 prosenttia kaikista hengitystieinfektioista erityisesti lapsilla. Sen vuoksi RTI:iden tehokas ehkäisy ja hoito ovat edelleen ensisijaisen tärkeitä maailmanlaajuisesti. Prekliiniset ja kliiniset tiedot korostavat, että toistuvien ylempien RTI-infektioiden ennaltaehkäisyssä ja hoidossa on perusteltua käyttää ja tehostaa immuniteettiin kohdistettuja lähestymistapoja, kuten kohdennettuja immunisaatioita ja epäspesifistä immunomodulaatiota. Tämän katsauksen tarkoituksena oli tehdä yhteenveto nykyisestä näytöstä ja käsitellä keskeisiä kysymyksiä, jotka koskevat konservatiivisten ja immuniteettiin kohdistettujen lähestymistapojen käyttöä toistuvien ja kroonisten ylempien ylempien infektioiden hoidossa, keskittyen lapsipotilaisiin. Terveys Lähde: Terveysalan ammattikorkeakoulu: Nursing/Academic Edition; MEDLINE; clinicaltrials.gov; ja Cochrane-tietokannat. Yhteensä haettiin ja tarkasteltiin 84 artikkelia. Kaksi riippumatonta tutkijaa keskittyi ensisijaisiin ja toissijaisiin päätetapahtumiin järjestelmällisissä katsauksissa, metaanalyyseissä ja satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin immuniteettisuuntautuneita strategioita kontrolliryhmänä tai laajempien tutkimusten alaryhmässä. Mukaan otettiin myös olemassa olevat ohjeet ja uusia sovelluksia koskevat interventio- ja havainnointitutkimukset. Tulokset: Lapset ovat erityisen alttiita RTI:ille, koska heidän immuunijärjestelmänsä on suhteellisen kypsymätön ja koska heillä on myös muita mahdollisia altistavia tekijöitä, kuten päivähoito ja/tai toksiset ympäristötekijät (esim. lisääntynyt patogeeninen mikrobialtistus ja ilman epäpuhtaudet). Toistuvat virtsatietulehdukset voivat vaikuttaa muuten terveisiin lapsiin ja johtaa kliinisiin seurauksiin ja komplikaatioihin, kuten kroonisten sairauksien kehittymiseen tai leikkaustarpeeseen. Käytettävissä olevat prekliiniset ja kliiniset tiedot osoittavat, että on perusteltua käyttää ja tehostaa immuniteettiin kohdistettuja lähestymistapoja, kuten kohdennettuja immunisointeja (influenssa- ja pneumokokkirokotteet) ja epäspesifistä immunomodulaatiota (bakteerilysaatit), toistuvan kurkunpään kurkunpään, nielurisatulehduksen, välikorvatulehduksen, toistuvan akuutin ja kroonisen nenän sivuontelotulehduksen ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Tässä katsauksessa tehdään yhteenveto nykyisestä näytöstä ja esitetään tietoja, jotka osoittavat, että eräät immuniteettiin kohdistuvat strategiat, mukaan lukien rokotukset ja immunomodulaatio, ovat osoittautuneet tehokkaiksi lasten toistuvien ja kroonisten virtsatietulehdusten hoidossa ja ehkäisyssä. FELESZKO Et aL.

**Tulos**

Immuunisuuteen kohdistuvat lähestymistavat lasten kroonisten ja toistuvien ylähengitystiesairauksien hoidossa

**Esimerkki 1.2302**

Molekyyliteknologian avulla olemme saaneet paremman käsityksen tautien etiologiasta, immuunijärjestelmän toiminnasta ja eläinperäisten taudinaiheuttajien vaikutustavasta. Saatujen tietojen avulla on kehitetty uusia rokotteita, joissa on spesifisiä, reaktiivisia antigeenejä, jotka saavat aikaan suojaavan immuunivasteen (humoraalisen ja/tai soluvälitteisen) isännässä. Näiden rokotteiden ei pitäisi kuormittaa immuunijärjestelmää käynnistämällä vasteita muita kuin keskeisiä antigeenejä vastaan. Näiden rokotteiden teho on kuitenkin vain niin hyvä kuin niiden antotekniikka tai -reitti, jota käytetään rokotteiden esittämiseen immuunijärjestelmälle. Jotkin rokotteet, jotka on perinteisesti annettu parenteraalisesti, annetaan nykyään luonnollista reittiä joko suun kautta tai intranasaalisesti. Kaksi suurta etua, jotka usein liittyvät toisiinsa, ovat immuniteetin nopea alkaminen ja paikallisen, limakalvojen immuniteetin stimulointi. Nämä uudet teknologiat vaikuttavat nyt rokotteiden nykyiseen kehitykseen. On löydettävä tasapaino sen välillä, mikä on teknisesti mahdollista ja mikä antaa vähintään yhtä hyvän suojaavan immuniteetin kuin nykyiset, perinteiset rokotteet. Uusien ja uusien tautien ilmaantuessa maailmanlaajuisesti syntyy uusia mahdollisuuksia soveltaa molekulaarista ja tavanomaista teknologiaa sekä uusien rokotteiden kehittämiseen ja toimittamiseen että nykyisin käytössä olevien rokotteiden parantamiseen. #

**Tulos**

Katsaus uusiin rokotteisiin ja teknologioihin

**Esimerkki 1.2303**

Arvioimme terveydenhuollon ammattilaisten keskuudessa ylimääräisen ad hoc -influenssarokotuksen hyväksyttävyyttä sellaisten kausien jälkeen, joilla oli merkittävää antigeenistä ajautumista. Itsehallinnolliset, nimettömät kyselyt tehtiin paperikyselyinä julkisissa sairaaloissa ja kaikkien terveydenhuollon ammattilaisten käytettävissä olevalla verkkoalustalla 1. huhtikuuta ja 31. toukokuuta 2015 välisenä aikana. Kyselylomakkeeseen vastasi yhteensä 1290 terveydenhuollon ammattilaista, mukaan lukien lääkärit, sairaanhoitajat ja terveydenhuollon liitännäisammattilaiset, jotka työskentelivät sekä julkisessa että yksityisessä järjestelmässä. Vain 31,8 prosenttia vastaajista ilmaisi aikomuksensa saada lisärokote, vaikka suurin osa heistä oli samaa tai täysin samaa mieltä siitä, että rokotteesta olisi hyötyä yhteisölle (88,9 %), se pelastaisi ihmishenkiä (86,7 %), vähentäisi sairauskuluja (76,3 %), täyttäisi yleisön odotukset (82,8 %) ja lisäisi tietoisuutta rokottamisesta (86,1 %). Huomattava osa kuitenkin ilmaisi huolensa siitä, että rokote voisi häiritä normaalia rokotusohjelmaa (45,5 %), tunsi epävarmuutta siitä, mitä tehdä seuraavalla rokotuskierroksella (66,0 %), katsoi, että kesäpiikki saattaa jäädä tulematta (48,2 %), ja uskoi, että kesäpiikki ei välttämättä ole samaa virusta (83,5 %). Lisäksi 27,8 prosenttia kaikista vastaajista odotti, että lisärokotus voisi heikentää aiempien rokotusten tehoa, 51,3 prosenttia oli huolissaan sivuvaikutuksista ja 61,3 prosenttia arvioi, että rokotusten käyttöaste olisi alhainen. Jos rokotteiden tarjonta olisi rajallista, ensisijaisina ryhminä pidettiin !65-vuotiaita vanhuksia, joilla on kroonisia sairauksia (89,2 %), vanhainkodeissa asuvia vanhuksia (87,4 %) ja pitkäaikaisesti vammaislaitoksissa asuvia vanhuksia (80,7 %). Vahvimmat tekijät, jotka liittyivät lisärokotteen hyväksymiseen, olivat influenssarokotteilla rokottaminen viimeisten kolmen vuoden aikana, korkeampi koettu riski sairastua influenssaan ja korkeampi koettu tautivaikutuksen vakavuus. Terveydenhuollon ammattihenkilöiden keskuudessa ylimääräisen ad hoc -influenssarokotuksen hyväksyttävyys oli heikko. Tämä voi vaikuttaa kielteisesti tällaisiin lisärokotuskampanjoihin, sillä terveydenhuollon ammattilaiset ovat rokotteen hyväksymisen kannalta avainasemassa. Rokotusten koetun riskin ja rokotusten hyväksynnän epäsuhta itsensä ja yleisön välillä ansaitsee lisäarviointia. Lyhenteet: AOR = adjusted odds ratios, WHO = maailman terveysjärjestö. Toimittaja: Barry Margulies. Ã x 2 -testi tai Fisherin tarkat testit muuttujille, joiden solu on <5. Arvot ovat vastaajien lukumääriä (prosenttiosuuksia), ellei toisin mainita. Lihavoidut arvot edustivat arvoja, joiden P < 0,10, jotka valittiin muuttujiksi monimuuttujaiseen regressioanalyysiin.

**Tulos**

Ad hoc -influenssarokotukset vuosina, jolloin antigeenit poikkeavat merkittävästi trooppisessa kaupungissa, jossa on kaksi kausihuippua Poikkileikkaustutkimus terveydenhuollon ammattihenkilöiden keskuudessa.

**Esimerkki 1.2304**

Mikrogliat ovat keskushermoston (CNS) merkittäviä immuunisoluja, ja ne ovat kriittisiä toimijoita sekä neurologisessa kehityksessä ja homeostaasissa että neurologisissa sairauksissa, kun ne ovat häiriintyneet. Aikaisempi ymmärryksemme mikroglian fenotyypeistä ja toiminnoista on laajentunut huomattavasti viimeaikaisten tutkimusten puutteessa. Mikroglian erillisten geneettisesti määriteltyjen osajoukkojen on nyt tunnustettu suorittavan omia itsenäisiä toimintojaan tietyissä olosuhteissa. Yksittäisten mikrogliasolujen molekyyliprofiilien profilointi osoittaa laajalti heterogeenisia reaktioita erilaisissa neurologisissa häiriöissä, mikä johtaa moniin mahdollisuuksiin risteytyä muiden keskushermoston solujen, kuten astrosyyttien ja neuronien, kanssa. Neurologisten sairauksien yhteydessä voisi näin ollen olla järkevää luoda tehokkaita solupohjaisia hoitoja, jotka kohdistuvat koko mikrogliaverkostoon. Erityisesti aktivoituneen mikroglian poistaminen geneettisen kohdentamisen tai farmakologisten hoitojen avulla sopivassa aikaikkunassa voi edistää keskushermoston kapean alueen täydentymistä uusilla mikroglioilla. Lisäksi korvaavien solujen avulla tapahtuva väkiluvun lisääminen on myös mahdollinen keino vaihtaa toimintahäiriöiset mikrogliat toiminnallisiin mikroglioihin. Kussakin tilanteessa uudet mikrogliat voivat mahdollisesti ratkaista meneillään olevan neuroinflammation. Tässä katsauksessa pyrimme tekemään yhteenvedon mikroglioita koskevasta viimeisimmästä tietämyksestä ja korostamaan mikroglioiden tyhjennystä ja sen jälkeistä uudelleenasuttamista lupaavana solujen korvaushoitona. Vaikka gliasolujen korvaushoito on vielä lapsenkengissä ja tulevia translaatiotutkimuksia tarvitaan, lähestymistapa on tieteellisesti perusteltu ja tarjoaa uutta optimismia aktivoituneen mikroglian aiheuttaman neurotoksisuuden ja neuroinflammation hallintaan. K E Y W O R D S solunkorvaushoito, tyhjennys, mikroglia, neuroinflammaatio.

**Tulos**

Pakotettu mikroglialien köyhdyttäminen ja uudelleenasuttaminen lupaavana strategiana neurologisten sairauksien hoidossa.

**Esimerkki 1.2305**

Tiedonhallinta ja integrointi ovat monimutkaisia ja jatkuvia ongelmia, jotka edellyttävät resurssien ja asiantuntemuksen sitomista biologian eri tiedeyhteisöiltä. Onnistuneen mittakaava-alueiden välisen integroinnin tärkeimpiä osatekijöitä ovat sujuva tiedonhallinta ja siirtyminen kontekstista toiseen. Kehotamme laajentamaan bioinformatiikan ja bioinformatiikkakoulutuksen määritelmää siten, että se kattaa biologiset tieteenalat ja biologiset mittakaavat. Tarvitaan koulutusohjelmia, jotka kouluttavat uudenlaista tietotekniikan ammattilaista, biologisen tiedon asiantuntijoita, jotka työskentelevät yhteistyössä eri tieteenalojen tutkimushenkilöstön kanssa. Biologiset tietoasiantuntijat ovat jatkoa kirjasto- ja informaatiotieteen (LIS) piirissä yli 30 vuotta sitten alkaneelle informaatikon liikkeelle, joka perustettiin kliinisen lääketieteen puutteiden korjaamiseksi. Nämä ammattilaiset auttavat edistämään tiedettä parantamalla tieteellisen tiedon saatavuutta ja vapauttamalla tiedemiehet, jotka eivät ole kiinnostuneita tiedonhallinnasta, keskittymään omaan tieteeseensä.

**Tulos**

Journal of Biomedical Discovery and Collaboration Biological information specialists for biological informatics (Biologisen tiedon asiantuntijat biologista tietotekniikkaa varten)

**Esimerkki 1.2306**

Taustaa: Yksittäisten tartuntatapahtumien rekonstruointi tartuntatautiepidemian puhkeamisen aikana voi antaa arvokasta tietoa ja auttaa infektioiden torjuntapolitiikassa. Viime vuosina on edistytty huomattavasti sellaisten menetelmien kehittämisessä, joiden avulla voidaan rekonstruoida tartuntaketjuja sekä epidemiologisten että geneettisten tietojen avulla. Kuitenkin vain muutama näistä menetelmistä on toteutettu ohjelmistopaketeissa, eikä mukautettavuutta ja yhteentoimivuutta ole juurikaan otettu huomioon. Käyttäjät joutuvat näin ollen tyytymään vain pieneen määrään vaihtoehtoja, yhteensopimattomiin työkaluihin, joiden toiminnot ovat kiinteitä, tai kehittämään omia algoritmejaan huomattavan henkilökohtaisen työmäärän turvin. Tulokset: Tässä esitellään outbreaker2, joustava kehys tautipesäkkeiden rekonstruointiin. Tämä R-paketti toteuttaa uudelleen ja laajentaa alkuperäistä outbreaker-mallia, mutta ennen kaikkea se tarjoaa myös modulaarisen alustan, jonka avulla käyttäjät voivat määritellä omia malleja optimoidun päättelykehyksen sisällä. Konseptin todisteena toteutamme TransPhylo-ohjelmalla käyttöön otetun isännän sisäisen evoluutiomallin, joka eroaa huomattavasti outbreakerin alkuperäisestä geneettisestä mallista, ja osoitamme, miten monimutkaisetkin mallitulokset voidaan sisällyttää onnistuneesti ja pienellä vaivalla. Johtopäätökset: outbreaker2 tarjoaa arvokkaan lähtökohdan tuleville taudinpurkausten rekonstruktiotyökaluille ja on yhtenäinen alusta, joka edistää räätälöitävyyttä ja yhteentoimivuutta. R-ohjelmistolla toteutettu outbreaker2 liittyy kasvavaan joukkoon epidemian analyysityökaluja.

**Tulos**

outbreaker2: modulaarinen alusta tautipesäkkeiden jälleenrakentamiseen

**Esimerkki 1.2307**

Koronavirukset (CoV) aiheuttavat monenlaisia tautioireita nisäkkäiden ja lintujen eri isäntälajeissa. Nämä virukset tunnetaan hyvin niiden kyvystä muuttaa kudostrooppisuutta, ylittää lajien väliset esteet ja sopeutua ekologisiin vaihteluihin. Ennusteiden mukaan CoV:ien luontainen geneettinen monimuotoisuus, joka johtuu pistemutaatioiden kasautumisesta ja homologisen rekombinaation suuresta taajuudesta, on näiden kykyjen tärkein tekijä. Useiden CoV:ien (esim. Severe acute respiratory syndrome-CoV, Middle East respiratory syndrome-CoV) on todettu ylittävän lajien välisen rajan ja aiheuttavan erilaisia tautitiloja vaihtelevissa eläinisännissä. Bovine CoV (BCoV) on ensisijainen syy nautojen vasikoiden gastroenteriittiin ja hengitystiesairauksiin, lypsävien lehmien talviseen punatautiin ja rehukarjan kuljetuskuumeen aiheuttamaan keuhkokuumeeseen. Vaikka BCoV on pitkään tunnettu nautakarjan patogeenina, BCoV:lle läheistä sukua olevia CoV:itä on havaittu koirilla, ihmisillä ja muilla märehtijälajeilla. Niin kutsuttujen "naudan kaltaisten CoV:ien" biologisissa, antigeenisissä ja geneettisissä analyyseissä on ehdotettu näiden virusten luokittelua isäntäalueen muunnoksiksi eikä erillisiksi viruslajeiksi. Tässä katsauksessa käsitellään erilaisia naudan kaltaisia CoV-viruksia, jotka on tunnistettu kotieläiminä pidetyissä märehtijöissä (vesipuhveli, lammas, vuohi, dromedaarikameli, laama ja alpakka) ja luonnonvaraisissa märehtijöissä (peurat, luonnonvaraiset naudat, antiloopit, kirahvit ja luonnonvaraiset vuohet), epidemiologian, tarttuvuuden ja virusten ominaisuuksien kannalta. Esitetyt tiedot osoittavat näiden virusten merkityksen BCoV:n pysyvyydessä luonnossa, leviämisessä uusille maantieteellisille alueille ja tautiepidemioiden jatkuvassa esiintymisessä karjatiloilla. Eläinten terveyden tutkimuksen katsaukset 115

**Tulos**

Animal Health Research Reviews Nautojen kaltaiset koronavirukset kotieläiminä pidetyissä ja luonnonvaraisissa märehtijöissä

**Esimerkki 1.2308**

Luonto on runsain lähde uusien lääkkeiden löytämiseksi. Lykoriini on luonnollinen alkaloidi, jolla on valtava terapeuttinen potentiaali. Lykoriini vaikuttaa hyvin pieninä pitoisuuksina ja hyvin spesifisesti useisiin syöpiin sekä in vivo että in vitro ja erilaisiin lääkkeille vastustuskykyisiin syöpäsoluihin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto lykoriinin terapeuttisesta vaikutuksesta ja syövänvastaisista mekanismeista. Samalla olemme käsitelleet farmakologiaa ja vertailevaa rakenne-aktiivisuussuhdetta tämän yhdisteen syöpälääkkeen vaikutuksen osalta. Tässä asiakirjassa esitetyt tutkimukset toimivat perustana selittääksemme lykoriinin tärkeäksi johtavaksi yhdisteeksi uuden sukupolven syöpälääkkeiden suunnittelussa ja tarjota periaate biologisten strategioiden kehittämiselle lykoriinin hyödyntämiseksi syöpien hoidossa.

**Tulos**

Lycorine: Mahdollinen luonnollinen johtolanka syöpälääkkeiden löytämiseksi

**Esimerkki 1.2309**

Maailman terveysjärjestö (WHO) on tehnyt Korean tasavallan kanssa yhteistyötä kaikkien ihmisten terveyden parantamiseksi jo vuosikymmenien ajan. Työt ovat johtaneet siihen, että Korea on nyt terveempi kuin koskaan, aina loisten torjunnasta yhteisön terveydenhuoltojärjestelmän rakentamiseen maaseudulla, ja ne ovat muuttaneet Korean roolia maailman johtavana toimijana terveyden ja kehityksen edistämisessä. Seitsemänkymmentä vuotta itsenäisyyttä, sotaa ja köyhyyttä, muuttumista virallisen kehitysavun vastaanottajamaasta merkittäväksi lahjoittajaksi globaalille yhteiskunnalle, olemme korostaneet kansainvälisen yhteistyön merkitystä ja WHO:n roolia viime vuosina Koreassa ja naapurimaissa. Menneisyyteen katsominen on mielekästä nykyisten ongelmien diagnosoimiseksi ja maailmamme tulevaisuuden ennakoimiseksi.

**Tulos**

Korean ja WHO:n yhteistyöhistorian julkaiseminen - 70 vuotta yhteistyötä terveyden hyväksi: Maailman terveysjärjestö ja Korean tasavalta

**Esimerkki 1.2310**

Vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavien potilaiden leukopenian ja trombosytopenian immunopatogeneesi on epäselvä. Tutkiaksemme leukopenian mekanismia tutkimme 15 SARS-potilasta, jotka olivat aiemmin terveitä, ja 15 iältään vastaavaa normaalia kontrollihenkilöä pareittain. Liukoinen verisuonisolujen adheesiomolekyyli-1 (sVCAM-1) ja liukoinen Fas-ligandi (sFasL) mitattiin plasmasta ELISA-menetelmällä, ja solunsisäinen aktivoitu kaspaasi-3-fragmentti eri leukosyyteistä määritettiin virtaussytometrialla. SARS-potilaiden lymfosyytti- ja verihiutalemäärät olivat huomattavasti pienemmät ja sVCAM-1- ja sFasL-pitoisuudet huomattavasti korkeammat kuin terveillä kontrolleilla. sVCAM-1-pitoisuudet korreloivat negatiivisesti leukosyyttien kokonaismäärän ja verihiutaleiden lukumäärän kanssa mutta positiivisesti plasman sFasL-pitoisuuden kanssa. Solunsisäinen pilkkoutuneen kaspaasi-3:n ilmentyminen oli myös huomattavasti suurempaa SARS-potilaiden lymfosyyteissä akuutissa vaiheessa kuin toipilasvaiheessa. SARS-potilaiden lymfopenia ja trombosytopenia voivat johtua osittain lisääntyneestä verisuonten sekventraatiosta, joka liittyy kohonneisiin sVCAM-1-tasoihin. Lymfopenia voi kuitenkin johtua lisääntyneestä solukuolemasta. Solujen adheesion ja kaspaasi-3:n aktivaation estäminen olisi siis voinut estää SARS-potilaita kehittämästä trombosytopeniaa ja lymfopeniaa.

**Tulos**

Verisuonisolujen adheesiomolekyylien ja leukosyyttien apoptoosin merkitys lymfopeniassa ja trombosytopeniassa vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS) sairastavilla potilailla.

**Esimerkki 1.2311**

Tutkimme kuuden ihmisen koronaviruksen RNA-genomin nukleotidikoostumusta. Joitakin yleisiä koronavirusten ominaisuuksia oli havaittavissa (esim. korkea U-arvo, alhainen C-arvo), mutta havaitsimme myös lajikohtaisia piirteitä. Silmiinpistävintä oli, että korkeiden U- ja matalien C-arvojen osuudet vaihtelivat melko paljon ja toimivat kuin kommunikoivat verisuonet: C laskee, kun U nousee, ja päinvastoin. U vaihtelee virusisolaattien välillä 30,7 prosentista 40,3 prosenttiin, ja C tekee päinvastaisen liikkeen 20,0 prosentista 12,9 prosenttiin. Nukleotidivääristymät ovat selvempiä strukturoidun RNA-genomin parittomilla alueilla, mikä saattaa viitata siihen, että näillä erottuvilla sekvenssisignaaleilla on tietty biologinen tehtävä. Koronaviruksilla on epätyypillinen koodonien käyttö, joka on yhdistetty viruksen RNA-genomissa evoluutioaikana tapahtuviin mutaatiotapahtumiin. Ehdotamme, että epätyypillisellä nukleotidivinoumalla voi olla erillinen biologinen tehtävä ja että se on suora syy näille viruksille ominaiseen koodoninkäyttöön. Keskustelemme sen merkityksestä uusien ihmispatogeenien MERS:n ja SARS:n evoluution kannalta.

**Tulos**

Ihmisen koronaviruksen RNA-genomin vinoutuneesta nukleotidikoostumuksesta

**Esimerkki 1.2312**

Nekrotisoiva enterokoliitti (NEC) on ennenaikaisesti syntyneiden lasten yleisin ruoansulatuskanavan hätätilanne. Vaikka monet tutkimukset ovat keskittyneet sen patogeneesin ymmärtämiseen, tarkkaa mekanismia ei ole selvitetty. Erityisen kiinnostavaa on infektioperäisten tekijöiden mahdollinen syy-yhteys NEC:n kehittymiseen. Useissa raporteissa kuvataan bakteeri-, virus- ja sieni-infektioita, joita esiintyy NEC:n yhteydessä; mikään organismi ei kuitenkaan ole lopullisesti osallistunut NEC:n patogeneesiin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nekrotisoivan enterokoliitin infektiosyitä koskevasta tutkimustiedosta.

**Tulos**

Nekrotisoivan enterokoliitin tarttuvat syyt

**Esimerkki 1.2313**

Trans-aktivaattori Tat-proteiini on HIV-1:n replikaatiolle välttämätön viruksen säätelyproteiini. Tat kulkeutuu nukleoplasmaan ja nukleoliin. Nukleoli on erittäin dynaaminen ja strukturoitu, kalvoton subnukleaarinen lokero, jossa tapahtuu rRNA:n ja ribosomien biogeneesi, ja se osallistuu lukuisiin solutoimintoihin, kuten transkription säätelyyn, solusyklin hallintaan ja virusinfektioon. Tärkeää on, että sekä Tat- että HIV-1-virustranskriptien siirtyminen tumatoliin on kriittinen tekijä HIV-1:n replikaatiossa, mutta tumatolin rooli tai roolit HIV-1:n replikaatiossa ovat edelleen epäselviä. Ymmärtääksemme paremmin, miten Tatin vuorovaikutus nukleolikoneiston kanssa vaikuttaa HIV-1:n patogeneesiin, tutkimme kvantitatiivisia muutoksia Jurkat T-solujen nukleoliproteomin koostumuksessa, kun ne ilmentävät stabiilisti HIV-1 Tatia, joka on fuusioitu TAP-tagiin. Käyttämällä massaspektrometriaan perustuvaa organellarista proteomista lähestymistapaa yhdistettynä stabiiliin isotooppimerkintään soluviljelyssä (SILAC) määrittelimme 520 proteiinia, joista 49:n proteiinien määrässä tapahtui merkittäviä muutoksia Jurkat T-solujen nukleolissa Tat-ekspression yhteydessä. Lukuisat proteiinit, joissa tapahtui moninkertainen muutos, olivat hyvin karakterisoituja Tatin vuorovaikuttajia ja/tai niiden tiedetään olevan kriittisiä HIV-1:n replikaatiolle. Tämä viittaa siihen, että näiden solujen kofaktoreiden spatiaalinen valvonta ja subcellulaarinen lokerointi Tatin toimesta tarjoaa ylimääräisen valvontakerroksen HIV-1:n patogeneesiin osallistuvien solukoneistojen säätelyyn. Polkuanalyysi ja verkoston rekonstruktio osoittivat, että Tat-ekspressio johti erityisesti sellaisten proteiinien nukleolaariseen rikastumiseen, jotka osallistuvat kollektiivisesti ribosomaaliseen biogeneesiin, proteiinien homeostaasiin, metabolisiin polkuihin, mukaan lukien glykolyyttiset polut, pentoosifosfaatti-, nukleotidi- ja aminohappojen biosynteettiset polut, stressireaktio, T-solujen signalointipolut ja genomin eheys. Esitämme tässä ensimmäisen HIV-1 Tatia ilmentävien T-solujen nukleaarisen proteomin erilaistetun profiloinnin. Keskustelemme siitä, miten nämä proteiinit yhdessä osallistuvat toisiinsa kytkeytyneisiin verkostoihin, jotka lähentyvät toisiaan sovittaakseen nukleolin dynaamisia toimintoja, jotka suosivat isännän biosynteettisiä toimintoja ja voivat osaltaan luoda soluympäristön, joka tukee vankkaa HIV-1-tuotantoa.

**Tulos**

Nukleolaarinen proteiinien kulkeutuminen vastauksena HIV-1 Tatiin: Nukleoliinin uudelleenkytkentä

**Esimerkki 1.2314**

Koirien tulehduksellinen suolistosairaus (IBD) on vaikeasti hoidettava autoimmuunisairaus, joka aiheuttaa erilaisia ruoansulatuskanavan ja systeemisiä oireita. Mesenkymaalisia kantasoluja (MSC), jotka vapauttavat immunomoduloivia tekijöitä, kuten tuumorinekroositekijä-α:n (TNF-α) indusoimaa geeniä/proteiinia 6 (TSG-6) ja prostaglandiini E2:ta (PGE2), on ehdotettu vaihtoehtoiseksi hoitovaihtoehdoksi IBD:n hoitoon eläinlääketieteessä. Lisäksi vaikka tiedetään, että pro-inflammatorisilla sytokiineilla esikäsitellyillä MSC:llä on liukoisten tekijöiden erittymisen kautta tehostuneita anti-inflammatorisia ominaisuuksia, IBD:n taustalla olevat mekanismit ovat edelleen epäselviä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli osoittaa TNF-α:lla stimuloitujen koiran rasvakudoksesta peräisin olevien (cAT)-MSC:iden terapeuttiset vaikutukset ja vastaavat mekanismit IBD:n hiirimalleissa. Hiirille, joilla oli dekstraanisulfaattinatrium (DSS) tai dinitrobentseenisulfonihappo (DNBS) aiheuttama koliitti, ruiskutettiin vatsansisäisesti TNF-α:lla esikäsiteltyjä cAT-MSC:tä. Koliitin vaikeusaste arvioitiin ja paksusuolen kudokset kerättiin histopatologista, entsyymi-immunosorbenttimääritystä ja virtaussytometria-analyysiä varten. cAT-MSC:t, joita stimuloitiin TNF-α:lla, erittivät suurempia pitoisuuksia immunomoduloivia tekijöitä, kuten TSG-6:ta ja PGE2:ta, jotka ovat avainasemassa makrofaagien fenotyyppisten muutosten indusoimisessa. Näin ollen TNF-α:lla esikäsitellyt cAT-MSC:t säätelivät edelleen paksusuolen tulehdussytokiineja, kuten interleukiini (IL)-1β:tä, IL-6:ta ja IL-10:tä, ja paransivat DSS- tai DNBS-indusoitua koliittia hiirissä. Lisäksi osoitimme, että M1-makrofagit (F4/80 + /iNOS + solut) vähenivät TNF-α-esikäsitellyillä cAT-MSC-soluilla käsiteltyjen hiirten paksusuolen kudoksissa, kun taas M2-makrofagit (F4/80 + /CD206 + solut) lisääntyivät. Nämä tulokset voivat viitata uuteen solupohjaiseen hoitovaihtoehtoon IBD:n hoidossa.

**Tulos**

TNF-alfalla esikäsitellyt koiran rasvakudoksesta peräisin olevat mesenkymaaliset kantasolut parantavat immunomodulatorisia vaikutuksia hiirten tulehduksellisessa suolistosairaudessa.

**Esimerkki 1.2315**

Pyridiininukleotiditranshydrogenaasi (PNT) katalysoi hydridi-ioniekvivalentin suoraa siirtoa NAD(H)n ja NADP(H)n välillä bakteereissa ja eukaryoottien mitokondrioissa. PNT:n oletettiin aiemmin lokalisoituvan anaerobisen/mikroaerofiilisen alkueläinparasiitin Entamoeba histolytican erittäin erilaiseen mitokondrioon liittyvään organelliin, mitosomiin, mahdollisen mitokondrioon kohdistuvan signaalin perusteella. Aiempi proteomitutkimuksemme eristetyistä fagosomeista osoitti kuitenkin, että PNT on lokalisoitunut muihin organelleihin kuin mitosomeihin. Immunofluoresenssimääritys, jossa käytettiin anti-E. histolytica PNT (EhPNT) -vasta-ainetta, joka oli kasvatettu NADH:ta sitovaa domeenia vastaan, osoitti sen jakautuvan lukuisten vesikkelien/vakuolien, myös lysosomien ja fagosomien, kalvoille. PNT:n kulkeutumiseen vesikkeleihin/vakuoleihin vaadittavaa domeenia tai vaadittavia domeeneja tutkittiin käyttämällä ameebatransformaatioita, jotka ilmentävät sarjaa karboksyyliterminaalisesti typistettyjä PNT:itä, jotka on fuusioitu vihreällä fluoresoivalla proteiinilla tai hemagglutiniinimerkillä. Kaikki typistetyt PNT:t eivät päässeet vesikkeleihin/vakuoloihin, vaan ne pysyivät endoplasmisessa retikulumissa. Nämä tiedot osoittavat, että oletettu kohdentamissignaali ei riitä PNT:n kuljettamiseen vesikulaarisiin/vacuolaarisiin lokeroihin ja että PNT:n täysi pituus on välttämätön oikean kulkeutumisen kannalta. PNT näytti SDS-PAGE-geeleillä >120 kDa:n liuskan. PNGase F- ja tunikamysiinikäsittely, hiilihydraattien kemiallinen hajottaminen ja PNT:n lämpökäsittely osoittivat, että PNT:n ilmeinen poikkeava liikkuvuus johtuu todennäköisesti sen hydrofobisesta luonteesta. PNT, joka on lokeroitunut happamiin lokeroihin, on ennennäkemätön eukaryooteissa, ja sillä voi olla ainutlaatuinen fysiologinen tehtävä E. histolyticassa.

**Tulos**

Epätavallisen pyridiininukleotiditranshydrogenaasin lokalisaatio ja kohdentaminen Entamoeba histolyticassa ᰔ Ladattu osoitteesta

**Esimerkki 1.2316**

Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa luodaan katsaus spontaaneihin tauteihin, joita esiintyi 38:lla vankeudessa elävällä luonnonvaraisella kissaeläimellä, jotka saksalaiset eläintarhat toimittivat ruumiinavaukseen vuosina 2004-2013. Lajeihin kuului 18 tiikeriä, 8 leopardia, 7 leijonaa, 3 gepardia ja 2 puumaa, joiden ikä vaihteli 0,5-22 vuoteen. Munuaisvauriot, pääasiassa tubulaariset muutokset (tubulussisäiset konkrementit, tubulaarinen degeneraatio, nekroosi, tubulussisäiset solujäänteet, proteiinipitoiset kipsit, laajentuneet tubulukset), joita seurasi interstitiaalinen (lymfo-plasmasyyttinen tulehdus, fibroosi, metastaattisuppuratiivinen tulehdus, eosinofiilinen tulehdus) ja glomerulaariset vauriot (glomerulonefriitti, glomeruloskleroosi, amyloidoosi) havaittiin 33:lla eläimellä 38:sta (87 %). Kasvaimia todettiin 19:llä 38 kissaeläimestä (50 %), ja 12 eläimellä todettiin useampi kuin yksi kasvain. Kasvainten esiintyvyys kasvoi iän myötä. Kasvaimet olivat peräisin sisäelimistä (11), sukupuolielimistä (8), imukudos- ja verisuonielimistä (5) ja ruuansulatuselimistä (4) sekä mesoteelistä (3). Yleisimpiä kasvaimia olivat kohdun/munasarjojen leiomyoomat (5/2), kilpirauhasen adenoomat/adenokarsinoomat (5/1), pleuran mesotelioomat (3), hemangiosarkoomat (2) ja glossaalipapilloomat (2). Tulehduksellisia muutoksia esiintyi usein suolistossa ja keuhkoissa. Kahdella nuorella eläimellä todettiin metastaattinen mineralisaatio, joka viittaa D-vitamiini- tai kalsiummyrkytykseen. Yhdellä tiikerillä todettiin degeneratiivisia valkean aineen muutoksia, jotka sopivat yhteen suuren kissan leukoenkefalomyelopatian kanssa. Useissa elimissä havaittiin erilaisia hyperplastisia, degeneratiivisia ja tulehduksellisia muutoksia, joilla oli vähäistä kliinistä merkitystä. Yhteenvetona voidaan todeta, että munuaisvauriot, joita seurasivat neoplastiset muutokset sekä keuhkojen ja ruoansulatuskanavan tulehdukselliset muutokset ovat yleisimpiä löydöksiä saksalaisissa eläintarhoissa vankeudessa elävillä luonnonvaraisilla kissaeläimillä.

**Tulos**

Saksan eläintarhoissa vankeudessa pidettävien luonnonvaraisten kissojen patologia

**Esimerkki 1.2317**

Tämän katsauksen tavoitteena on tarkastella ei-infektiivisen nielutulehduksen (kurkkukipu) syitä, patofysiologiaa ja kokeellisia malleja. Johdanto Kurkkukivun syyt voivat olla tarttuvia (virukset, bakteerit ja sienet) tai ei-tarttuvia, vaikkakaan niiden suhteellista osuutta ei ole hyvin dokumentoitu. Menetelmät PubMed-tietokannasta etsittiin tutkimuksia ei-infektiivisestä kurkkukivusta. Tulokset ja johtopäätökset Kurkkukivun ei-tarttuvia syitä ovat muun muassa seuraavat: fysikaalis-kemialliset tekijät, kuten tupakointi, kuorsaus, huutaminen, henkitorven intubaatio, lääkkeet tai samanaikainen sairaus; ja ympäristötekijät, kuten sisä- ja ulkoilman epäpuhtaudet, lämpötila ja kosteus sekä vaaralliset tai ammatilliset ärsyttävät aineet. Ei-tarttuvan kurkkukivun taustalla oleva patofysiologia on suurelta osin tuntematon, vaikka neurogeeninen tulehdus näyttääkin lupaavalta ehdokkaalta. On todennäköistä, että on olemassa yksilöllisiä altistavia tekijöitä tai useamman kuin yhden ärsytystekijän samanaikainen esiintyminen ja niiden mahdolliset - toistaiseksi tuntemattomat - yhteisvaikutukset. Siksi tarvitaan kokeellisia malleja, joissa on määritellyt olosuhteet ja objektiiviset päätetapahtumat. Uusi malli, jossa kylmää kuivaa ilmaa käytetään nielun ärsytyksen aiheuttamiseen suoraan ihmisillä ja nielun huuhtelua biomarkkereiden mittaamiseksi, voi olla hyödyllinen väline ei-infektiivisen kurkkukivun mekanismien ja hoidon tutkimiseen.

**Tulos**

Ympäristötekijät ja muut kuin tartuntatekijät nielutulehduksen etiologiassa (kurkkukipu)

**Esimerkki 1.2318**

Sytokiinien mahdollista roolia (tai rooleja) infektioviruksen vähentämisessä ja keskushermoston pysyvän virusinfektion vähentämisessä tutkittiin määrittämällä sytokiinien mRNA-ekspression kinetiikka hiiren hepatiittiviruksen neurotrooppisen JHM-kannan tartunnan jälkeen. Hiiret infektoitiin vasta-ainepakoistuvalla muunnoksella, joka tuottaa ei-tappavan enkefalomyeliitin, ja niitä verrattiin klonaaliseen viruspopulaatioon, joka tuottaa fulminantin fataalin enkefalomyeliitin. Molempien virusten infektio indusoi Th1- ja Th2-tyyppisiin sytokiineihin, kuten IFN-g:hen, IL-4:ään ja IL-10:ään, liittyvien mRNA:iden kertymistä. MRNA:n huippukertymät osuivat yksiin viruksen poistumisen kanssa, eikä tappavasti ja ei-tappavasti infektoitujen hiirten välillä ollut selviä eroja. TNF-a:n mRNA indusoitui nopeammin tappavasti infektoituneissa hiirissä verrattuna hiiriin, jotka olivat saaneet ei-tappavan enkefalomyeliitin. IL-12:ta, iNOS:ää, IL-1a:ta, IL-1b:tä ja IL-6:ta koodaavien mRNA:iden nopea ohimenevä kasvu tapahtui infektion jälkeen. Ei-tappavat infektiot liittyivät lisääntyneeseen IL-12:een, IL-1b:hen ja IL-6:n aikaisempaan ilmentymiseen, kun taas tappavat infektiot liittyivät lisääntyneeseen iNOS- ja IL-1a-mRNA:han. Nämä tiedot viittaavat nopeaan mutta erilaiseen vasteeseen keskushermoston soluissa eri JHMV-varianttien aiheuttamaan infektioon. Induktion kasautuminen tai kinetiikka eivät kuitenkaan anna näyttöä siitä, että tappavat infektiot voitaisiin erottaa ei-tappavista infektioista, jotka johtavat pysyvään infektioon. Sekä Th1- että Th2-sytokiinien kertyminen JHMV-tartunnan saaneiden hiirten keskushermostoon on yhdenmukainen sekä sytokiinien että solujen immuunivaikuttajien osallistumisen kanssa akuutin viruksen aiheuttaman enkefalomyeliitin häviämisen aikana. ᭧ 1997 Academic Press -vasta-aine ja Th2-sytokiinien kuvio keskushermostossa 1 Kenelle kirjeenvaihto ja uusintapainospyynnöt osoitetaan.

**Tulos**

Sytokiinien mRNA-ekspression kinetiikka keskushermostossa tappavan ja ei-tappavan koronaviruksen aiheuttaman akuutin enkefalomyeliitin jälkeen.

**Esimerkki 1.2319**

Pienten molekyylien tunnistaminen suurella läpimitalla on edelleen yksi massaspektrometriaan perustuvan metabolomiikan haastavimmista tehtävistä. SIRIUS-ohjelmasta on tullut tehokas väline tandem-massaspektrien tulkinnassa, ja se on erinomainen suorituskyky kysytyn yhdisteen molekyylikaavan tunnistamisessa, joka on rakenteen tunnistamisen ensimmäinen vaihe. Sekä suurten, yli 500 Daltonin molekyylikaavojen että uusien molekyylikaavojen tunnistaminen on kuitenkin edelleen erittäin haastavaa. Tässä esitellään ZODIAC, verkostopohjainen algoritmi molekyylikaavojen de novo -estimointiin. ZODIAC järjestelee uudelleen SIRIUSin molekyylikaavaehdokkaita yhdistämällä fragmenttipuun laskennan ja Bayesin tilastotieteen Gibbs-näytteenottoa käyttäen. Huolellisen algoritmin suunnittelun ansiosta ZODIACin Gibbs-näytteenotto on käytännössä erittäin nopea. ZODIAC vähentää virheellisiä merkintöjä 16,2-kertaisesti haastavassa kasviuutetietokannassa, jossa useimmat yhdisteet ovat yli 700 Daltonia; sen jälkeen osoitamme parannuksia neljässä muussa, erilaisessa tietokannassa. Analyysimme johti sellaisten yhdisteiden löytämiseen, joilla on uudenlainen molekyylikaava, kuten C 24 H 47 BrNO 8 P, jota ei toistaiseksi ole missään julkisesti saatavilla olevassa molekyylirakennetietokannassa. Metabolomiikan avulla luonnehditaan aineenvaihduntatuotteita korkean läpimenon tekniikoilla. Viime vuosikymmenen aikana metabolomiikkayhteisö on ottanut laajalti käyttöön nestekromatografian yhdistettynä tandem-massaspektrometriaan (LC-MS/MS) tehokkaana ja herkkänä analyysialustana, mutta silti vain murto-osa havaituista yhdisteistä pystytään edes osittain merkitsemään tehokkaasti. Kohdistamattomissa LC-MS/MS-kokeissa yhdestä biologisesta näytteestä voidaan havaita ja fragmentoida tuhansia metaboliitteja. Mitattuja fragmentaatiospektrejä (MS/MS-spektrejä) käytetään sitten metaboliitin rakenteen tutkimiseen. Näiden MS/MS-spektrien ehdoton läpimurtoannotointi on kuitenkin edelleen erittäin haastavaa, mikä estää kattavan tiedon rakentamisen aloilla, joilla metabolomiikka on noussut keskeiseksi, kuten biolääketieteellisessä tutkimuksessa, luonnontuoteaineita sisältävien lääkkeiden löytämisessä 1 , ympäristötieteissä ja elintarviketieteissä. Tandem-massaspektrometriatietoja etsitään usein spektrikirjastoista 2 ; valitettavasti spektrikirjastojen koko on rajallinen, erityisesti biomolekyylien osalta 3 . Vaikka julkisia spektrikirjastoja laajennetaan jatkuvasti, vain murto-osa hankituista MS/MS-spektreistä voidaan kommentoida spektrikirjastohakujen avulla 1,46 . On kehitetty laskennallisia menetelmiä, jotka eivät tee hakuja spektrikirjastoista vaan pikemminkin molekyylirakennetietokannoista 7 . Näistä menetelmistä CSI:FingerID 8 on toistuvasti osoittanut . doi: bioRxiv preprint 2 Ludwig, Nothias, Dührkop, et al. paras suorituskyky 912 . Yksi syy CSI:FingerID:n parantuneeseen suorituskykyyn on SIRIUS-ohjelman 10 integrointi, joka päättelee kunkin kyselyn molekyylikaavan analyysin ensimmäisenä vaiheena. Muut työkalut erottelevat ehdokkaita käyttämällä kyselyn esiasteen massaa, jolloin molekyylikaavan merkintä jää sivutuotteeksi. Tämä huonontaa tunnistusprosenttia 11 ja voi johtaa vakaviin piilotetun ennakkoarvion ongelmiin 13,14 . Molekyylikaavan tunnistaminen on myös ensimmäinen vaihe rakenteellisessa selvittämisessä ydinmagneettiresonanssilla (NMR) tai röntgenkristallografialla, ja se ohjaa tietojen tulkintaa atomien ja tyydyttymättömyysasteen perusteella. Molekyylikaavojen ehdollinen merkitseminen massaspektrometriatiedoista on kaikkea muuta kuin triviaalia, varsinkin jos se tehdään de novo (ilman rakennetietokantaa): Tällöin molekyylikaavaehdokkaiden määrä kasvaa nopeasti yhdisteen koon ja CHNOPSia suurempien alkuaineiden myötä. Tämän kasvun torjumiseksi voidaan käyttää heuristisia rajoituksia 15 tai käyttää vain molekyylikaavoja jostain rakennetietokannasta 16,17 . Hakuavaruuden rajoittaminen parantaa menetelmän suorituskykyä arvioinnissa, mutta estää uusien molekyylikaavojen löytämisen sovelluksessa. Molekyylikaavojen merkitsemiseen parhaiten soveltuva laskennallinen menetelmä on kiistatta SIRIUS 4 10 , jossa yhdistyvät isotooppimallin täsmäytys 15,1823 ja MS/MS-fragmenttipuun laskenta 22,2426 . SIRIUS saavuttaa luokkansa parhaan suorituskyvyn ilman litterointia tai metapisteitä 24 . Mutta jopa SIRIUS:lla on ongelmia molekyylikaavan merkitsemisessä yli 500 Da:n yhdisteille: Böcker & Dührkop 24 havaitsivat, että oikein tunnistettujen molekyylikaavojen prosenttiosuus laski huomattavasti suuremmilla massoilla. Vaihtoehtoisessa lähestymistavassa molekyylikaavojen merkitsemiseen koko LC-MS-ajoa varten käytetään Gibbs-otantaa ja Bayesin tilastoja, joissa hyödynnetään molekyylikaavojen yhteisesiintyvyyttä ennalta määritettyjen biotransformaatioiden perusteella 2730 . Näillä lähestymistavoilla pyritään implisiittisesti tunnistamaan molekyylirakenteita (tai niiden isomeerejä) rajoitetusta rakennetietokannasta, eikä niillä voida kommentoida uusia molekyylikaavoja. Verkkovisualisointimenetelmien, jotka yhdistävät yhdisteitä hypoteettisten biotransformaatioiden ja yhteisten kemiallisten funktionaalisten ryhmien avulla, on osoitettu helpottavan manuaalista molekyylikaavojen annotointia 31 . Verkostopohjaisia menetelmiä on kehitetty itsenäisesti rakenteiden selvittämistä ja dereplikointia varten 1,32,33 . Kaikki nämä lähestymistavat perustuvat siihen, että LC-MS-ajossa olevat yhdisteet esiintyvät yleensä yhdessä johdannaisverkostossa. Esittelemme ZODIAC-menetelmän (ZODIAC: Organic compound Determination by Integral Assignment of elemental Compositions), joka mahdollistaa LC-MS/MS-datan molekyylikaavojen ehdollisen, tietokannasta riippumattoman merkitsemisen. ZODIAC hyödyntää sitä, että organismi tuottaa toisiinsa liittyviä aineenvaihduntatuotteita, jotka ovat peräisin useista, mutta rajoitetuista biosynteettisistä reiteistä. ZODIAC perustuu SIRIUS-järjestelmään ja käyttää esimerkiksi SIRIUS-järjestelmän 50 parasta molekyylikaavamerkintää yhden yhdisteen ehdokkaina. Sen jälkeen ZODIAC järjestää molekyylikaavaehdokkaat uudelleen Bayesin tilastojen avulla. Ennakkotodennäköisyydet johdetaan fragmenttipuun samankaltaisuudesta, mikä tukee vastavuoroista uskottavuutta LC-MS/MS-tietokannassa. Teoreettisella puolella toteamme, että optimaalisen ratkaisun löytäminen tuloksena olevaan laskennalliseen ongelmaan on ei-deterministisen polynomiaikaisen (NP) vaikeata; tätä varten turvaudumme Gibbsin näytteenottoon. Laajalla algoritmin suunnittelulla Gibbsin näytteenottoajat saatiin lyhennettyä käytännölliselle tasolle. Robustisuuden lisäämiseksi ZODIAC voi integroida spektrikirjaston hakuosumia. Osoitamme, että ZODIAC parantaa molekyylikaavojen merkintöjä erilaisissa biologisissa näytteissä. Lisäksi ZODIAC-pisteiden avulla voimme asettaa molekyylikaavojen annotaatiot paremmuusjärjestykseen tiiviyden mukaan. ZODIAC ei rajoitu molekyylikaavoihin jostain rakennetietokannasta, joten voimme löytää uusia molekyylikaavoja, joita ei ole missään rakennetietokannoissa. ZODIACia arvioitiin useilla erilaisilla tietokokonaisuuksilla, jotka edustavat näytteitä kasveista, ihmisen plasmasta, meren mikrolevistä ja hiirten ulostenäytteistä, ks. lisätaulukot 1, 5 ja 6 sekä lisäkuva 6. Syötetyt mzML/mzXML-lausekkeet käsiteltiin OpenMS 34:llä ja heikkolaatuiset MS/MS-spektrit .

**Tulos**

ZODIAC: tietokannasta riippumaton molekyylikaavojen annotointi Gibbs-otannan avulla paljastaa tuntemattomia pieniä molekyylejä.

**Esimerkki 1.2320**

Paras hoitostrategia vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään (SARS) ei ole vielä tiedossa. Ribaviriinia ja kortikosteroideja käytettiin laajasti SARS-epidemian aikana. Ribaviriinia on kritisoitu sen tehottomuudesta. Kortikosteroidit alentavat tehokkaasti kuumetta ja korjaavat muutoksia rintakehän röntgenkuvassa, mutta niiden varjopuolena on, että ne edistävät viruksen lisääntymistä. Kortikosteroidien teho on osoitettu vain kontrolloimattomilla havainnoilla, ja näiden aineiden merkitys hoidossa on vielä vahvistettava satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Sekä ribaviriinillä että kortikosteroideilla on erittäin merkittäviä sivuvaikutuksia. Lopinaviirin/ritonaviirin yhdistelmän on osoitettu vähentävän intubaatioiden määrää ja haitallisten kliinisten tulosten esiintyvyyttä, kun sitä käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. Kun potilaiden kliininen tila huononee ribaviriini- ja kortikosteroidihoidosta huolimatta, pelastushoito toipilasveriplasmalla ja immunoglobuliinilla voi olla hyödyllistä. Ei-invasiivinen ylipaineventilaatio on hyvä hoito SARS-potilaille, joilla on hengitysvajaus, jos sitä käytetään asianmukaista varovaisuutta noudattaen oikeassa ympäristössä. Interferonit ja muut uudet aineet voivat tulevaisuudessa olla hyödyllisiä SARSin vastaisia hoitomuotoja. Perinteisestä kiinalaisesta lääketieteestä saadut kokemukset ovat rohkaisevia, ja sen käyttöä adjuvanttihoitona olisi tutkittava edelleen.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän hoito

**Esimerkki 1.2321**

Fage display on yleisimmin käytetty menetelmä sitovien molekyylien valitsemiseksi rekombinanttien vasta-ainekirjastoista. Faagivasta-aineiden validointi edellyttää kuitenkin usein kokopitkän immunoglobuliini G:n (IgG) tuottamista varhaisessa vaiheessa. Faagikirjaston tuotosten muuntaminen täydeksi immunoglobuliiniksi tavanomaisen subkloonauksen avulla on aikaa vievää ja rajoittaa arvioitavien kloonien määrää. Olemme kehittäneet uudenlaisen järjestelmän, jolla fage display -vektorin scFv:t muunnetaan suoraan IgG:ksi ilman in vitro -alaskloonausta. Tässä uudessa vektorijärjestelmässä, jonka nimi on pMINERVA, hyödynnetään älykkäästi E. coli -bakteerifaagissa ilmentyviä paikkaspesifisiä bakteriofagi-integraaseja ja nisäkässoluissa tapahtuvaa intronien splikointia. Tämän järjestelmän avulla faaginäyttövektori sisältää sekä bakteeri- että nisäkäsperäisiä säätelyalueita, jotka tukevat vasta-aineen ilmentymistä E. coli- ja nisäkässoluissa. Yksiketjuinen muuttuva fragmentti (scFv) -vasta-aine ilmentyy bakteriofagi M13:n pinnalla geneettisenä fuusiona gpIII-kääreproteiiniin. ScFv muunnetaan IgG:ksi, joka voidaan ilmentää nisäkässoluissa transdusoimalla toinen E. coli -kanta. Kyseisessä kannassa phiC31-rekombinaasi sulauttaa raskaan ketjun vakiodomeenin akseptoriplasmidista raskaan ketjun muuttuvaan domeeniin ja tuo kontrolloivia elementtejä kevyen ketjun muuttuvan domeenin yläjuoksulle. Nisäkässoluissa tapahtuvassa pilkkomisessa poistetaan synteettinen introni, joka sisältää M13 gpIII -geenin, jotta kevyen ketjun muuttuva domeeni saadaan fuusioitua vakiodomeeniin. Osoitamme, että scFv:tä näyttävä faagi ja tällä järjestelmällä tuotetut rekombinantti-IgG:t ilmentyvät villin tyypin tasoilla ja säilyttävät normaalin toimintansa. PMINERVA:n käyttö poistaa kokonaan työläs subkloonaus- ja DNA-sekvenssin varmistusvaiheet, joita nykyisin tarvitaan scFv:n muuntamiseksi toimivaksi IgG Ab:ksi. TG1 E. coli -kanta (F′ (traD36 proAB+ lacIq lacZΔM15) supE thi-1 Δ(lac-proAB) Δ(mcrB-hsdSM)5, (rK-mK-) ostettiin Lucigenilta (Middleton, WI). Mallina käytettiin Batonick et al.

**Tulos**

pMINERVA: luovuttaja- ja vastaanottajajärjestelmä scFv:n in vivo rekombinointiin IgG-molekyyleiksi

**Esimerkki 1.2322**

Nisäkkäillä kaksi tekijää, jotka todennäköisesti vaikuttavat suolistobakteerien (bakteerimikrobiomi) ja eukaryoottien (eukaryomi) monimuotoisuuteen ja koostumukseen, ovat sosiaalinen asema ja ikä. Lajeissa, joissa sosiaalinen asema määrää resurssien saatavuuden, sosiaalisesti hallitsevat eläimet säilyttävät paremmat immuuniprosessit ja terveydentilan kuin alisteiset eläimet. Koska suuri lajiston monimuotoisuus on ekosysteemin terveyden indikaattori, terveempien, sosiaalisesti hallitsevien eläinten suolistobiomien pitäisi olla monimuotoisempia kuin alisteisten eläinten. Nuorten suoliston asteittainen kolonisaatio syntymän jälkeen ennustaa nuorilla eläimillä aikuisia alhaisempaa suolistobiomien monimuotoisuutta. Testasimme näiden ennusteiden vaikutusta: (1) iän (nuori/aikuinen) ja (2) sosiaalisen aseman (matala/korkea) vaikutusta bakteerimikrobiomin ja eukaryomin monimuotoisuuteen ja koostumukseen täplähyeenassa (Crocuta crocuta), joka on erittäin sosiaalinen, naaraiden hallitsema lihansyöjä, jossa sosiaalinen asema määrittää resurssien saatavuuden. Seuloimme Serengetin ekosysteemissä 35 yksilöllisesti tunnetun aikuisen naaraan ja 7 nuoren naaraan ulosteet kattavasti bakteerien ja eukaryoottien varalta käyttäen 48 eri amplikonia (4 bakteerin 16S- ja 44 eukaryootin 18S-amplikonia) moniamplikonisekvensointimenetelmällä. Vertailimme sekvenssien runsautta klassisiin koprologisiin muna- tai ookystalukuihin. Kaikkien yli kuudessa näytteessä havaittujen loistaksonien osalta sekvenssilukujen määrä ennusti merkittävästi laskettujen munien tai ookystien määrää, mikä korostaa amplikonisekvensointimenetelmän arvoa loiskuorman kvantitatiivisissa mittauksissa. Ennusteidemme mukaisesti tuloksemme osoittivat, että mikrobiomi oli huomattavasti vähemmän monimuotoinen nuorilla eläimillä kuin aikuisilla ja että eukaryoottien monimuotoisuus oli huomattavasti suurempi korkea- kuin matalaraajaisilla eläimillä. Ehdotamme, että vapaana elävät luonnonvaraiset eläimet voivat tarjota kiehtovan mallijärjestelmän suolistobiomien monimuotoisuuden sopeutumisarvon arvioimiseksi sekä bakteerien että eukaryoottien osalta.

**Tulos**

Täplähyeenojen suoliston eukaryoottinen ja bakteeribiomi: sosiaalisen aseman ja iän vaikutus monimuotoisuuteen ja koostumukseen

**Esimerkki 1.2323**

Kolme toisiinsa liittyvää maailmanlaajuista suuntausta saattavat pahentaa zoonoosiriskejä: tulojen kasvu, kaupungistuminen ja globalisaatio. Tulojen kasvu liittyy eläinproteiinin kulutuksen kasvuun kehitysmaissa, mikä lisää luonnonvaraisten maiden muuttamista karjankasvatukseen ja siten zoonoosien esiintymisen todennäköisyyttä. Kaupungistuminen merkitsee ihmisten suurempaa keskittymistä ja yhteyksien lisääntymistä, mikä lisää uusien tartuntojen leviämisnopeutta. Globalisaatio - maailmantalouden tiiviimpi yhdentyminen - on helpottanut taudinaiheuttajien leviämistä maiden välillä kaupan ja matkustamisen kasvun myötä. Tartuntatautien ilmaantumisen ja leviämisen kannalta riskialttiita alueita ovat alueet, joilla nämä kolme kehityssuuntaa risteävät altistavien sosioekologisten olosuhteiden kanssa, mukaan lukien luonnonvaraisten tautireservoijien esiintyminen, maatalouskäytännöt, jotka lisäävät luonnonvaraisten eläinten ja karjan välisiä kontakteja, sekä kulttuuriset käytännöt, jotka lisäävät ihmisten, luonnonvaraisten eläinten ja karjan välisiä kontakteja. Tällainen risteyskohta on Kiinassa, joka on ollut zoonoosien "kehto" mustasta surmasta lintuinfluenssaan ja SARSiin. Tautien hallinta Kiinassa on näin ollen ratkaisevan tärkeää maailmanlaajuisten zoonoosiriskien lieventämisen kannalta.

**Tulos**

Talouskasvu, kaupungistuminen, globalisaatio ja uusien tartuntatautien riskit Kiinassa: Katsaus

**Esimerkki 1.2324**

Suolistovaurioiden kehittymistä Brachyspira hyodysenteriae -bakteerin inokulaation jälkeen seurattiin toistuvalla endoskopialla ja biopsianäytteenotolla umpisuolen kanyylin kautta. Seitsemän kahdeksan viikon ikäistä sikaa kanyloitiin ja rokotettiin, kaksi kanyloitiin mutta ei rokotettu ja kaksi sikaa rokotettiin mutta ei kanyloitu. Endoskopia, biopsia ja verinäytteenotto SAA:n (seerumin amyloidi A), haptoglobiinin, kortisolin ja WBC-arvojen määrittämiseksi suoritettiin suunnitelluilla ajankohdilla. Kolmantena tautipäivänä endoskopia osoitti hyperaemisen, häiriintyneen limakalvon ja liiallisen liman määrän. Histologisesti todettiin kryptojen hyperplasiaa, piippusolujen liman vähenemistä ja eroosioita. Samanaikaisesti havaittiin kohonneita akuutin faasin proteiineja ja kiertäviä monosyyttejä sekä vähentynyt intraepiteelin CD3+-solujen määrä. Viiden päivän kuluttua siat toipuivat. Suoliston vauriot olivat rajattuja ja sijoittuivat näennäisesti normaalin limakalvon sekaan, ja veriparametrit palasivat alkuperäisiin arvoihin. Endoskopian avulla suolen kanyylin kautta oli mahdollista seurata suolistomuutosten kehittymistä in vivo ja kuvata peräkkäisiä tapahtumia sikojen punataudin kulussa. Tutkimuksessa käytettävien eläinten määrä voitiin näin minimoida ja kokeen tarkkuutta lisätä.

**Tulos**

Patologiset ja immunologiset muutokset kokeellisesti aiheutetun sikojen punataudin aikana - Tutkimus, joka tehtiin toistuvalla endoskopialla ja biopsianäytteiden ottamisella suolen kanyylin kautta.

**Esimerkki 1.2325**

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan B-soluja tuhoavalla CD20-vasta-aineella, rituksimabilla, mikä korostaa keskushermoston (CNS) B-soluvalvonnan merkitystä. Lymfaattinen kemokiini CXCL13 on kriittinen tekijä B-solujen rekrytoinnissa ja perifeeristen imukudosten toiminnallisessa järjestäytymisessä, ja CXCL13-pitoisuudet ovat usein koholla tulehtuneessa CNS:ssä. CXCL13:n roolia CNS:n B-solujen migraatiossa tutkittiin suoremmin infektio- ja tulehduksellisten demyelinoivien sairauksien eläinmalleissa. Akuutin alfavirusenkefaliitin aikana, jossa viruksen puhdistuminen riippuu virusvasta-aineiden paikallisesta vaikutuksesta, CXCL13-tasot ja B-solujen määrä kasvoivat aivokudoksessa ajan myötä. Yllättäen CXCL13-puutteisilla eläimillä CNS:n B-solujen rekrytointi oli kuitenkin normaalia, CNS:n virusreplikaatio ja -puhdistuma pysyivät muuttumattomina ja perifeeriset virusvasta-ainevasteet olivat ehjiä. Kokeellisen autoimmuuni enkefalomyeliitin (EAE) aikana CNS:n CXCL13-pitoisuudet kasvoivat oireiden ilmaantuessa, ja CXCL13-puutteisten hiirten CNS-infiltraateissa havaittiin vastaava määrä B-soluja kuin kontrollieläimillä. CXCL13-puutteiset hiiret eivät kuitenkaan ylläpitäneet patogeenisiä myeliinin vastaisia T-soluvastauksia, mikä vastaa niiden tunnettua taipumusta kehittää itsestään rajoittuneempi EAE. Nämä tiedot osoittavat, että CXCL13 on välttämätön keskushermoston B-solujen rekrytoinnille molemmissa malleissa. CXCL13 ei vaikuta taudinkulkuun CNS-infektioparadigmassa, joka on riippuvainen patogeenispesifisestä B-soluvasteesta, kun taas CXCL13 voimistaa ja pitkittää sitä, kun myeliinispesifiset CD4+ T-solut ohjaavat CNS-patologiaa. Näin ollen CXCL13 voisi olla terapeuttinen kohde tietyissä neuroinflammatorisissa sairauksissa, mutta ei estämällä B-solujen rekrytointia keskushermostoon.

**Tulos**

Lymfaattinen kemokiini CXCL13 on välttämätön B-solujen alkuvaiheen rekrytoinnissa akuutisti tulehtuneeseen keskushermostoon NIH Public Access - NIH Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.2326**

Viime vuosina monissa tutkimuksissa on kiinnitetty huomiota kollektiivisen tietoisuuden ja ihmisten käyttäytymisen tärkeään rooliin epidemioiden puhjetessa. Useissa mallinnuksissa on tutkittu taudin leviämisen dynamiikan ja ihmisten käyttäytymisen muutosten välistä vuorovaikutusta, jota uutisointi ja tiedon leviäminen väestössä välittävät. Koska epidemian aikaista yleistä tietoisuutta koskevia tietoja on kuitenkin niukasti, vain harvat tutkimukset ovat tukeutuneet empiirisiin tietoihin. Tässä tutkimuksessa käytämme hienojakoista, maantieteellisesti viitattua tietoa kolmesta verkkolähteestä - Wikipediasta, GDELT-hankkeesta ja Internet-arkistosta - kvantifioidaksemme väestön laajuista tiedonhakua vuoden 2016 Zika-virusepidemiasta Yhdysvalloissa ja yhdistäksemme tällaisen käyttäytymissignaalin nimenomaisesti epidemiologisiin tietoihin. Wikipedian geo-lokalisoidut sivukatselutiedot paljastavat, että Zikaan liittyvien sivujen vierailumallit Wikipediassa olivat hyvin synkronoituja eri puolilla Yhdysvaltoja ja selittyvät suurelta osin altistumisella kansalliselle televisiolähetykselle. Toisin kuin joissakin teoreettisissa epidemiamalleissa oletetaan, uutisten määrä ja Wikipedian vierailutottumukset eivät korreloineet merkittävästi epidemian laajuuden tai laajuuden kanssa. Huomio Zikaan oli suurta Zikaan liittyvien Wikipedian sivukatselujen muodossa epidemian alussa, kun kansanterveysviranomaiset nostivat kansainvälisen hälytyksen ja käynnistivät medianäkyvyyden, mutta sen jälkeen aktiivisuusprofiili oli sellainen, että se viittaa epälineaarisiin riippuvuuksiin ja muistivaikutuksiin tiedonhaun, median paineen ja taudin dynamiikan välisessä suhteessa. Tämä edellyttää uutta ja yleisempää mallinnuskehystä, jolla voidaan kuvata media-altistuksen, yleisen tietoisuuden ja taudin dynamiikan välistä vuorovaikutusta epidemioiden puhjetessa. Tietojen saatavuusilmoitus: Tiedot ovat saatavilla Zenodon arkistosta (https://doi.org/10. 5281/zenodo.3603916). tietoja, ja vertaamme niitä Zikaa koskeviin mainintoihin yhdysvaltalaisissa uutislähetyksissä ja tv-ohjelmissa. Vertaamme myös taudinpurkauksen saamaa kollektiivista huomiota Yhdysvaltain tautienvalvonta- ja ehkäisykeskusten ilmoittamaan Zikan esiintyvyyteen kussakin osavaltiossa. Huomaamme, että huomion dynamiikka oli hyvin synkronoitua eri osavaltioissa riippumatta paikallisesta viruksen leviämisriskistä. Rakentamalla lineaarisen regressiomallin osoitamme, että kollektiivisen huomion dynamiikka on erittäin hyvin ennustettavissa jopa osavaltiotasolla vain taudinpurkauksen saaman kansallisen mediajulkisuuden perusteella. News exposure and collective attention during epidemics PLOS Computational Biology | https://doi.org/10.

**Tulos**

Uutisaltistuksen vaikutus kollektiiviseen huomioon Yhdysvalloissa vuoden 2016 Zika-epidemian aikana

**Esimerkki 1.2327**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) piikkiproteiinigeenistä valmistettiin kaksi aluketta, joiden kummankin pituus oli 22 emästä ja etäisyys 400 emästä. Näiden alukkeiden avulla kahdentoista eri serotyyppiin kuuluvan kannan genomirNA käänteismuunnettiin cDNA:ksi ja monistettiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR). Kaikista kannoista monistettiin 400 emäksen DNA, mikä osoittaa, että tällä alueella ei ollut ilmeisiä lisäyksiä tai poistoja. Rajoitusentsyymit kuitenkin pilkkovat monistettua DNA:ta eri tavoin. Nämä 12 kantaa luokiteltiin viiteen ryhmään. Jakautumismallien vertailuun perustuva kantojen tyypitys oli yhdenmukainen aiemman serologisen tyypityksen kanssa. Tämä tutkimus tarjoaa näin ollen yksinkertaisen ja nopean menetelmän IBV:n tyypittelyyn.

**Tulos**

Uusi lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen tyypitysmenetelmä, jossa käytetään polymeraasiketjureaktiota ja restriktioentsyymifragmenttien pituuden polymorfismia.

**Esimerkki 1.2328**

Luonnonvarainen poliovirus (WPV) esiintyy eri puolilla maailmaa ja leviää endeemisiltä alueilta. Vastauksena WPV:n leviämisen kansainväliseen uhkaan ja kansallisessa rokotuspolitiikassa tapahtuneisiin muutoksiin perustimme ympäristöseurantajärjestelmän, jolla seurataan luonnonvaraisten ja rokotuksiin liittyvien poliovirusten leviämistä Taiwanissa. Heinäkuusta 2012 joulukuuhun 2013 keräsimme kuukausittain jätevesinäytteitä 10:stä eri puolilla Taiwania sijaitsevasta jätevedenpuhdistamosta. Näytteet konsentroitiin kaksivaiheisella erotusmenetelmällä, minkä jälkeen ne inokuloitiin L20B-, RD- ja A549-soluihin viruksen eristämistä varten. Virusisolaatit tunnistettiin ja serotyypitettiin immunofluoresenssimäärityksellä tai molekyylianalyysillä. Yhteensä 300 jätevesinäytettä kerättiin, ja tulokset osoittivat, että 163 näytettä (54,3 %) oli positiivisia viruksen suhteen, ja 268 isolaattia tunnistettiin. Näistä 75 näytettä (25 %) oli positiivisia enterovirukselle (EV), mutta poliovirusta ei löydetty. Lisäksi 92 isolaattia tunnistettiin enteroviruksiksi, ja yleisimmät serotyypit olivat coxsackievirus B4, coxsackievirus B3 ja coxsackievirus B2. Mielenkiintoista oli, että 102 (34 %) näytettä oli positiivinen nisäkkäiden ortorovirukselle (MRV) ja 82 (27,3 %) näytettä adenovirukselle. Tämä tutkimus vahvisti, että jätevesivalvonta voi olla hyödyllinen lisämenetelmä seurattaessa villiintyneen tai rokotteesta peräisin olevan polioviruksen mahdollista esiintymistä jätevedessä ja että se voi osoittaa väestössä nykyisin kiertävien virustyyppien esiintymisen. Koska MRV:tä löydettiin lapsilta, joilla oli akuutti nekrotisoiva enkefalopatia ja aivokalvontulehdus, ympäristövalvonnassa havaittu MRV:n suuri esiintyvyys vaatii lisätutkimuksia.

**Tulos**

Nisäkkäiden ortoreoviruksen suuri esiintyvyys tunnistettu ympäristövalvonnassa Taiwanissa.

**Esimerkki 1.2329**

Tyypin I interferoneilla (IFN) on kriittinen rooli synnynnäisen immuunijärjestelmän avantgardessa virusinfektioita vastaan. Lähes kaikki virukset ovat kehittäneet keinoja torjua IFN-piirin induktiota, signalointia tai antiviraalisia vaikutuksia. Tähän mennessä on kuvattu yli 170 erilaista viruskoodattua IFN-antagonistia 93 eri viruksesta, mikä osoittaa, että useimmat virukset häiritsevät IFN-vasteen useita vaiheita. Vaikka jokainen virusperäinen IFN-antagonisti on ainutlaatuinen omalla tavallaan, synnynnäisen immuunivasteen kiertämiseen käytetään neljää päämekanismia: i) solujen geeniekspression yleinen estäminen ja ii) IFN-järjestelmän avainkomponenttien sekvestraatio, iii) proteolyyttinen pilkkominen tai iv) proteasomaalinen hajoaminen. Lisääntyvä ymmärrys siitä, miten eri virusten IFN-antagonistit toimivat, on johtanut sellaisten virusten tuottamiseen, joissa on mutantteja IFN-antagonisteja, jotka ovat mahdollisia eläviä rokotekandidaatteja. Lisäksi IFN-antagonistit ovat houkuttelevia kohteita pienimolekyylisten yhdisteiden estämiselle.

**Tulos**

Virustemppuja tyypin I interferonijärjestelmän lukitsemiseksi verkkoon

**Esimerkki 1.2330**

Collaborative Cross (CC) on hiiren rekombinanttinen sisäsiitoskantapaneeli, jota kehitetään nisäkkäiden systeemigenetiikan resurssiksi. Tässä kuvaamme kokeen, jossa käytetään osittain sisäsiitos CC-linjoja tämän uuden resurssin geneettisten ominaisuuksien ja hyödyllisyyden arvioimiseksi. Alkavien kantojen genominlaajuinen analyysi paljastaa suuren geneettisen monimuotoisuuden, tasapainoiset alleelifrekvenssit ja tiheät, tasaisesti jakautuneet rekombinaatiopaikat - kaikki ihanteellisia ominaisuuksia systeemigeeniselle resurssille. Kartoitamme erillisiä, monimutkaisia ja biomolekulaarisia ominaisuuksia ja vertailemme kahta kvantitatiivisen ominaisuuden lokuksen (QTL) kartoitusmenetelmää. Haplotyyppeihin perustuva analyysi parantaa tehoa, vähentää vääriä löydöksiä ja tarjoaa tietoa kandidaattigeenien tunnistamiseksi ja priorisoimiseksi, mikä on ainutlaatuista CC:n kaltaisissa moniperustaajaristeytyksissä. Tässä löydettyjen ekspressio-QTL:ien määrä ylittää kaikki aiemmat eQTL-kartoitukset hiirillä, ja kartoitamme paikallisia eQTL:iä 1 Mb:n resoluutiolla. Osoitamme, että CC:n geneettinen monimuotoisuus, joka on peräisin kahdeksan perustajakannan satunnaisesta sekoittumisesta, johtaa suureen fenotyyppiseen monimuotoisuuteen ja parantaa kykyämme kartoittaa monimutkaisten sairauksiin liittyvien ominaisuuksien taustalla olevia kausaalisia lokuksia.

**Tulos**

Monimutkaisten ominaisuuksien geneettinen analyysi kehittymässä olevassa yhteistyöristissä.

**Esimerkki 1.2331**

Raskaana olevia ja synnytyksen jälkeisiä naisia pidetään väestöryhmänä, jolla on suurentunut riski joutua sairaalaan H1N1-infektion vuoksi. Raportoimme tapauksesta, jossa nuori synnytyksen jälkeinen nainen sai H1N1-influenssavirusinfektion vuoksi kaksi päivää keisarinleikkauksen jälkeen merkkejä hengitysvajauksesta, joka johti intubaatiota vaativaan tilanteeseen. Korostamme diagnoosia, hoitoa ja lopputulosta keskittyen kysymykseen "mitä hoitohenkilökunnan, myös synnytyssairaalan terveydenhoitohenkilökunnan, pitäisi tietää?". Raskaana olevien tai synnytyksen jälkeistä uutta influenssa A (H1N1) -virusinfektiota sairastavien naisten diagnosointi- ja hoitostrategia sekä potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuuden lisääminen voivat johtaa eloonjäämisen paranemiseen.

**Tulos**

Tapausselostus H1N1-influenssaviruksen aiheuttama infektio synnytyksen jälkeisellä nuorella naisella aiheuttaa hengitysvajauksen: Mitä hoitohenkilökunnan tulisi tietää?

**Esimerkki 1.2332**

Taustaa: AMS-algoritmin tuore päivitys, jolla tunnistetaan proteiinien posttranslationaalisten modifikaatioiden (PTM) paikkoja pelkkien sekvenssitietojen perusteella käyttäen keinotekoista neuroverkkomenetelmää (artificial neural network, ANN). Kyselyproteiinisekvenssi pilkotaan päällekkäisiin lyhyisiin sekvenssijaksoihin. Kymmenen erilaista fysikaalis-kemiallista ominaisuutta kuvaa kutakin aminohappoa, joten yhdeksän jäännösosan pituinen segmentti esitetään pisteenä 90-ulotteisessa avaruudessa. Kokeilla vahvistettuja translaation jälkeisiä modifikaatiokohtia sisältävien sekvenssijaksojen tietokantaan koulutetaan joukko ANN:eja. Kunkin modifikaatiotyypin luokittelun tehokkuutta ja menetelmän ennustusvoimaa arvioidaan tässä yhteydessä käyttämällä recall (herkkyys), precision (tarkkuus) -arvoja, ROC-käyrien (receiver operating characteristic curves) ala-aluetta ja leave-one-out-testejä (LOOCV). Eri tavoin optimoitujen neuroverkkojen suorituskyvyssä havaitaan merkittäviä eroja, mutta AMS 3.0 -työkalu integroi nämä heterogeeniset luokittelujärjestelmät yhdeksi konsensusjärjestelmäksi, ja se pystyy parantamaan tarkkuus- ja recall-arvoja PTM-tyypistä riippumatta verrattuna nykyisin käytettävissä oleviin uusimpiin menetelmiin. AMS 3.0:n itsenäinen versio tarjoaa tehokkaan tavan tunnistaa posttranslationaalisia modifikaatioita kokonaisille proteomeille. Koulutustietoaineistot, AMS 3.0 -työkalun esikäännetyt binääritiedostot ja lähdekoodi ovat saatavilla osoitteessa Additional file 1 Supplementary materials for the publication. Supplementary.xls sisältää yksityiskohtaiset tulokset AMS 3.0 -työkalun harjoittelusta ja testauksesta MS Excel -tiedostomuodossa. Lisätiedosto 2 PTM-ennustinohjelmisto ja harjoitusaineisto. PTM\_Archive.tar.gz sisältää ennustinohjelmiston binäärit yhdessä kaikkien koulutettujen ANN:ien kanssa tar.gz-pakatussa muodossa.

**Tulos**

AMS 3.0: translaation jälkeisten modifikaatioiden ennustaminen

**Esimerkki 1.2333**

Kiinasta on vahvistettu 288 tapausta 3. tammikuuta ja 13. helmikuuta 2020 välisenä aikana. Keräsimme ja syntetisoimme kaikki saatavilla olevat tiedot näistä tapauksista virallisista lähteistä ja tiedotusvälineistä. Analysoimme maahantuonnit, jotka onnistuttiin eristämään, ja ne, jotka johtivat tartunnan leviämiseen eteenpäin. Mallinsimme niiden lukumäärän ajan myötä suhteessa matkan alkuperään (Hubein maakunta, muut Kiinan maakunnat, muut maat) ja toimenpiteisiin. Luonnehdimme maahantuonnin aikajanaa arvioidaksemme eristämisen nopeutta ja epidemiologisesti yhdistettyjä klustereita arvioidaksemme havaitsemisnopeutta. Havaitsimme tuonnin nopean eksponentiaalisen kasvun Hubeista ja hitaamman kasvun muilta alueilta. Ennustimme, että tuonti Kaakkois-Aasiasta lisääntyy tulevina viikkoina. Matka-ajasta havaitsemiseen kulunut aika on lyhentynyt huomattavasti ensimmäisestä tuonnista, mutta 6 tapausta 10:stä arvioitiin kuitenkin jäävän havaitsematta. Kiinan ulkopuolisten maiden olisi varauduttava siihen, että paikallisia tartuntaketjuja voi syntyä useita havaitsematta jääviä klustereita.

**Tulos**

288 kansainvälisestä COVID-19-tapauksesta saadut kokemukset: tuonti ajan mittaan, toimenpiteiden vaikutus, tuontitapausten alihavaitseminen.

**Esimerkki 1.2334**

CD133:a (prominiini-1), 5-transmembraaniglykoproteiinia, on viime aikoina pidetty tärkeänä merkkiaineena, joka edustaa syöpäkantasolujen kaltaisten solujen alaryhmää. Tässä raportoimme CD133-positiivisten solujen (LC-CD133 + ) ja CD133-negatiivisten solujen (LC-CD133 2 ) eristämisestä kymmenen ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavan potilaan (LC) kudosnäytteistä ja viidestä LC-solulinjasta. LC-CD133 + -soluilla oli korkeampi Oct-4:n ilmentymä ja kyky uudistua, ja ne saattavat edustaa reservoaaria, jolla on proliferatiivinen potentiaali keuhkosyöpäsolujen synnyttämiseen. Lisäksi LC-CD133 +, toisin kuin LC-CD133 2, ilmentää voimakkaasti monilääkkeille vastustuskykyistä ABCG2-merkkiainetta ja osoittaa merkittävää vastustuskykyä kemoterapialääkkeille (ts. sisplatiinille, etoposidille, doksorubisiinille ja paklitakselille) ja sädehoidolle. Oct-4-siRNA:n käsittely lentiviraalivektorilla voi erityisesti estää LC-CD133+:n kyvyn muodostaa palloja ja helpottaa edelleen LC-CD133+:n erilaistumista LC-CD1332:ksi. Lisäksi Oct-4:n ilmentymisen tyrmäys LC-CD133 +:ssa voi merkittävästi estää kasvaimen invaasiota ja pesäkkeiden muodostumista sekä lisätä kaspaasi 3:n ja poly(ADP-riboosi)polymeraasin (PARP) apoptoottista toimintaa. Lopuksi in vitro- ja in vivo -tutkimukset vahvistavat edelleen, että LC-CD133 + -kasvaimen kemosädehoidon hoitovaikutusta voidaan parantaa Oct-4-siRNA:n hoidolla. Yhteenvetona osoitimme, että Oct-4-ekspressiolla on ratkaiseva rooli LC-CD133+:n itseuudistuvien, syöpäkannan kaltaisten ja kemosädehoitoa kestävien ominaisuuksien ylläpitämisessä. Oct-4:n säännellystä ilmentymisestä LC-CD133+:ssa ja pahanlaatuisessa keuhkosyövässä on aiheellista tehdä tulevia tutkimuksia.

**Tulos**

Oct-4-ekspressio säilytti syöpäkannan kaltaiset ominaisuudet keuhkosyövästä peräisin olevissa CD133-positiivisissa soluissa.

**Esimerkki 1.2335**

Spesifisten sytotoksisten T-lymfosyyttien (CTL:ien) arvioimiseksi SARS-koronavirusta vastaan tehtiin modifioitu DimerX-virtaussytometriamääritys HLA-A2+ SARS-oireyhtymästä toipuneilta luovuttajilta saaduilla perifeerisen veren mononukleaarisilla soluilla eri ajankohtina taudin jälkeen. CD8 + DimerX-S1203 + CTL:t havaittiin näiden luovuttajien PBMC:ssä jopa 3 kuukautta toipumisen jälkeen. CD8 + DimerX-S1203 + -solujen prosenttiosuudet olivat samansuuntaisia kuin interferoni-g-positiivisten täplien määrät ELISPOT-määrityksessä, jossa käytettiin samaa antigeenistä peptidiä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että DimerX-pohjainen virtaussytometrinen värjäys voi osoittautua reaaliaikaiseksi menetelmäksi, jolla voidaan seuloa CTL:ää, joka kohdistuu äskettäin tunnistetun viruksen epitooppeihin. D

**Tulos**

Spesifisten sytotoksisten T-lymfosyyttien osoittaminen SARS-koronavirusta vastaan DimerX HLA-A2:Ig-fuusioproteiinilla.

**Esimerkki 1.2336**

Tuotantoeläimet tuottavat ihmisille lihaa, maitoa ja munia, ja eläinten terveys takaa näiden maatalous- ja sivutuotteiden laadun ja turvallisuuden. Eläinten kasvatusolosuhteilla karja- ja siipikarjatiloilla on keskeinen merkitys sekä eläinten terveydelle että tuotannolle. Yksi tärkeimmistä kasvatusolosuhteisiin vaikuttavista tekijöistä, suhteellinen kosteus, ei ole saanut kovinkaan paljon huomiota, vaikka se on tärkeä eläinten kasvatuksen kannalta. Tässä katsauksessa tehdään yhteenveto suhteellisen kosteuden vaikutuksista eläinten terveyteen ja hyvinvointiin, jotta voidaan kiinnittää huomiota sen merkitykseen eläinten kasvatusolosuhteiden parantamisessa tulevaisuudessa.

**Tulos**

ScienceDirect Suhteellisen kosteuden vaikutukset eläinten terveyteen ja hyvinvointiin

**Esimerkki 1.2337**

Chikungunya-viruksen (CHIKV) maailmanlaajuinen uusiutuminen on herättänyt uudelleen kiinnostuksen sen solupatogeneesiin. Teimme CHIKV-infektoituneille ihmisen alkion munuaissoluille (HEK293), jotka ovat laajalti käytetty solupohjainen järjestelmä CHIKV-infektiotutkimuksissa, korkean läpimenon ekspressioproteomiikan analyysin nestekromatografia-tandem-massaspektrometrialla. Infektoituneissa soluissa tunnistettiin yhteensä 1047 eri tavoin ilmentyvää proteiinia, jotka olivat johdonmukaisia kolmessa biologisessa toistossa. Transkriptioon, translaatioon, apoptoosiin ja stressivasteeseen osallistuvat proteiinit olivat merkittävimmät niistä 209 proteiinista, jotka olivat merkittävästi lisääntyneet. Alasreguloituneiden 45 proteiinin joukossa hiilihydraatti- ja rasva-aineenvaihduntaan osallistuvat proteiinit olivat vallitsevia. STRING-verkostoanalyysi paljasti proteiinien tiiviin vuorovaikutuksen apoptoosi-, stressivaste- ja proteiinisynteesireittien sisällä. Vertailemalla tuloksiamme ja aiempien CHIKV-proteomitutkimusten tuloksia keskenään valitsimme 30 proteiinin yhteisen joukon, joka voi olla osallisena CHIKV-infektion solupatologiassa. Kahdeksan tästä joukosta valitun proteiinin modulaatio vahvistettiin uudelleen transkriptiotasolla. Yksi näistä proteiineista, nukleofosmiini, joka on ydinkapernaattori, osoitti ajallista modulaatiota ja sytoplasman aggregoitumista CHIKV-infektion yhteydessä kaksoisimmunofluoresenssivärjäyksessä ja konfokaalimikroskopiassa. Lyhyeen luetteloon valitut soluproteiinit ovat mahdollisia ehdokkaita CHIKV:n ja isäntäsolujen molekulaaristen vuorovaikutusten kohdennettuun tutkimukseen. Chikungunya pysyi laiminlyötynä trooppisena tautina, kunnes se ilmaantui uudelleen vuonna 2005 La RéUnionin saarilla ja sittemmin Intiassa ja monissa osissa Kaakkois-Aasiaa. Nämä ja myöhempinä vuosina seuranneet epidemiat olivat räjähdysmäisen voimakkaita ja johtivat äärimmäiseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen tämän alun perin hyvänlaatuisen virusinfektion vuoksi. Akuutin kuumeen ja useita viikkoja kestäneen heikentävän polyartralgian klassisten oireiden lisäksi todettiin useita komplikaatioita. Niihin kuuluivat aftan kaltaiset haavaumat ja vesiculo-bulloiset ihopurkaumat, maksan vaurioituminen, keskushermostokomplikaatiot, kuten enkefalopatia ja enkefaliitti, sekä transplacentaalinen tarttuminen. Tauti on hiljattain levinnyt Amerikkaan, ja se on alun perin todettu Karibian saarilla. Tämän Alphavirus-sukuun kuuluvan positiivisjuosteisen RNA-viruksen aasialaisen genotyypin on katsottu vaikuttaneen näihin taudinpurkauksiin. Tauti kulki kuitenkin samalla tavalla kuin itä-, keski- ja eteläafrikkalaisen (ECSA) genotyypin aiheuttama tauti muualla maailmassa. Tutkimukset ovat osoittaneet, että uudelleen esiintyvissä viruskannoissa on useita mutaatioita, jotka parantavat hyttysten sopeutumiskykyä ja muokkaavat viruksen tarttuvuutta. Tämä saattaa tukea tulisia taudinpurkauksia, kun tartunnan saaneessa väestössä ei ole laumaimmuniteettia. Useat tutkimusryhmät pyrkivät ymmärtämään chikungunyan patogeneesiä ja komplikaatioiden mekanismeja solu- ja eläinmallien avulla. Muutamia proteomiikan lähestymistapoja on käytetty aiemmin ymmärtämään proteiinitason muutoksia tartunnan saaneissa soluissa. Tässä tutkimuksessamme, jossa yhdistetään korkean läpimenon proteomianalyysi ja näiden aiempien tutkimusten vertaileva tarkastelu, tunnistetaan muutamia kriittisiä molekyylejä hypoteettisiksi ehdokkaiksi, jotka saattavat olla tärkeitä tässä infektiossa ja tulevassa tutkimuksessa.

**Tulos**

Korkean läpimenon proteomianalyysissä ja vertailevassa tarkastelussa tunnistetaan ydinkapernaattori, nukleofosmiini, Chikungunya-virusinfektiossa moduloitujen proteiinien joukosta.

**Esimerkki 1.2338**

Helmikuussa 2014 eri puolilta maailmaa tulevat terveysviranomaiset julkistivat maailmanlaajuisen terveysturvaohjelman, joka on ratkaisevan tärkeä pyrkimys vahvistaa kansallisia ja maailmanlaajuisia järjestelmiä tartuntatautiuhkien ehkäisemiseksi, havaitsemiseksi ja niihin vastaamiseksi sekä edistää vahvempaa yhteistyötä yli rajojen. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA (Food and Drug Administration) osallistuu moniin toimiin maailmanlaajuisen terveysturvan tukemiseksi, sillä sen maailmanlaajuinen rooli ja laaja sääntelyvastuu lääkkeiden ja elintarvikkeiden saatavuuden, turvallisuuden ja turvatoimien varmistamisessa kasvaa. Tässä artikkelissa luodaan katsaus FDA:n globaaliin terveysturvaan liittyviin tehtäviin ja keskitytään sen vastuualueisiin, jotka liittyvät lääketieteellisten vastatoimien kehittämiseen ja käyttöön maailmanlaajuisten tartuntatautien ja muiden kansanterveydellisten hätäuhkien ehkäisemiseksi, havaitsemiseksi ja niihin vastaamiseksi. Artikkelissa käsitellään myös useita aloja - mikrobilääkeresistenssiä, elintarviketurvallisuutta ja toimitusketjun eheyttä - joilla FDA:n globaalin terveysturvan tehtävät kehittyvät edelleen ja ulottuvat MCM:ien ja joissakin tapauksissa perinteisten tartuntatautiuhkien ulkopuolelle. Brooke Courtney, JD, MPH, on vanhempi sääntelyneuvonantaja, terrorismin torjunnasta ja uusista uhkista vastaava toimisto, Chief Scientist Office, Office of the Commissioner; Katherine C. Bond, ScD, on johtaja, Office FDA:n FDA:n toimisto.

**Tulos**

Globaalin terveysturvan lainsäädännöllinen perusta: FDA:n roolit maailmanlaajuisten terveysuhkien ehkäisemisessä, havaitsemisessa ja niihin vastaamisessa

**Esimerkki 1.2339**

Ihmisiin tarttuvista erilaisista hengitystieviruksista koronavirukset ovat tärkeitä taudinaiheuttajia, jotka tarttuvat tavallisesti ylähengitysteihin, missä ne liittyvät pääasiassa flunssaan. Nämä opportunistiset taudinaiheuttajat voivat kuitenkin herkemmissä väestöryhmissä, kuten vastasyntyneillä, pikkulapsilla, vanhuksilla ja heikentyneen immuunijärjestelmän omaavilla henkilöillä, vaikuttaa myös alempiin hengitysteihin ja aiheuttaa keuhkokuumetta, astman pahenemisvaiheita ja erityyppisiä hengitysvaikeuksia. Ihmisen koronavirusten osuus hengitysteihin on todettu selvästi 1960-luvulta lähtien. Tieteellisessä kirjallisuudessa on kuitenkin jo lähes kolmen vuosikymmenen ajan esitetty tietoja siitä, että koronaviruksilla on neuroinvasiivisia kykyjä, sillä ne voivat levitä hengitysteistä keskushermostoon (CNS), kuten on kuvattu muiden ihmisvirusten osalta. Sinne päästyään keskushermoston solujen infektio (neurotropismi) voi johtaa ihmisten terveysongelmiin, kuten enkefaliittiin ja pitkäaikaisiin neurologisiin sairauksiin. Neuroinvasiiviset koronavirukset voivat vahingoittaa keskushermostoa isännän immuunivasteiden vääränlaisen suuntautumisen seurauksena, mikä voi liittyä alttiiden henkilöiden autoimmuniteettiin (viruksen aiheuttama neuroimmunopatologia) ja/tai viruksen lisääntymiseen, joka aiheuttaa suoraan vaurioita keskushermoston soluille (viruksen aiheuttama neuropatologia). Kaikkien näiden ominaisuuksien vuoksi on ehdotettu, että nämä ihmisen hengitysteiden opportunistiset patogeenit voisivat olla yhteydessä sellaisten neurologisten sairauksien laukaisemiseen tai pahenemiseen, joiden etiologia on edelleen huonosti tunnettu. Tässä esitellään isäntä- ja virustekijöitä, jotka osallistuvat ihmisen koronavirusten aiheuttamaan keskushermostoinfektioon liittyvien mahdollisten patogeenisten prosessien säätelyyn, ja yritetään tulkita viruksen ja isännän kohdesolujen välistä monimutkaista vuorovaikutusta, jotta voidaan luonnehtia niiden roolia viruksen elinkaaressa sekä solun kyvyssä reagoida viruksen invaasioon.

**Tulos**

Ihmisen koronavirukset: Virus- ja solutekijät, jotka osallistuvat neuroinvasiivisuuteen ja neuropatogeneesiin.

**Esimerkki 1.2340**

Ubikvitinaatio, translaation jälkeinen modifikaatio, välittää erilaisia solutoimintoja, kuten molekyylien endosyyttistä kuljetusta. Kaposin sarkoomaan liittyvä herpesvirus (KSHV), joka on kuorellinen herpesvirus, kulkeutuu endoteelisoluihin pääasiassa klatriinivälitteisen endosytoosin kautta. Ei tiedetä, säätelevätkö ubikitinaatio ja proteasoma-aktiivisuus KSHV:n sisäänpääsyä ja endosytoosia. Osoitimme, että proteasomiaktiivisuuden estäminen vähensi KSHV:n pääsyä endoteelisoluihin ja solunsisäistä kulkeutumista tumaan, mikä esti KSHV:n infektion soluissa. Kolmiulotteiset (3-D) analyysit paljastivat KSHV-partikkelien kerääntymisen sytoplasmakompartimenttiin, joka tunnistettiin EEA1+ endosomaalisiksi vesikkeleiksi proteasomin eston yhteydessä. KSHV-partikkelit ovat kolokalisoituneet ubikitiinia sitovien proteiinien epsin ja eps15 kanssa. Lisäksi ubikitinaatio välittää sekä KSHV:n että yhden sen reseptoreista integriini b1:n internalisaatiota. KSHV-partikkelit ovat kolokaloituneet E3-ligaasi c-Cbl:n aktivoitujen muotojen kanssa. c-Cbl:n alasajo tai sen fosforylaation estäminen vähensi viruksen pääsyä ja solunsisäistä kulkeutumista, mikä johti KSHV:n infektiivisyyden vähenemiseen. Nämä tulokset osoittavat, että ubikitinaatio välittää sekä KSHV:n että yhden sen tunnetun reseptorin integriini b1:n internalisaatiota, ja tunnistavat c-Cbl:n potentiaaliseksi E3-ligaasiksi, joka helpottaa tätä prosessia.

**Tulos**

Endoteelisoluihin liittyvä herpesvirus

**Esimerkki 1.2341**

Wuhan. COVID-19-infektioiden hoitoon tarvitaan kiireellisesti erityisiä viruslääkkeitä. SARS-CoV-2:n pääproteaasi (M pro ) on keskeinen CoV-entsyymi, jolla on keskeinen rooli viruksen replikaation ja transkription välittämisessä, mikä tekee siitä houkuttelevan lääkekohteen. Pyrittäessä löytämään nopeasti M pro -molekyyliin kohdistuvia johtavia yhdisteitä suunniteltiin ja syntetisoitiin kaksi yhdistettä (11a ja 11b), joilla molemmilla oli erinomainen inhibitorinen aktiivisuus IC 50 -arvon ollessa 0,05 μ M ja 0,04 μ M. Merkittävää on, että molemmilla yhdisteillä oli voimakas anti-SARS-CoV-2-infektiovaikutus solupohjaisessa määrityksessä, kun EC 50 -arvo oli 0,42 μ M ja 0,33 μ M. SARS-CoV-2 M pro -yhdisteen röntgenkiderakenteet 11a:n ja 11b:n kanssa määritettiin 1,5 Å:n resoluutiolla. Kiderakenteet osoittivat, että 11a ja 11b ovat kovalenttisia inhibiittoreita, joiden aldehydiryhmät ovat sitoutuneet kovalenttisesti M pro:n Cys145:een. Molemmat yhdisteet osoittivat hyviä PK-ominaisuuksia in vivo, ja 11a:lla oli myös alhainen toksisuus, mikä on lupaava lääkejohto, jolla on kliinistä potentiaalia ja joka ansaitsee lisätutkimuksia.

**Tulos**

Peptidomimeettisten aldehydien rakennepohjainen suunnittelu, synteesi ja biologinen arviointi SARS-CoV-2-pääproteaasiin kohdistuvina uusina viruslääkekandidaatteina.

**Esimerkki 1.2342**

cDNA:ta, joka on syntetisoitu naudan koronaviruksen (BCV) genomisten RNA-mallien pohjalta, voitaisiin käyttää hyvin pienten virus-RNA-määrien (1 pg) havaitsemiseen hybridisoimalla joko radioisotooppisesti leimattujen tai biotinyloidun rekombinanttiplasmidin kanssa. Virus kiinnittyi optimaalisesti nitroselluloosakalvoille, kun se pilkottiin 1 x SSC:ssä, kun taas 20 x SSC oli parempi viruksen RNA:lle. Sekä viruspartikkeleihin vielä kapseloituneen RNA:n että eristetyn genomisen RNA:n denaturointi ja RNA:n fiksaatio saavutettiin paistamalla blotit tyhjiössä . Viruksen osoittaminen infektoituneiden HRT-18-solujen supernatantista oli mahdollista, mutta se parani merkittävästi proteinaasi K -käsittelyn jälkeen . Viruksen cDNA:n ja plasmidi-DNA:n tai ei-infektoituneista HRT-18-soluista eristetyn nukleiinihapon välillä ei havaittu homologisuutta . Hybridisointi radioisotooppisesti leimatuilla koettimilla korkeammissa formamidipitoisuuksissa (jopa 60 %) lisäsi detektiosignaaleja mahdollisesti vähentämällä koettimen uudelleen assosioitumista . Biotinyloiduilla koettimilla saavutettiin merkittävä havaitsemisvahvistus (30-50-kertainen) stimuloimalla hyperpolymeerin muodostumista jo hybridisoituneisiin kohdesekvensseihin lisähybridisoinnilla biotinyloidulla pUC-19:llä . Detektiovahvistus saavutettiin myös, kun hybridisointi tehtiin kahdella koettimella (pBC-52 ja pBC-247), jotka sisälsivät päällekkäisiä virussekvenssejä. Vaikka havaittavuus ylittyi biotinyloiduilla koettimilla, herkkyys oli parempi radioisotooppisessa viruksen havaitsemisessa .

**Tulos**

Biotinyloidut ja radioaktiiviset cDNA-koettimet naudan suolistoperäisen koronaviruksen havaitsemisessa hybridisaation avulla

**Esimerkki 1.2343**

Taustaa: Cotton blue disease (CBD) on maailmanlaajuisesti merkittävä puuvillasadon tauti, joka aiheuttaa suuria taloudellisia tappioita. Se on yleinen Brasilian suurimmissa puuvillaa tuottavissa osavaltioissa. Tyypillisiä CBD-oireita ovat karsastuminen, joka johtuu solmuvälin lyhenemisestä, lehtien rullautuminen, voimakkaan vihreät lehdet ja kellastuvat suonet. Epätyypillisiä CBD-oireita, kuten punertavia ja kuihtuneita lehtiä, havaittiin myös Brasilian puuvillapelloilla vuonna 2007. Hiljattain osoitettiin, että CBD-tautiin liittyy puuvillan lehtirullan kääpiövirus (Cotton leafroll dwarf virus, CLRDV) -niminen polerovirus. Tulokset: Ymmärtääksemme CLRDV:n levinneisyyttä ja geneettistä monimuotoisuutta Brasiliassa analysoimme 23 CBD-oireista kasvia, jotka olivat peräisin alttiista puuvillalajikkeista, jotka olivat peräisin viidestä kuudesta tärkeimmästä puuvillanviljelyosavaltiosta vuosina 2004-2007. Tässä raportoimme CLRDV:n monimuotoisuudesta kasveissa, joilla on tyypillisiä tai epätyypillisiä CBD-oireita, vertailemalla viruksen päällysproteiinin, RNA-polymeraasin (RdRp) ja intergeenisen alueen genomisekvenssejä. Virus oli levinnyt laajalle ja sen geneettinen monimuotoisuus oli vähäistä; epätyypillisiin CBD-oireisiin liittyi kuitenkin kolme toisistaan poikkeavaa isolaattia. Näillä toisistaan poikkeavilla isolaateilla oli CLRDV:n kaltainen vaippaproteiini mutta erilainen RdRp-sekvenssi, ja ne ovat todennäköisesti syntyneet rekombinaatiotapahtumien seurauksena. Luteoviridae-heimon taksonomisten sääntöjen perusteella ehdotamme, että nämä kolme isolaattia edustavat uuden Polerovirus-suvun lajin isolaatteja.

**Tulos**

Virology Journal Puuvillan sinistä tautia aiheuttavan brasilialaisen viruksen laaja levinneisyys ja uusi rekombinantti laji.

**Esimerkki 1.2344**

Sian sirkovirus tyyppi 2 (PCV2) on ensisijainen aiheuttaja kehittymässä olevalle sian taudille, vieroituksen jälkeiselle monisysteemiselle kuihtumisoireyhtymälle (PMWS), johon ei ole saatavilla viruslääkitystä. Jotta voitaisiin hyödyntää mahdollisuutta käyttää RNA-interferenssiä (RNAi) taudin hoitokeinona, PCV2:n genomiin kohdistuvia plasmidipohjaisia lyhyitä hiusneula-RNA:ita (shRNA) tuotettiin. Näiden shRNA:iden transfektio viljeltyihin PK15-soluihin aiheutti viruksen RNA-tuotannon merkittävän vähenemisen, johon liittyi viruksen DNA:n replikaation ja proteiinisynteesin estyminen infektoituneissa soluissa. Vaikutusta testattiin edelleen in vivo hiirimallissa, joka on kehitetty PCV2-infektiota varten. Hiirillä, joihin oli injektoitu shRNA:ta ennen PCV2-infektiota, esiintyi huomattavasti vähemmän mikroskooppisia vaurioita nivusimusolmukkeissa verrattuna kontrolleihin. In situ -hybridisaatio- ja immunohistokemialliset analyysit osoittivat, että shRNA aiheutti merkittävän eston käsiteltyjen hiirten imusolmukkeissa havaitun viruksen DNA:n ja proteiinisynteesin tasossa suhteessa kontrolleihin. Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että shRNA:t kykenevät estämään PCV2-infektiota sekä in vitro että in vivo ja voivat siten muodostaa tehokkaan hoitostrategian PCV2-infektiota vastaan. D

**Tulos**

Sian sirkoviruksen tyypin 2 replikaation estäminen hiirissä RNA-interferenssillä

**Esimerkki 1.2345**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV), joka on maailmanlaajuisesti yhä merkittävämpi nouseva tartuntatauti, on aiheuttanut vakavan akuutin hengitystiesairauden yli 1600 ihmiselle, mikä on johtanut lähes 600 ihmisen kuolemaan. Tämän uuden taudinaiheuttajan korkea kuolleisuusaste, kasvava maantieteellinen levinneisyys ja epämääräisesti määritelty epidemiologia ovat luoneet kiireellisen tarpeen tehokkaille kansanterveydellisille vastatoimille, mukaan lukien turvalliset ja tehokkaat hoitostrategiat. Vaikka tapauksia on tähän mennessä todettu suhteellisen vähän, MERS-CoV:n hoitokandidaattien tutkimus ja kehittäminen etenee nopeasti. Tässä katsauksessa kartoitetaan näiden toimien tilannetta ja arvioidaan niiden käyttömahdollisuuksia sairastuneissa väestöryhmissä.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen hoitostrategiat

**Esimerkki 1.2346**

Taustaa: Molekyylilaboratoriotekniikoiden kehittyminen on muuttamassa virusperäisten tartuntatautien diagnoosinäkymiä. Multiplex-polymeraasiketjureaktiomäärityksillä (multiplex-PCR) voidaan havaita kymmeniä taudinaiheuttajia samanaikaisesti, mikä lyhentää huomattavasti läpimenoaikaa (TAT) ja parantaa havaitsemisherkkyyttä. Kaksiteräinen miekka on kuitenkin se, että PCR:n suuren herkkyyden vuoksi hengitystietutkimusnäytteiden tyyppi on kriittinen diagnoosin kannalta. Tässä työssä suoritimme vertailun multiplex-PCR:n tuottojen arvioimiseksi kahden näytteen, ysköksen ja parveilevien orofaryngeaalisten pyyhkäisynäytteiden (OPS), välillä. Menetelmät: Yksitoista yleistä hengitystiepatogeeniä testattiin sairaalahoidossa olevilla alle 13-vuotiailla lapsilla, jotka täyttivät alempien hengitysteiden infektion kriteerit, GeXP-pohjaisella multiplex-PCR:llä paritetuista OPS:stä ja ysköksestä. Tulokset: Tammikuusta kesäkuuhun 2018 testattiin 440 lasta, joilla oli paritettu OPS ja yskökset. Positiivinen osuus oli 84 % (369/440) OPS:n osalta ja 88 % (386/440) ysköksen osalta (p = 0,007). HRV:n, RSV:n, influenssa A -viruksen, HMPV:n, parainfluenssaviruksen, adenoviruksen, M. pneumoniaen, coronaviruksen, bocaviruksen ja C. pneumoniaen havaitsemisfrekvenssi ysköksissä oli korkeampi kuin OPS:ssa (kaikki p < .001). Molempien näytetyyppien kappa-arvot olivat samankaltaiset erittäin hyvät useimpien taudinaiheuttajien osalta lukuun ottamatta Mycoplasma pneumoniaa (κ = 0,61) ja Chlamydia pneumoniae (κ = 0,24). Lisäksi 79,3 prosentissa (349/440) tapauksista tulokset olivat yhteneväiset kahden näytetyypin välillä, ja he olivat huomattavasti nuorempia kuin potilaat, joiden tulokset olivat ristiriitaisia (p = 0,002). Päätelmät: Parveilevat nielunäytteet ja yskökset suoriutuivat samalla tavalla tavallisten hengitystiepatogeenien osoittamisesta sairaalahoidossa olevilta lapsilta multiplex-PCR:llä, lukuun ottamatta Mycoplasma pneumoniae- ja Chlamydia pneumoniae -näytteitä. Nuorten potilaiden tulokset ovat todennäköisesti yhteneviä näiden kahden näytteen välillä.

**Tulos**

Orofaryngeaalisten pyyhkäisynäytteiden ja yskösten saannon vertailu 11 yleisen taudinaiheuttajan osoittamisessa sairaalahoitoon otetuilla lapsilla, joilla on alempien hengitysteiden infektio.

**Esimerkki 1.2347**

Taustaa: Niiltä puuttuvat molekyylimarkkerit diagnoosia ja hoitoa varten. Syöpäsolut aktivoivat kemoresistenttejä reittejä ja johtavat TNBC-potilaiden hoidon epäonnistumiseen. Useita kinaaseja on tunnistettu kemoresistenteiksi geeneiksi. Kinaasien osuutta TNBC-solujen kemoresistenssiin ei kuitenkaan täysin tunneta. Käytimme kinoomista siRNA-kirjastoa seuloaksemme, voisiko johonkin kinaasiin kohdistaminen lisätä TNBC-solulinjojen kemosensitiivisyyttä. Kinaasien vaikutukset solujen elinkelpoisuuteen eri rintasyöpäsoluissa validoitiin ATP-tason ja pesäkkeiden muodostumisen avulla. Proteiiniekspressio ja fosforylaatio määritettiin immunoblottauksella. The Cancer Genome Atlas (TCGA) -tietokanta kerättiin Src-ekspression korrelaation analysoimiseksi TNBC-potilaiden ennusteen kanssa. Tulokset: Alkuperäisten osumien primaarinen seulonta ja validointi osoittivat, että Src-kinaasi oli potentiaalinen doksorubisiiniresistentti kinaasi TNBC-solulinjoissa MDA-MB-231 ja Hs578T. Sekä Src:n vastainen siRNA että Src-inhibiittori dasatinibi tehostivat doksorubisiinin sytotoksisia vaikutuksia TNBC-soluissa. Lisäksi Src:n alavirran vaikuttajien AKT:n ja transkription signaalinmuuntimen ja -aktivaattorin 3 (STAT3) fosforylaatio väheni vastaavasti Src-viilennetyissä tai -inhibiittoreissa TNBC-soluissa. Lisäksi TCGA-analyysi osoitti, että Src:n ilmentymistasot kasvainkudoksissa olivat korkeammat kuin kasvaimen viereisissä normaaleissa kudoksissa TNBC-potilailla. Korkea Src:n ja STAT3:n yhteisekspressiotaso korreloi myös merkittävästi potilaiden huonon ennusteen kanssa. Tuloksemme osoittivat, että Src-STAT3-akseli saattaa olla osallisena TNBC-solujen kemoresistenssissä.

**Tulos**

Kinoomi-laajuinen siRNA-seulonta tunnistaa Src:n vahvistaman kemoterapeuttisten lääkkeiden resistenssin kolmoisnegatiivisissa rintasyöpäsoluissa.

**Esimerkki 1.2348**

Taustaa. Influenssapandemian aiheuttaman huolen lisääntyessä pyrimme ymmärtämään paremmin vuoden 1918 influenssapandemiaa, joka oli edellisen vuosisadan tuhoisin epidemia. Menetelmä/päälöydökset. Käytämme tietoja useista Marylandin kunnista Yhdysvalloissa sekä kahdesta laivasta, joilla esiintyi hyvin dokumentoituja influenssaepidemioita vuonna 1918. Käyttämällä todennäköisyyteen perustuvaa menetelmää ja ei-parametrista menetelmää arvioimme sarjaväliä ja lisääntymislukua kunkin taudinpurkauksen aikana. Analyysi osoittaa, että peruslisääntymisluku on hieman pienempi Marylandin yhteisöissä (1,34-3,21) kuin laivojen suljetuissa populaatioissa (R 0 = 4,97, SE = 3,31). Lisäksi efektiivinen lisääntymisluku laski aluksilla epidemian alapuolelle nopeammin (noin 10 päivän kuluessa) kuin yhteisöissä (30-40 päivän kuluessa). Alusten keskimääräinen sarjaväli oli johdonmukainen (3,33, SE = 5,96 ja 3,81, SE = 3,69), kun taas yhteisöissä sarjavälit vaihtelivat huomattavasti (2,83, SE = 0,53-8,28, SE = 951,95). Johtopäätökset/merkitys. Nämä tulokset osoittavat, miten tärkeää on ottaa huomioon populaatiodynamiikka, kun annetaan lausuntoja influenssan epidemiologisista parametreista. Menetelmät, joita käytämme lisääntymislukujen ja sarjavälin arvioimiseksi, voidaan helposti toistaa muissa populaatioissa ja muissa taudeissa.

**Tulos**

Influenssaviruksen tarttuvuus vuoden 1918 pandemiassa

**Esimerkki 1.2349**

Perustelut: Hengitysteiden virusinfektiot voivat johtaa kroonisten keuhkosairauksien syntyyn. Viruksen jälkeisen kroonisen keuhkosairauden kehittymiseen osallistuvien varhaisten synnynnäisten immuunimekanismien ymmärtäminen voi paljastaa uusia hoitokohteita. Solunsisäinen viruksen anturiproteiini melanooman erilaistumiseen liittyvä proteiini 5 (MDA5) ylläpitää akuuttia immuunivastetta Sendai-virukselle, hiiren patogeenille, joka aiheuttaa kroonisen keuhkotulehduksen, mutta sen roolia viruksen jälkeisen kroonisen keuhkosairauden kehittymisessä ei tunneta. Tavoitteet: Selvittää MDA5:n rooli kroonisen keuhkosairauden kehittymisessä.

**Tulos**

Melanooman erilaistumiseen liittyvän proteiini 5:n puute johtaa pahentuneeseen krooniseen viruksen jälkeiseen keuhkotulehdukseen.

**Esimerkki 1.2350**

Virusten genotyyppien tunnistaminen mikrosiruhybridisaatioon perustuen on yhä tärkeämpää, koska ihmisiin vaikuttavat useat patogeeniset virukset aiheuttavat laajalle levinnyttä sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Yllättävää kyllä, elintarvikkeiden välityksellä tarttuvien virusten, jotka ovat yksi suurimmista patogeenisten virusten ryhmistä ja jotka aiheuttavat vuosittain yli 1,5 miljardia tartuntaa maailmanlaajuisesti, tunnistaminen mikrosirupohjaisesti on jäänyt jälkeen. Soluviljelytekniikoita ei ole saatavilla tai niiden rutiinikäyttö on aikaa vievää. Tämän vuoksi näiden taudinaiheuttajien nykyiset osoitusmenetelmät ovat suurelta osin riippuvaisia polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvista tekniikoista, jotka yleensä edellyttävät, että tutkija valitsee kiinnostuksen kohteena olevan viruksen ennalta. Tässä kuvataan ensimmäinen yritys käyttää mikrosirua näiden virusten tunnistusvälineenä. Olemme kehittäneet menetelmän, jolla syntetisoimme kohteet virusten tunnistamista varten ilman PCR:ää, mikä tekee prosessista aidosti sekvenssistä riippumattoman. Näytämme tässä, että laatoittavalla mikrosirulla voidaan samanaikaisesti havaita ja tunnistaa tavallisten elintarvikevirusten genotyyppi ja kanta yhdessä kokeessa.

**Tulos**

Yleisten elintarvikevirusten havaitseminen ja tunnistaminen laatoittavalla mikrosirulla.

**Esimerkki 1.2351**

- SIS-malliin on sisällytetty eroteltu alueellinen alue ja yksilöpohjainen linkitys. - Pieni määrä yksilöpohjaisia yhteyksiä eri alueellisten alueiden välillä voi aiheuttaa epidemian puhkeamisen maailmanlaajuisesti. - Eriytetyn alueellisen alueen kaventaminen ja liikkuvuuden vähentäminen edistävät tartuntatautien leviämisen estämistä. a b s t r a c t Sisällyttämällä eriytetty alueellinen alue ja yksilöpohjainen yhteys SIS-malliin (susceptible-infected-susceptible) ehdotamme yleistettyä epidemian leviämismallia, joka voi muuttua alueellisesta epidemian leviämismallista verkostoituneeseen epidemian leviämismalliin. Yksilöpohjaisen linkityksen merkitystä eri alueellisten alueiden välillä tutkitaan. Kun säädämme aikaskaalaparametrin τ arvosta 0:sta ykköseen, joka edustaa yksilöpohjaisen yhteyden aktivoitumisastetta, löydetään kolme aluetta. Alueella 0 < τ < 0,02 epidemia määräytyy paikallisen liikkeen perusteella ja on herkkä aikaskaalalle τ . Alueella 0,02 < τ < 0,5 epidemia ei ole herkkä aikaskaalalle τ . Alueella 0,5 < τ < 1 epidemian puhkeaminen määräytyy yksilöpohjaisen linkityksen rakenteen mukaan. Kun pidämme silmällä ensimmäistä aluetta, yksilöpohjaisen linkityksen aktivoinnin rooli tässä mallissa on samanlainen kuin oikopolkujen rooli kaksiulotteisessa pienen maailman verkossa. Vain pienen määrän yksilöpohjaisia yhteyksiä aktivoimalla voidaan saada aikaan epidemian puhkeaminen maailmanlaajuisesti. Tarkistetaan, mikä rooli on erillisten alueellisten alueiden kaventamisella ja liikkuvuuden vähentämisellä epidemian hallinnassa. Näiden kahden toimenpiteen havaitaan hillitsevän tartuntataudin leviämistä vain silloin, kun maailmanlaajuinen vuorovaikutus estetään. Tartunnan saaneiden yksilöiden lukumäärän muutoksen ja aikaskaalan τ välillä havaitaan logaritminen yhteys. Laskemalla epidemian kynnysarvo \* L.-X. Zhong et al. / Physica A 436 (2015) 482-491 483 ja keskimääräistä ensikohtaamisaikaa, analysoimme heuristisesti epidemian leviämisen mikroskooppisia ominaisuuksia tässä mallissa.

**Tulos**

Physica A Paikallisen liikkeen ja globaalin vuorovaikutuksen kytkeytyneet vaikutukset tartuntatautiin

**Esimerkki 1.2352**

On yhä enemmän näyttöä siitä, että virusinfektio, virusproteiinin ilmentyminen tai virus-DNA:n läsnäolo aiheuttaa isäntäsolusyklin pysähtymisen G2/M:n aikana. Mekanismit, joita virukset käyttävät pysähtymisen aikaansaamiseksi, vaihtelevat suuresti; joihinkin liittyy sellaisten solupolkujen aktivoituminen, jotka aiheuttavat pysähtymisen vastauksena DNA-vaurioon, kun taas toiset käyttävät täysin uusia keinoja. Virusten välittämän pysähtymisen analysointi ei ole osoittautunut helpoksi, eikä useimmissa tapauksissa pysähtymisen seurauksia viruksen elinkaarelle ole määritelty hyvin. Useita pysäytyksen vaikutuksia tutkitaan kuitenkin parhaillaan, ja on mielenkiintoista nähdä, missä määrin G2/M-siirtymän häiriöt vaikuttavat virusinfektioihin. Kruunu

**Tulos**

G2/M-solusyklin pysähtyminen virusten elinkaaressa

**Esimerkki 1.2353**

Italiassa on tällä hetkellä Euroopan tähän mennessä suurin COVID-19-taudinpurkaus, jossa on yli 100 000 vahvistettua tapausta. Ensimmäisten tartuntojen havaitsemisen jälkeen 21. helmikuuta 2020 kansalliset viranomaiset ovat ottaneet käyttöön yhä enemmän rajoituksia, joilla pyritään hillitsemään taudinpurkausta ja lykkäämään epidemian huippua. Maaliskuun 12. päivästä lähtien koko maa on ollut lukitussa tilassa. Tässä esitämme ensimmäisen kvantitatiivisen arvion tällaisten toimenpiteiden vaikutuksesta italialaisten liikkuvuuteen ja alueelliseen läheisyyteen analysoimalla laajamittaista tietokokonaisuutta, joka koskee tunnistamattomia, maantieteellisesti paikannettuja älypuhelinten käyttäjiä. Arvioimme, että lukituksen jälkeen Italian maakuntien väliset matkat vähenevät 50 prosenttia verrattuna lukitusta edeltäviin keskiarvoihin. Samalla viikolla käyttäjien keskimääräinen liikkumissäde on pienentynyt noin 50 prosenttia ja käyttäjien läheisyysverkoston keskimääräinen aste on laskenut 47 prosenttia kansallisella tasolla.

**Tulos**

COVID-19-epidemiaan reagoiminen: ensimmäinen arvio liikkuvuuden muutoksista Italiassa kansallisen lukituksen jälkeen.

**Esimerkki 1.2354**

Sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on yksi maailman tärkeimmistä sikataudeista. Se aiheuttaa valtavan taloudellisen taakan emakoiden lisääntymishäiriöiden ja kaikenikäisten sikojen monimutkaisen hengitystieoireyhtymän vuoksi, ja kuolleisuus vaihtelee 2-100 prosenttiin kaikkein äärimmäisimmissä tapauksissa, joissa esiintyy uusia erittäin patogeenisiä kantoja. PRRSV:llä on monimutkaisia vuorovaikutussuhteita immuunijärjestelmän kanssa, ja sen mutaatioaste on korkea, minkä vuoksi torjuntastrategioiden kehittäminen ja täytäntöönpano on suuri haaste. Tässä katsauksessa käsitellään viruksen biologiaa ja keskitytään muiden kuin rakenneproteiinien hiljattain löydettyihin tehtäviin ja uusiin leviämismekanismeihin. Toiseksi tarkastellaan eri solutyyppien ja virusproteiinien roolia luonnollisessa ja rokotteen aiheuttamassa immuunivasteessa sekä erilaisten immuunipuolustusmekanismien roolia keskittyen niihin tietämyksen aukkoihin, jotka ovat kriittisiä tehokkaampien rokotteiden tuottamiseksi. Lopuksi käsitellään uusia strategioita antigeenien löytämiseksi ja rokotteiden kehittämiseksi, erityisesti eksosomien (solunulkoiset endosyyttiset vesikkelit) käyttöä. Lipidien, proteiinien ja nukleiinihappojen nanokantajina eksosomeilla on potentiaalisia vaikutuksia solujen aktivoitumiseen, immuunivasteiden muokkaamiseen ja antigeenien esittämiseen. Näin ollen ne edustavat uutta rokotusmenetelmää tätä tuhoisaa tautia vastaan.

**Tulos**

Sian hengitystie- ja lisääntymisoireyhtymävirusta (PRRSV) koskevan tietämyksen keskeiset puutteet.

**Esimerkki 1.2355**

Interferoni-indusoituvan p200-perheen proteiinin IFI204 on raportoitu osallistuvan DNA:n havaitsemiseen, minkä jälkeen se indusoi tyypin I interferonien ja proinflammatoristen välittäjäaineiden tuotantoa. Sen tehtävä viruksenvastaisen synnynnäisen immuunijärjestelmän signaalireitin säätelyssä on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä raportoimme IFI204: n uudenlaisesta roolista, joka estää erityisesti IRF7-välitteisen tyypin I interferonivasteen virustartunnan aikana. IFI204 ja muut p200-perheen proteiinit ilmentyvät voimakkaasti hiiren hepatiittikoronaviruksen infektoimissa luuytimestä peräisin olevissa dendriittisissä soluissa. Runsaasti esiintyvä IFI204 voisi olla merkittävästi vuorovaikutuksessa IRF7:n kanssa ytimessä HIN-domeeninsa avulla ja estää IRF7:n sitoutumisen vastaavaan promoottoriinsa. Lisäksi muut p200-perheen proteiinit, joilla on HIN-domeeni, voisivat myös estää IRF7-välitteistä tyypin I interferonia. Nämä tulokset paljastavat, että sen lisäksi, että interferoni-indusoituvat p200-perheen proteiinit, kuten IFI204, voivat positiivisesti säätää tyypin I interferonivasteessa DNA-virusinfektion alkuvaiheessa, ne voivat myös negatiivisesti säätää IRF7-välitteistä tyypin I interferonivastetta RNA-virusinfektion jälkeen, jotta vältetään hyperinflammaatiovasteiden aiheuttamat tarpeettomat isännän vahingot. Tyypin I interferonin signalointireitin säätely on dynaaminen peräkkäinen prosessi, ja sitä on säädeltävä tiukasti, jotta voidaan säilyttää tasapaino viruksen vastaisten immuunivasteiden ja hyperinflammaatiovasteiden välillä. Synnynnäisen immuunijärjestelmän signaalireitin tarkat säätelymekanismit ovat edelleen tutkimisen arvoisia. Tässä tutkimuksessa havaitsimme uudenlaisen roolin interferoni-indusoituvalla p200-perheen proteiinilla IFI204, joka estää erityisesti IRF7-välitteisen tyypin I interferonin tuotannon negatiivisella kontrollilla IRF7:n transkriptioaktiivisuudesta ytimessä RNA-virusinfektion myöhäisvaiheessa. Aiemmat tutkimukset osoittivat, että IFI204 osallistuu DNA:n havaitsemiseen DNA-virusinfektion aikana ja käynnistää näin viruksen vastaisen immuunivasteen. Osoitamme, että IFI204 voi estää RNA-virusinfektion indusoimien tyypin I IFN-vasteiden IRF7-välitteisen aktivoinnin, mikä on ristiriidassa sen roolin kanssa IRF3:n aktivoinnissa cGAS-PLOS-patogeeneissa | https://doi.org/10.

**Tulos**

P200-perheen proteiini IFI204 säätelee negatiivisesti tyypin I interferonivasteet kohdistamalla IRF7:n ytimeen.

**Esimerkki 1.2356**

Taustaa: HPV16 on korkean riskin DNA-kasvainvirus, joka on yksi kohdunkaulan syövän tärkeimmistä aiheuttajista. Solumuutos liittyy E6- ja E7-onkogeenien häiriintyneeseen ilmentymiseen. E7:n on osoitettu sitovan useita soluproteiineja, mukaan lukien solusyklin kontrolliproteiini pRb. Tässä tutkimuksessa HPV16 E7:n RNA-aptameereja (pieniä, yksijuosteisia oligonukleotideja, jotka on valittu korkean affiniteetin sitoutumista varten) käytettiin molekulaarisina työkaluina näiden proteiini-proteiini-interaktioiden lisätutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa keskitytään yhteen aptameeriin (nimeltään A2). Tämän molekyylin transfektio HPV16-transformoituneisiin soluihin johti solujen proliferaation estymiseen (mikä osoitettiin käyttämällä reaaliaikaista soluelektronista sensoria ja MTT-määrityksiä), mikä johtui apoptoosin induktiosta (mikä osoitettiin Annexin V/propidiumjodidivärjäyksellä). GST-pull down- ja bead binding -määrityksillä osoitettiin, että A2:n sitoutuminen edellytti E7:n N-terminaalisia jäännöksiä, joiden tiedetään osallistuvan vuorovaikutukseen solusykliä kontrolloivan proteiinin, pRb:n, kanssa. Samanlaista lähestymistapaa käyttäen A2:n osoitettiin häiritsevän E7:n ja pRb:n välistä vuorovaikutusta in vitro. Lisäksi HPV16-transformoitujen solujen transfektio A2:lla näytti johtavan E7:n häviämiseen ja pRb:n määrän nousuun, kuten immunoblottauksella havaittiin. Päätelmät/merkitys: Tämä artikkeli sisältää ensimmäisen luonnehdinnan E7 RNA-aptameerin vaikutuksista kohdunkaulan karsinoomasta peräisin olevassa solulinjassa. Solujen transfektio A2:lla korreloi E7:n häviämisen ja apoptoosin induktion kanssa. Useille solu- ja virusproteiineille spesifisiä aptameereja on dokumentoitu aiemmin; yksi aptameeri (Macugen) on hyväksytty kliiniseen käyttöön ja useita muita on kliinisissä tutkimuksissa. A2:lla voi olla tulevaisuudessa muitakin sovelluksia sen lisäksi, että se toimii molekulaarisena välineenä.

**Tulos**

RNA-aptameeri tarjoaa uudenlaisen lähestymistavan apoptoosin indusoimiseksi kohdistamalla HPV16 E7 -onkoproteiiniin.

**Esimerkki 1.2357**

Taustaa: Sen uskotaan olevan tärkeä enteropatogeenisyyden kannalta, mutta toistaiseksi se on näyttänyt olevan tarpeeton viljeltyjen solujen tartunnan kannalta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää sialiinihappoon sitoutumisen vaikutus viljeltyjen solujen infektioon epäsuotuisissa olosuhteissa ja vertailla TGEV-kantoja ja -mutantteja sekä lintujen koronavirusta IBV:tä niiden riippuvuuden osalta sialiinihappoon sitoutumisaktiivisuudesta. Menetelmät: Eri virusten infektiivisyyttä analysoitiin plakkitutkimuksella 5, 20 ja 60 minuutin adsorptioaikojen jälkeen. Ennen infektiota viljellyt solut joko käsiteltiin neuraminidaasilla sialiinihappojen poistamiseksi solujen pinnalta tai niitä käsiteltiin pilkkomalla. Toisessa lähestymistavassa virus esikäsiteltiin sian suoliston musiinilla, minkä jälkeen tehtiin plakkitesti 5 minuutin adsorptioajan jälkeen. Tulosten merkitsevyyden tarkistamiseksi käytettiin opiskelijan t-testiä. Tulokset: Solujen desialylaatiolla oli vain vähäinen vaikutus TGEV-kanta Purdue 46:n aiheuttamaan infektioon, kun infektion alkamiseen käytettiin 60 minuutin adsorptioaikaa. Kun adsorptioaika kuitenkin lyhennettiin 5 minuuttiin, desialyloidun solun infektiivisyys väheni yli 60 prosenttia. TGEV PUR46 -mutantilla (HAD3), jolla on puutteita sialiinihapon sitoutumisessa, todettiin 77 % alhaisempi titteri kuin emoviruksella 5 minuutin adsorptioajan jälkeen. Kun adsorptioaika oli 60 minuuttia, HAD3:n titteri oli 58 % pienempi kuin TGEV PUR46:n titteri. Toinen TGEV-kanta, TGEV Miller, ja IBV Beaudette osoittivat infektiivisyyden vähenevän viljeltyjen solujen neuraminidaasikäsittelyn jälkeen virionien adsorptioajasta riippumatta. Päätelmät: Tuloksemme viittaavat siihen, että sialiinihappoa sitova aktiivisuus helpottaa TGEV:n tartuntaa epäsuotuisissa ympäristöolosuhteissa. Riippuvuus sialiinihappoa sitovasta aktiivisuudesta tehokkaan infektion aikaansaamiseksi vaihtelee analysoiduissa TGEV-kannoissa.

**Tulos**

S-proteiinin sialiinihappoa sitova aktiivisuus helpottaa sian tarttuvan gastroenteriitin coronaviruksen aiheuttamaa tartuntaa.

**Esimerkki 1.2358**

Tavoitteet - Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää ja demonstroida lähestymistapa, jolla voidaan kuvata ihmisen patogeenisten virusten monimuotoisuutta ympäristöstä eristetyssä virusmetagenomissa. Menetelmät ja tulokset In silico -bioinformatiikkakokeiden avulla valittiin optimaalinen annotaatiostrategia ihmisvirusten löytämiseksi viromitietoaineistoista, ja sitä sovellettiin B-luokan biosolidien viromin annotointiin. In silico -tutkimuksen tulokset osoittivat, että virusten tunnistamisessa päästiin alle 1 prosentin virheisiin, kun otettiin huomioon nukleotidipohjaiset hakuohjelmat (BLASTn tai tBLASTx), pelkät virusgenomitietokannat ja yli 200 nt:n sekvenssilukemat. 51 925 annotoidusta sekvenssistä 94 DNA- ja 19 RNA-sekvenssiä tunnistettiin ihmisviruksiksi. Virusten monimuotoisuuteen kuului ympäristön välityksellä tarttuvia tekijöitä, kuten parechovirus, coronavirus, adenovirus ja aichi-virus, sekä kroonisiin ihmisinfektioihin liittyviä viruksia, kuten ihmisen herpes- ja hepatiitti C -viruksia. Johtopäätökset - Tämä tutkimus tarjosi bioinformatiikan lähestymistavan patogeenien tunnistamiseen viromitietoaineistosta ja osoitti ihmisen virusten monimuotoisuuden merkityksellisessä ympäristönäytteessä. Tutkimuksen merkitys ja vaikutus - Kun seuraavan sukupolven sekvensoinnin kustannukset laskevat, virusten metagenomien kuvaama patogeenien monimuotoisuus tarjoaa puolueettoman oppaan myöhempiä soluviljely- ja kvantitatiivisia patogeenianalyysejä varten ja varmistaa, että erittäin rikastuneita ja merkityksellisiä patogeenejä ei jätetä huomiotta altistumis- ja riskinarvioinneissa.

**Tulos**

Virusmetagenomianalyysi ihmisen patogeenien seurannan ohjaamiseksi ympäristönäytteistä.

**Esimerkki 1.2359**

Raportoidaan uusien isatiinipohjaisten hydratsonoindoliini-2-oneiden 4a-o ja 7a-e synteesi ja molekyylitason karakterisointi. Syntetisoitujen yhdisteiden 4a-o ja 7a-e in vitro-proliferatiivista potentiaalia tutkittiin HT-29 (paksusuoli), ZR-75 (rinta) ja A549 (keuhko) ihmissyöpäsolulinjoja vastaan. Yhdisteet 7b, 7d ja 7e olivat aktiivisimpia yhdisteitä testattuja ihmisen syöpäsolulinjoja vastaan, ja niiden keskimääräiset IC 50 -arvot olivat 4,77, 3,39 ja 2,37 μM verrattuna isatiinipohjaiseen vertailulääkkeeseen, sunitinibiin, jonka keskimääräinen IC 50 -arvo oli 8,11 μM. Yhdiste 7e valittiin farmakologiseen lisäarviointiin, jotta saataisiin tietoa sen mahdollisesta vaikutusmekanismista. Se lisäsi kaspaasi 3/7 -aktiivisuutta 2,4- ja 1,85-kertaiseksi 4 ja 8 tunnin hoidon välillä 10 μM:n annoksella ja aiheutti solusyklin G1-vaiheessa olevien solujen prosenttiosuuden vähenemisen ja vastaavasti S-vaiheen lisääntymisen. Lisäksi yhdiste 7e lisäsi fosforyloidun tyrosiinin (p-Tyr) tasoja lähes kaksinkertaiseksi, kun näennäinen IC 50 -arvo oli 3,8 μM. 7e:llä ladatut PLGA-mikrokuulat valmistettiin käyttäen muunnettua emulsio-liuotin-diffuusiomenetelmää. 7e:llä ladattujen PLGA-mikropallojen keskimääräinen kapselointitehokkuus oli 85 % ± 1,3 %. 7e-kuormitettujen mikropallojen in vitro -vapautumisprofiilille oli ominaista yhdisteen 7e hidas ja jatkuva vapautuminen 21 päivän ajan, ja vapautumiskäyrä vastasi nollakäyrän kinetiikkaa. 7e:n sisällyttäminen PLGA-mikropalloihin paransi sen in vitro-proliferatiivista aktiivisuutta ihmisen syöpäsolulinjaa A549 kohtaan 120 tunnin inkubaatioajan jälkeen IC 50 -arvon ollessa alle 0,8 μM.

**Tulos**

Uudet hydratsonoindoliini-2-onit: synteesi, mahdollisen antiproliferatiivisen vaikutusmekanismin tutkiminen ja kapselointi PLGA-mikropalloihin

**Esimerkki 1.2360**

On tarpeen kehittää luotettavia menetelmiä geneettisesti muunnettujen ja muiden uusien elintarvikkeiden turvallisuuden arvioimiseksi. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa ruoka-aineallergian proteiinibiomarkkereita hiirissä, jotka altistuvat kananmunan valkuaisessa esiintyvälle tärkeimmälle ruoka-aineallergeenille, ovomucoidille (OVM). BALB/c-hiiret herkistettiin toistuvasti OVM:llä ja koleratoksiinilla (CT) ja kontrollihiiret altistettiin aminohappojen seokselle CT:n kanssa. Lopussa kaikki hiiret altistettiin vatsansisäisesti OVM:lle ja alunalle. Tyypin 1 yliherkkyys vahvistettiin OVM:lle herkistyneillä hiirillä havaitsemalla anafylaksian kliiniset oireet ja plasman histamiinin, OVM-spesifisen IgE:n ja OVM-spesifisen IgG:n kohonneet pitoisuudet ELISA:lla. Proteiinien erilaista ilmentymistä arvioitiin albumiinipoistogeenisessä plasmassa sekä suoliliepeen imusolmukkeessa, maksassa, pernassa ja suolen suolesta kaksiulotteisella erotusgeelielektroforeesilla (2D-DIGE). Eri tavoin ilmentyneet proteiinit tunnistettiin nestekromatografialla ja tandem-massaspektrometrillä. OVM-herkistetyissä hiirissä plasman proteiineja, joita yliekspressoitiin, olivat haptoglobiini (41-kertainen), seerumin amyloidi A (19-kertainen) ja peroksiredoksiini-2 (1,9-kertainen). Näiden plasman proteiinien validointia on jatkettava muissa ruoka-allergian eläinmalleissa eri ruoka-allergeeneilla, jotta voidaan arvioida niiden potentiaalia biomarkkereina, joita voidaan käyttää uusien elintarvikkeiden allergeenisuuden arvioinnissa.

**Tulos**

Hiirten ovomucoidiyliherkkyyden proteomianalyysi kaksiulotteisella geelielektroforeesilla (2D-DIGE).

**Esimerkki 1.2361**

SARS-CoV-2:n nopea leviäminen Wuhanissa johti tehostettuun valvontaan Shenzhenissä ja muualla Kiinassa. Tuloksena saadut tiedot tarjoavat harvinaisen tilaisuuden mitata taudin kulun, leviämisen ja torjunnan vaikutuksen keskeisiä mittareita. Shenzhenin CDC tunnisti 391 SARS-CoV-2 -tapausta 14. tammikuuta ja 12. helmikuuta 2020 välisenä aikana ja 1286 läheistä kontaktia. Vertailemme oireenmukaisen seurannan ja kontaktien jäljittämisen avulla tunnistettuja tapauksia ja arvioimme aikaa oireiden alkamisesta niiden vahvistamiseen, eristämiseen ja sairaalahoitoon. Arvioimme taudin leviämisen mittareita ja analysoimme leviämisriskiin vaikuttavia tekijöitä. Tapaukset olivat vanhempia kuin väestö (keski-ikä 45 vuotta), ja miesten (187) ja naisten (204) osuus oli tasapainossa. Yhdeksänkymmentäyksi prosenttia sairastuneista oli lievän tai kohtalaisen vaikea-asteisia ensiarvioinnin yhteydessä. Kolme on kuollut, 225 on toipunut (toipumisajan mediaani 21 päivää). Tapaukset eristettiin keskimäärin 4,6 päivää oireiden ilmaantumisen jälkeen; kontaktin jäljittäminen lyhensi tätä aikaa 1,9 päivällä. Kotikontakteilla ja tapauksen kanssa matkustavilla oli suurempi tartuntariski (OR 6 ja 7) kuin muilla läheisillä kontakteilla. Kotitalouksien sekundaaritartuntojen osuus oli 15 prosenttia, ja lapset saivat tartunnan yhtä todennäköisesti kuin aikuiset. Havaittu lisääntymisluku oli 0,4, ja keskimääräinen sarjaväli oli 6,3 päivää. Tietomme tapauksista sekä niiden tartunnan saaneista ja tartunnattomista lähikontakteista antavat keskeistä tietoa SARS-CoV-2:n epidemiologiasta. Tämä työ osoittaa, että tehostettu valvonta ja eristäminen, erityisesti kontaktien jäljittäminen, lyhentävät tapausten tartunta-aikaa yhteisössä ja vähentävät siten R:ää. Sen kokonaisvaikutus on kuitenkin epävarma ja riippuu suuresti oireettomien tapausten määrästä. Lisäksi osoitamme, että lapsilla on samanlainen tartuntariski kuin väestöllä yleensä, vaikka heillä on harvemmin vakavia oireita; näin ollen heidät olisi otettava huomioon tartunnan leviämistä ja valvontaa koskevissa analyyseissä.

**Tulos**

COVID-19:n epidemiologia ja leviäminen Shenzhenissä Kiinassa: Analyysi 391 tapauksesta ja 1286 heidän lähipiiristään.

**Esimerkki 1.2362**

Koronavirusten evoluutiota helpottavat voimakas valinta, suuri populaatiokoko ja suuri geneettinen monimuotoisuus taudille alttiissa isännissä. Tämä alttius johtuu ensisijaisesti viruspolymeraasin korkeasta virhetasosta ja rajoitetusta oikolukukyvystä sekä rekombinaatiosta. Nämä ominaisuudet tekevät koronaviruksista mielenkiintoisen mallijärjestelmän, jonka avulla voidaan tutkia virusten evoluutioon liittyviä mekanismeja ja tapoja, joilla virukset sopeutuvat vaihtamaan isäntää tai saamaan uusia toimintoja. Tässä kuvataan protokolla, jolla arvioidaan naudan koronavirusten spike-geenin valintapaineita ja evoluution dynamiikkaa.

**Tulos**

4 luku Evoluution dynamiikan ja valintapaineen arviointi koronaviruksissa

**Esimerkki 1.2363**

Beeta-2-mikroglobuliinilla (B2M) on keskeinen rooli nisäkkäiden biologiassa, mukaan lukien sen yhteys suuren histokompatibiliteettikompleksin (MHC) luokan I geenituotteisiin. Jälkimmäisten molekyylien on osoitettu vaikuttavan lisääntymiseen sekä hiirillä että ihmisillä, vaikka tarkkaa mekanismia ei vielä tunneta. Tässä raportoidaan tulokset pitkittäistutkimuksesta, jossa tutkittiin geneettisesti muunnetun B2m-puutteisen hiirikannan, jossa MHC-luokan I ilmentyminen on vähäistä, lisääntymiskykyä. Tietomme osoittavat, että tämän hiirikannan lisääntymiskyky on heikentynyt. Hiiret kuitenkin superovuloivat hyvin ja niiden estroosikierto on normaali. Siirtogeenisten hiirten ja villityyppisen vanhempaiskannan välisistä risteytyksistä tehdyt jalostustutkimukset osoittavat, että B2m-puutteisten hiirten parittelutiheys on huomattavasti alhaisempi kuin B2m þ/þ-kontrollihiirten. Lisäksi B2m-puutteisten hiirten pentuekoko ja vieroitusmenestys olivat alhaisemmat kuin kontrollihiirillä. B2m-puutteisten jälkeläisten perinataalinen kuolleisuus johtui myös siitä, että B2m-puutteinen naaras kannibalisoi nuoria pentuja. Heikentynyt lisääntymisfenotyyppi (IBP) voidaan kumota palauttamalla B2m-geeni F1-heterotsygoottisiin B2m þ/À-eläimiin; näin ollen B2M:n läsnäolo antaa normaalin lisääntymismallin. Häiriintynyt lisääntymisfenotyyppi (IBP) B2m:n tyrmäyksen seurauksena osoittaa suoraan, että B2M on osallisena hiirten lisääntymiskierrossa, ja herättää mahdollisuuden, että B2M:llä on vaikutusta muiden nisäkkäiden lisääntymiseen. beeta-2-mikroglobuliini, naaraan lisääntymiskanava, sikiö, MHC (H-2), hajujen erottelu, hajutyypit.

**Tulos**

Heikentynyt jalostusfenotyyppi hiirillä, joilla on beeta-2-mikroglobuliinin geneettinen poistuma ja vähentynyt MHC-luokan I ilmentyminen: Rooli lisääntymiskyvyssä 1

**Esimerkki 1.2364**

Luonnonvaraisten eläinten isännistä ihmisiin tarttuvia tartuntatauteja, kuten Ebola- ja MERS-virusta, voi olla vaikea ymmärtää, koska taudinaiheuttajat syntyvät monimutkaisissa ja monitahoisissa ekologisissa vuorovaikutussuhteissa. Käytämme luonnonvaraisten eläinten ja taudinaiheuttajien välistä järjestelmää - preeriakoiria (Cynomys ludovicianus) ja ruttobakteeria (Yersinia pestis) - kuvaamaan tautiekologian näkökohtia, joita sovelletaan moniin uusiin tartuntatautitapauksiin. Osoitamme, että isäntien ja vektoreiden seuranta ja valvonta tautipesäkkeiden puhkeamisen valmisteluvaiheessa on ratkaisevan tärkeää taudinaiheuttajan ja taudinsiirron dynamiikan ymmärtämiseksi ja että yhteisöekologinen kehys on tärkeä reservoari-isäntien tunnistamiseksi. Monitieteellisten lähestymistapojen ja kehysten sisällyttäminen voi parantaa luonnonvaraisten eläinten ja taudinaiheuttajien seurantaa ja ymmärrystä näennäisesti satunnaisista ja harvinaisista taudinaiheuttajien puhkeamisista.

**Tulos**

Zoonoosien taudinaiheuttajien taudinpurkauksia ja ilmaantumista ohjaavat ekologiset piirteet

**Esimerkki 1.2365**

COVID-19-virusta aiheuttavalla SARS-CoV-2:lla on suuri RNA-genomi, joka koodaa lukuisia proteiineja, jotka voivat olla viruslääkkeiden kohteita. Jotkin näistä proteiineista, kuten RNA-riippuvaiset RNA-polymeerit, helikaasi ja pääproteaasi, ovat hyvin konservoituneita SARS-CoV-2:n ja alkuperäisen SARS-viruksen välillä, mutta monet muut eivät. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan yhtä SARS-CoV-2:n koodaamista uusimmista proteiineista, ei-rakenteellisen proteiini 3:n (nsp3) makrodomeenia. Vaikka 26 prosenttia tämän SARS-CoV-2:n makroalueen aminohapoista eroaa muissa koronaviruksissa esiintyvistä aminohapoista, proteiini säilyttää kyvyn sitoa ADPriboosia, mikä on beetakoronavirusten tärkeä ominaisuus ja potentiaalinen terapeuttinen kohde. author/funder. Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ilman lupaa kielletty.

**Tulos**

SARS-CoV-2:n muuttuva makro-X-domeeni säilyttää kyvyn sitoa ADP-riboosia.

**Esimerkki 1.2366**

Taustaa: Felid herpesvirus 1 (FHV-1) aiheuttaa maailmanlaajuisesti kissoille ylähengitysteiden sairauksia, kuten nenä- ja silmävuotoa, sidekalvotulehdusta ja suun haavaumia. Taudin luonne ja vakavuus voivat vaihdella kliinisten tapausten välillä. Virulenssin geneettiset tekijät vaikuttavat todennäköisesti osaltaan FHV-1-isolaattien in vivo -fenotyypin eroihin, mutta tähän mennessä FHV-1:n geneettistä monimuotoisuutta on tutkittu vain vähän. Tässä tutkimuksessa käytettiin seuraavan sukupolven sekvensointia, jotta voitiin verrata nykyisten australialaisten kliinisten FHV-1-isolaattien, rokoteisolaattien ja historiallisten kliinisten isolaattien genomeja, mukaan lukien isolaatit, jotka olivat peräisin ennen heikennettyjen elävien rokotteiden käyttöönottoa Australiassa. Genomisekvenssien analyysin tavoitteena oli arvioida geneettisen monimuotoisuuden taso, tunnistaa mahdolliset geneettiset markkerit, jotka voivat vaikuttaa isolaattien in vivo -fenotyyppiin, ja tutkia sekvenssejä rekombinaation merkkien löytämiseksi. Tulokset: Määritettiin 26 FHV-1-isolaatin täydelliset genomisekvenssit, mukaan lukien kaksi rokoteisolaattia ja 24 kliinistä isolaattia, jotka oli kerätty noin 40 vuoden aikana. Genomisekvenssien analyysi osoitti, että isolaattien välinen monimuotoisuus oli huomattavan vähäistä (0,0-0,01 %). Virulenssin mahdollisia geneettisiä määrittäjiä ei tunnistettu, mutta rokoteisolaateissa havaittiin UL28- ja UL44-geeneissä ainutlaatuisia yhden nukleotidin polymorfismeja (SNP), joita ei ollut kliinisissä isolaateissa. FHV-1:n rekombinaatiosta ei havaittu todisteita käyttämällä useita rekombinaation havaitsemismenetelmiä, vaikka monet isolaateista olivat peräisin kissoista, jotka oli pidetty turvakotiympäristössä, jossa oli todennäköisesti suuri tartuntapaine. Eläinsuojassa pidetyistä eläimistä saaduissa isolaateissa havaittiin todisteita siitä, että hallitsevat FHV-1-isolaatit olivat ajan mittaan syrjäytyneet toisilla (geneettisesti erilaisilla) FHV-1-isolaateilla. Tulokset osoittavat, että FHV-1:n genomit ovat hyvin konservoituneita. FHV-1:n genomissa havaitun rekombinaation puuttuminen viittaa siihen, että riski siitä, että heikennetyt rokotteet rekombinoisivat virulentteja kenttäviruksia, on pienempi kuin joidenkin muiden herpesvirusten kohdalla on esitetty. Ainoastaan rokoteisolaateissa havaitut SNP:t tarjoavat mahdollisuuden kehittää PCR:ään perustuvia menetelmiä rokote- ja kliinisten FHV-1-isolaattien erottamiseksi toisistaan, mikä helpottaa tulevia epidemiologisia tutkimuksia.

**Tulos**

Vähäinen geneettinen monimuotoisuus kissojen herpesvirus 1:n historiallisten ja nykyisten kliinisten isolaattien välillä.

**Esimerkki 1.2367**

Käyttämällä kuutta monoklonaalista vasta-ainetta Semlikin metsäviruksen (SFV) glykoproteiini E2:n epitooppeja a-f vastaan havaitsimme antigeenieroja E2:n välillä infektoituneissa soluissa ja viruspartikkeleissa, jos glykosylaatiota heikennettiin 2-deoksi-D-glukoosilla tai estettiin N-metyyli-l-deoksinojirimysiinillä. Lisäksi päättelimme, että E2:n konformaatiomuutos tapahtuu viruksen nystyessä. Viruksen glykoproteiineihin kiinnittyneiden hiilihydraattisivuketjujen koostumus ja rakenne ovat tärkeitä viruksen kypsymisen kannalta. Ne voivat vaikuttaa viruksen adsorptioon ja penetraatioon, viruksen glykoproteiinien kulkeutumiseen [12] , esiasteiden proteolyyttiseen pilkkomiseen [1, 7] , piikkiglykoproteiinien assosiaatioon [13] tai niiden antigeenisyyteen [5, 11] . Semlikin metsäviruksella (SFV), togaviruksella, joka sisältää nukleokapsidiproteiini C:n ja kolme kuoriglykoproteiinia El, E2 ja E3, havaitsimme aiemmin, että viruksen kypsymistä voidaan estää heikentämällä glykosylaatiota esimerkiksi käsittelemällä infektoituneita soluja tunikamysiinillä tai 2-deoksi-D-glukoosilla (2-DG) [5] . Polyklonaalisia antiseerumeita käyttäen olemme lisäksi osoittaneet, että sellaisten glykoproteiinien, joissa ei ole hiilihydraattisia sivuketjuja (tunikamysiinikäsittelyn jälkeen) tai joissa on typistettyjä ketjuja (2-DG-käsittelyn jälkeen), antigeenisyys erosi viruspartikkelien antigeenisyydestä [2, 4, 9-]. Käyttämällä kuutta monoklonaalista vasta-ainetta (mabs), jotka ovat spesifisiä virion E2 kuudelle epitoopille a-f, havaitsimme hiljattain muutoksia virion E2 antigeenisyydessä, jos SFV:tä kasvatettiin soluissa N-metyyli-l-deoksinojirimysiinin (MdN) läsnäollessa: vapautuneet, infektiiviset viruspartikkelit sisälsivät mannoosirikkaita hiilihydraattisivuketjuja koostumukseltaan GI%ManT8,9.(GlcNAc)2; epitooppi d reagoi erittäin hyvin, epitoopit c ja e vähemmän ja epitoopit a, b ja f vain hyvin vähän [6, 10-].

**Tulos**

Erot E2:n antigeenisyydessä Semliki Forest -viruksen hiukkasissa ja infektoituneissa soluissa Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.2368**

Taustaa Kansainvälisissä terveyssäännöissä korostetaan, että kansanterveydelliset toimenpiteet tapahtumien ehkäisemiseksi, havaitsemiseksi ja niihin reagoimiseksi ovat olennaisen tärkeitä kansanterveysriskien, myös tartuntatautiepidemioiden, hallitsemiseksi. Vuonna 2019 puhjenneen uuden koronavirustautitapauksen (COVID-19) vuoksi pyrimme tarkastelemaan nykyisiä terveysturvavalmiuksia kansanterveysriskien ja -tapahtumien varalta. Käytimme 18 indikaattoria IHR:n State Party Annual Reporting (SPAR) -työkalusta ja siihen liittyviä tietoja kansallisista SPAR-raporteista kehittääksemme viisi indeksiä: (1) ennaltaehkäisy, (2) havaitseminen, (3) reagointi, (4) mahdollistava toiminta ja (5) operatiivinen valmius. Käytimme SPAR 2018 -tietoja kaikkien indikaattoreiden osalta ja luokittelimme maat viiteen tasoon indekseissä, joissa taso 1 osoittaa kansallisten valmiuksien alhaisinta tasoa ja taso 5 korkeinta tasoa. Analysoimme tietoja myös aluetasolla (käyttäen WHO:n kuutta maantieteellistä aluetta). Tulokset 182 maasta 52:lla (28 %) ennaltaehkäisykyky oli tasolla 1 tai 2 ja 60:llä (33 %) reagointivalmiudet olivat tasolla 1 tai 2. 81:llä (45 %) maalla oli ennaltaehkäisykyky ja 78:lla (43 %) reagointivalmiudet olivat tasolla 4 tai 5, mikä osoittaa, että nämä maat olivat toimintavalmiita. Tulkinta Maiden valmiudet ehkäistä, havaita ja reagoida taudinpurkauksiin vaihtelevat suuresti. Puolella kaikista analysoiduista maista on vahvat toimintavalmiudet, mikä viittaa siihen, että mahdollisiin terveyshätätilanteisiin, myös COVID-19-tautiin, voidaan reagoida tehokkaasti. Paikallisista riskinarvioinneista saatavat tulokset ovat tarpeen, jotta voidaan täysin ymmärtää kansalliset valmiudet COVID-19:n suhteen. Valmiuksien kehittämistä ja maiden välistä yhteistyötä tarvitaan, jotta voidaan vahvistaa maailmanlaajuista valmiutta taudinpurkausten torjuntaan.

**Tulos**

Terveysturvavalmiudet COVID-19-epidemian yhteydessä: kansainvälisen terveyssäännöstön 182 maata koskevien vuosikertomustietojen analyysi.

**Esimerkki 1.2369**

Chlamydophila psittaci -bakteeria esiintyy kaikkialla maailmassa, mutta se on erityisen yleinen trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla elävillä pikkulinnuilla. Tutkiessamme ihmisten psittacosis-epidemian puhkeamista, joka liittyi lintujen klamydioosiin Hongkongissa, tunnistimme epidemiologisesti yhteydessä olleista mealipapukaijoista uuden adenoviruksen, jota ei esiintynyt terveissä linnuissa, joilla ei ollut yhteyttä epidemiaan, eikä muissa eläimissä. Uusi adenovirus (alustava nimi Psittacine adenovirus HKU1) oli läheisimmin sukua Atadenovirus-suvun Duck adenovirus A:lle. Sekvensointi osoitti, että Psittacine adenovirus HKU1:n genomi koostuu 31 735 nukleotidista. Vertaileva genomianalyysi osoitti, että Psittacine adenovirus HKU1:n genomi sisältää 23 avointa lukukehystä (ORF), joiden sekvenssi on samankaltainen tunnettujen adenovirusten geenien kanssa, ja kuusi ylimääräistä ORF:ää genomin 39 päässä. Samoin kuin ankka-adenovirus A:lta, uudelta adenovirukselta puuttuvat LH1, LH2 ja LH3, mikä erottaa sen muista Atadenovirus-suvun viruksista. Kuitu-2-proteiinia, jota esiintyy Aviadenoviruksessa mutta ei Atadenoviruksessa, esiintyy myös Psittacine adenovirus HKU1:ssä. Psittacine adenovirus HKU1:n aminohapposekvenssi oli pareittain identtinen 50,3-54,0 % DNA-polymeraasin, 64,6-70,7 % penton-proteiinin ja 66,1-74,0 % hekson-proteiinin osalta muiden Atadenovirusten kanssa. C. psittaci -bakteerikuormitus korreloi positiivisesti keuhkojen adenovirusviruskuormituksen kanssa. Immunovärjäys kuituproteiinin ilmentymiselle oli positiivinen sairastuneiden papukaijojen keuhko- ja maksakudossoluissa, mikä vahvisti aktiivisen viruksen replikaation. Muita viruksia ei löydetty. Tämä on ensimmäinen dokumentoitu lintulajin adenovirus-C. psittaci -koinfektio, joka liittyi ihmisen psittacosis-tautitapaukseen. Virus- ja bakteeriyhdysinfektio lisää usein taudin vakavuutta sekä ihmisillä että eläimillä. Virus- ja bakteeriyhdistelmäinfektioiden merkitys tartunnanaiheuttajien siirtymisessä eläimestä ihmiseen ei ole saanut riittävästi huomiota, ja sitä olisi korostettava tutkittaessa ihmisten ja eläinten tautitapauksia. Viittaus: (2014) A Novel Psittacine Adenovirus Identified During an Outbreak of Avian Chlamydiosis and Human Psittacosis: Zoonoosi, joka liittyy viruksen ja bakteerin yhteisinfektioon linnuissa. PLoS Negl Trop Dis 8(12): e3318.

**Tulos**

Lintujen klamydioosin ja ihmisen pitsitakoosin taudinpurkauksen aikana tunnistettu uusi pitsitakiinien adenovirus: Zoonoosi, joka liittyy viruksen ja bakteerin yhteisinfektioon linnuissa.

**Esimerkki 1.2370**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. 49. Corvin AJ, et al: Endogeeninen tulehdusreaktio ihohaavan paranemisessa sikiö- ja aikuishiirellä. Dev Dyn 212:385-393, 1998. 50. Olutoye OO, et al: Lower cytokine release by fetal porcine platelets: a possible explanation for reduced inflammation after fetal wounding. J Pediatr Surg 31:91-95, 1996. 51. Olutoye OO, et al: Hyaluronic acid inhibits fetal platelet function: implications in scarless healing.

**Tulos**

53. Sporn MB, Roberts AB: Transformoiva kasvutekijä-β: viimeaikainen kehitys ja uudet haasteet.

**Esimerkki 1.2371**

Lakritsi on vanhin kiinalainen perinteinen lääke, jota käytetään laajalti ihmisten sairauksien hoidossa. Luonnonvaraisten resurssien puutteen vuoksi valinnasta ja jalostuksesta tulee keskeinen kysymys lakritsin tarjonnan laajentamisessa. Avaruuslentoteknologiasta tulee uusi menetelmä lääkekasveille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia avaruuslentojen vaikutusta lakritsin komponentteihin ja tulehdusta ehkäisevään aktiivisuuteen. Kun lakritsin siemenet olivat virranneet 18 päivän ajan talteenotettavassa satelliitissa, ne itivät ja kasvoivat kypsiksi, ja rinnakkaiset maanpäälliset siemenet istutettiin myös samoissa olosuhteissa. Lakritsijuuren pääkomponentit analysoitiin HPLC:n avulla. Kahden komponentin pitoisuudet avaruuslentoryhmissä olivat korkeammat kuin maalla olevien kontrolliryhmien. Kolmea akuuttia tulehdusmallia, kuten ksyleenin aiheuttamaa korvalehden turvotusta, karrageenin aiheuttamaa käpälän turvotusta ja etikkahapon aiheuttamaa verisuonten läpäisevyyttä, käytettiin lakritsin tulehdusta ehkäisevän vaikutuksen vertailemiseksi ennen avaruuslentoa ja sen jälkeen. Lakritsiuute osoitti merkittävää anti-inflammatorista aktiivisuutta. Avaruuslennon jälkeen lakritsin farmakologinen aktiivisuus oli korkeampi kuin maasäätöaineella. Kaikissa malleissa havaittiin, että Hangjinqi -lajin avaruuslentoryhmällä oli muita ryhmiä voimakkaampi aktiivisuus. Tutkimus antoi tieteellistä tietoa lääkekasvien uudesta jalostuksesta avaruuslentojen avulla ja osoitti, että avaruuslentotekniikka voi olla uusi tehokas menetelmä lakritsin jalostukseen ja viljelyyn.

**Tulos**

Avaruuslentojen vaikutukset lakritsin (Glycyrrhiza uralensis Fisch) kemiallisiin ainesosiin ja tulehdusta ehkäisevään vaikutukseen.

**Esimerkki 1.2372**

Vastikään tunnistettu koronavirus, 2019-nCoV, on aiheuttanut merkittäviä uhkia kansanterveydelle joulukuusta 2019 lähtien. ACE2:n, vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS) isäntäsolureseptorin, on äskettäin osoitettu välittävän 2019-nCoV-infektiota. Mielenkiintoista on, että hengityselinten lisäksi huomattavalla osalla SARS- ja 2019-nCoV-potilaista oli merkkejä eriasteisista maksavaurioista, joiden mekanismia ja merkitystä ei ole vielä määritetty. Tässä suoritimme puolueettoman arvioinnin ACE2:n solutyyppispesifisestä ilmentymisestä terveissä maksakudoksissa käyttäen kahden riippumattoman kohortin yksittäisten solujen RNA-seq-dataa ja tunnistimme spesifisen ilmentymisen kolangiosyyteissä. Tulokset osoittivat, että virus saattaa sitoutua suoraan ACE2-positiivisiin kolangiosyytteihin mutta ei välttämättä hepatosyytteihin. Tämä havainto viittasi siihen, että SARS- ja 2019-nCoV-potilaiden maksan poikkeavuudet eivät ehkä johdu hepatosyyttien vaurioista, vaan kolangiosyyttien toimintahäiriöstä ja muista syistä, kuten lääkkeiden ja systeemisen tulehdusreaktion aiheuttamasta maksavauriosta. Tuloksemme osoittavat, että maksan toimintahäiriöiden erityishuomio olisi asennettava 2019-nCoV-potilaiden hoidossa sairaalahoidon aikana ja pian parantumisen jälkeen. : bioRxiv preprint maksaentsyymien nousu, mikä viittaa maksan toimintahäiriöön MERS-CoV-infektion saaneilla potilailla [9]. Eräässä hyvin tuoreessa epidemiologisessa tutkimuksessa kävi ilmi, että 43:lla 99:stä alkuperäisestä 2019-nCoV-infektion saaneesta potilaasta oli eriasteisia maksan toimintahäiriöitä, joissa alaniiniaminotransferaasi (ALT) tai aspartaattiaminotransferaasi (AST) oli normaaliarvon yläpuolella, ja mikä tärkeämpää, yksi

**Tulos**

Spesifinen ACE2-ekspressio kolangiosyyteissä voi aiheuttaa maksavaurioita 2019-nCoV-infektion jälkeen

**Esimerkki 1.2373**

Taustaa: Venezuelan hevosen enkefaliittivirus (VEEV) kuuluu alfavirusten ryhmään. Useat tämän perheen lajit ovat patogeenisiä myös ihmisille, ja ne on tunnustettu mahdollisiksi biologisen sodankäynnin ja terrorismin aiheuttajiksi. Tämän työn tavoitteena oli tuottaa rekombinanttivasta-aineita VEEV:n havaitsemiseksi mahdollisen bioterrorismihyökkäyksen tai luonnollisen VEEV-epidemian jälkeen. Tässä työssä ihmisen VEEV-vasta-aineita eristettiin ensimmäistä kertaa ihmisen naiivista vasta-ainekirjastosta optimoituja valintaprosesseja käyttäen ihmisen yksiketjuisia fragmenttimuuttujia (scFv). Yhteensä tunnistettiin yksitoista erilaista scFv:tä ja arvioitiin niiden immunologinen spesifisyys. VEEV-kantojen TC83, H12/93 ja 230 spesifinen havaitseminen valituilla vasta-ainefragmenteilla osoitettiin. Valitut vasta-ainefragmentit tunnistivat sekä aktiivisia että formaliinilla inaktivoituja viruspartikkeleita, ja niitä voitiin käyttää myös VEEV-proteiinien Western blot -analyysiin ja VEEV-infektoitujen solujen immunohistokemiaan. Anti-VEEV scFv-faagikloonit eivät osoittaneet ristireaktiivisuutta Länsihevosen enkefaliittiviruksen (WEEV) ja Itähevosen enkefaliittiviruksen (EEEV) antigeenikompleksin Alphaviruslajien kanssa, eivätkä ne reagoineet Chikungunya-viruksen (CHIKV) kanssa, jos niitä käytettiin osoitusreagenssina. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa kuvataan ensimmäistä kertaa vasta-aineiden valintaa ihmisen patogeenistä virusta vastaan ihmisen naiivista scFv-vasta-ainegeenikirjastosta käyttäen antigeeninä täydellisiä, aktiivisia viruspartikkeleita. Tutkimuksessa osoitettiin scFv:tä esittävien faagien laaja ja herkkä soveltuvuus alfavirusten immunologiseen havaitsemiseen ja diagnosointiin. Valitut vasta-ainefragmentit parantavat VEEV:n nopeaa tunnistamista biologisen sodankäynnin tai terrori-iskun tai luonnollisen taudinpurkauksen yhteydessä.

**Tulos**

Ihmisen vasta-ainefragmenttien kehittäminen vasta-aineiden faaginäyttelyn avulla Venezuelan hevoseläinten enkefaliittiviruksen (VEEV) havaitsemista ja diagnosointia varten.

**Esimerkki 1.2374**

Taustaa: Lasten sairastuvuus oli COVID-19-taudin puhkeamisen aikana paljon pienempi kuin aikuisten. Urheilu- ja viihdetapahtumat peruttiin (VEC) Japanissa kahden viikon ajaksi 26. helmikuuta - 13. maaliskuuta. Useimmat koulut suljettiin (SC). Kohde: Rakennamme alttiiden, tartunnan saaneiden ja parantuneiden mallin, jossa käytetään kolmea ikäluokkaa, ja arvioimme samanaikaisesti lasten peruslisääntymislukua (R 0 ) ja suojaustasoa. Sitten simuloimme SC- ja VEC-vaikutuksia. Menetelmä: Käytimme Japanissa 14. tammikuuta aikana oireilevien potilaiden tietoja SC- ja VEC-tautien käyttöönoton arvioimiseksi. SC:n ja VEC:n vaikutukset sisällytettiin malliin ikäluokkien välisten kontaktihäiriöiden tai -taajuuksien muutosten kautta. : Tulosten mukaan R 0 on 2,86 [95 %:n keskiarvo 2,73-2,97]. Suojaustasoksi arvioitiin 0,4 [0,2, 0,7]. SC ja VEC voivat vähentää potilaiden kokonaismäärää merkittävästi, 6-7 prosenttia. Keskustelu ja päätelmät: Arvioitu R 0 oli samanlainen kuin muissa tutkimuksissa Kiinassa ja Japanissa. Löysimme merkittävän suojatason lasten keskuudessa ja SC:n ja VEC:n vaikutusten mukaan. Johdanto Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/rahoittaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti. : medRxiv-esipainos oletettavasti ei ole yhteisön hankkima Japanissa. Japanin työ-, terveys- ja hyvinvointiministeriön (MLHW) julkaisemiin tietoihin oireilevista COVID-19-potilaista vaikutti yleensä haitallisesti jonkinlainen viive, joka johtui epävarmuudesta lääkärissä käynnin alkamisajankohtana tai lääkärin COVID-19-epäilyn ajoituksessa. Siksi julkaistuja potilastietoja on oikaistava vähintään muutamalla päivällä. Tietojen mukauttamiseksi sovellettiin seuraavaa regressiota. Merkitsemme Xt-k|t niiden potilaiden lukumääräksi, joiden puhkeamispäivä oli t-k julkaistu päivänä t. Riippuvat muuttujat ovat raportoinnin viivästymisen aste, jossa k>m useissa m ja k. Tässä m tarkoittaa julkaisupäivien välistä eroa. Päivä t edustaa viimeisimmän julkaisun julkaisupäivää. Selittävät muuttujat olivat 1/k, 1/m ja 1/km. Raportointiviiveen aste arvioitiin seuraavasti: [vakiotermin arvioitu kerroin] + [1/k:n arvioitu kerroin]/k, kun m oli riittävän suuri ja aikaa oli kulunut. Näin ollen tämän arvioidun raportointiviiveen asteen kerrottuna viimeisimmillä julkaistuilla tiedoilla odotetaan ennustavan niiden potilaiden lukumäärää, joiden sairastumisajankohta oli t-k. Käytimme tätä korjattua potilasmäärää viimeisimmissä päivissä, mukaan lukien ne, jotka tapahtuivat VEC:n käyttöönoton jälkeen. Käytimme MLHW:n toimittamia julkaistuja tietoja 2., 5., 6. ja 9.-17. maaliskuuta 2020 [1]. Arvioimme ensin R 0:n ja lasten suojausasteen yhteisjakauman vuonna Kaikki oikeudet pidätetään. Uudelleenkäyttö ei ole sallittua ilman lupaa. kirjoittaja/antaja, joka on myöntänyt medRxiville lisenssin esipainoksen esittämiseen ikuisesti.

**Tulos**

Lasten COVID-19-suojan arvioiminen epidemiologisten tietojen perusteella ja Japanin politiikan vaikutusten arviointi

**Esimerkki 1.2375**

Tehokkaita ja tehokkaita viruslääkkeitä on viime aikoina hyväksytty useisiin virussairauksiin, mikä on aloittanut uuden aikakauden virussairauksien hoidossa. Samaan aikaan on otettu laajalti käyttöön pikatestejä, joilla voidaan tunnistaa virustautien erityinen etiologia. Tämän kehityksen ansiosta olemme päässeet pisteeseen, jossa monien virustautien diagnosointi ja tehokas hoito ovat arkipäivää. Tässä katsauksessa tarkastellaan useita viruslääkkeitä ja niiden kohteita. Asikloviiri tehoaa herpes simplex -virukseen ja varicella zoster -virukseen, ribaviriini, joka on hiljattain otettu käyttöön, tehoaa hengitysteiden syncytialivirukseen ja amantadiini tehoaa A-tyypin influenssaviruksiin. Sytomegaloviruksen vastaisia aineita, ihmisen immuunikatoviruksen vastaisia aineita ja immunomodulaattoreita, kuten interferoneja, tutkitaan parhaillaan. Vanhoja aineita, kuten adenosiiniarabinosidia ja idoksuridiinia, ollaan korvaamassa uudemmilla, tehokkaammilla aineilla. Tähän pisteeseen pääseminen on kestänyt kauan, koska viruksen inaktiiviseksi tekeminen on vaikeampi tehtävä kuin bakteerin tappaminen. Bakteerit lisääntyvät ihmisen solujen ulkopuolella, ja niillä on useita ainutlaatuisia ominaisuuksia, jotka erottavat ne ihmisen soluista. Virukset sitä vastoin lisääntyvät ihmissolujen sisällä, ja niillä on vähemmän ainutlaatuisia ominaisuuksia, joita voidaan valikoivasti estää. 36 Viime vuosina on tunnistettu useita virustartunnan prosessin ainutlaatuisia piirteitä, jotka ovat häiriön tai eston kohdepisteitä. Nämä prosessin ainutlaatuiset vaiheet ja häiritsevät yhdisteet ovat tämän katsauksen aiheena. Asikloviiri (Zovirax) on tällä hetkellä tehokkain aine useita herpesviruksia vastaan. Se on synteettinen asyklinen puriini (guanosiini) -nukleosidiana-

**Tulos**

Antiviraaliset aineet

**Esimerkki 1.2376**

Johdanto Noroviruksen nopea leviäminen johtuu usein sen alhaisesta tartunta-annoksesta, suuresta geneettisestä monimuotoisuudesta ja lyhyestä itämisajasta. Virukset aiheuttavat akuuttia gastroenteriittiä ja voivat johtaa kuolemaan. Tällä hetkellä noroviruksen hoitoon ei ole saatavilla tehokasta rokotetta tai Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymiä selektiivisiä lääkkeitä. Noroviruksen replikonisolulinjojen, GII.4-Sydney HuNoV-kannan ihmisen B-solujen sekä hiiri- ja gnotioottisten sian norovirusmallien kehityksessä saavutettu edistys on helpottanut tehokkaiden pienimolekyylisten inhibiittorien löytämistä in vitro ja in vivo. Käsitellyt aihealueet - Tässä katsauksessa käsitellään lyhyesti noroviruksen biologiaa ja replikaatiota ennen kuin korostetaan noroviruksen vastaisten molekyylien löytämistä. Artikkelin kattavuuteen kuuluvat: yleiskatsaus noroviruslääkkeiden löytämisen nykytilaan, noroviruksen elinkaaren kohdistaminen, noroviruksen rakenteellisten ja muiden kuin rakenteellisten proteiinien, kuten proteaasien ja polymeraasin, estäminen sekä viruksen pääsyn estäminen isäntäsoluihin. Lopuksi kuvataan kliinisessä kehitysvaiheessa olevia noroviruslääkkeitä. Asiantuntijalausunto-Noroviruksen nykyisessä torjuntakeinossa keskitytään viruksen RNA-polymeraasin, norovirus 3C:n kaltaisen proteaasin ja VP1:n rakenneproteiinien estämiseen sekä noroviruksen soluun pääsyn estämiseen. On kehitetty laajakirjoisia noroviruksen vastaisia molekyylejä, jotka perustuvat 3C:n kaltaisen proteaasin estoon. Lisäksi tutkitaan muita isäntätekijöitä ja keinoja, joilla vastustuskyvyn kehittyminen mutaation kautta voidaan estää. Kaksoislähestymistapa, joka kohdistuu virus- ja isäntätekijöihin, voi johtaa tehokkaaseen norovirusinfektion torjuntaan. Nykyiset onnistumiset noroviruksen replikonia sisältävien solujen ja norovirusinfektoituneiden ihmissolujen sekä hiirten norovirusmallien ja muiden eläinmallien, kuten porsaiden, kehittämisessä ovat helpottaneet tehokkaiden lääkkeiden löytämistä ja auttaneet ymmärtämään niiden vaikutusmekanismia.

**Tulos**

Noroviruslääkkeiden löytämisen nykyiset välineet HHS Public Access (julkinen saatavuus)

**Esimerkki 1.2377**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää Pohjois-Floridassa sijaitsevien luonnonvaraisten kissojen infektioiden esiintyvyys valikoidussa ryhmässä tarttuvia organismeja ja määrittää infektioiden riskitekijät. 553 kissan verinäytteet tai seerumit testattiin vasta-aine-, antigeeni- tai PCR-määrityksillä. Uroskissoilla oli suurempi riski sairastua FIV:hen, Mycoplasma haemofelisiin ja M. haemominutumiin. Joko FeLV- tai FIV-infektioon liittyi kohonnut riski saada samanaikainen tartunta toiseen retrovirukseen, M. haemofelisiin tai M. haemominutumiin. Bartonella henselae -bakteerin esiintyvyys oli suurin, ja se oli ainoa organismi, johon ei liittynyt riskiä saada samanaikainen infektio muiden organismien kanssa. Tässä tutkimuksessa luonnonvaraisten kissojen infektioiden esiintyvyys oli samankaltainen tai alhaisempi kuin lemmikkikissoista Yhdysvalloissa julkaistujen infektioiden esiintyvyys. Näin ollen tässä tutkimuksessa arvioidut luonnonvaraiset kissat eivät näytä olevan suurempi riski ihmisille tai muille kissoille kuin lemmikkikissat.

**Tulos**

Tartuntatautien esiintyvyys luonnonvaraisissa kissoissa Pohjois-Floridassa.

**Esimerkki 1.2378**

Kosketuksesta riippuvainen kasvun esto (CDI) on laajalle levinnyt bakteerien välisen kilpailun mekanismi, jota välittää kahden kumppanin erittävien proteiinien CdiB/CdiA-tuoteperhe. CdiA:n efektorit kantavat erilaisia C-terminaalisia toksiinidomeeneja (CdiA-CT), jotka kulkeutuvat viereisiin kohdesoluihin kasvun estämiseksi. CDI + -bakteerit tuottavat myös CdiI-immuniteettiproteiineja, jotka sitoutuvat spesifisesti CdiA-CT-toksiineihin ja suojaavat solua itsestään tapahtuvalta estolta. Tässä vertailemme Escherichia coli EC869:n ja Yersinia pseudotuberculosis YPIII:n homologisten CdiA-CT/CdiI-kompleksien rakenteita tutkiaksemme CDI-toksiinin ja immuniteettiproteiinin vuorovaikutusten evoluutiota. Molemmilla komplekseilla on epätavallinen β-augmentaatiovuorovaikutus, jossa toksiinidomeeni ulottaa β-hiusnauhan immuniteettiproteiiniin täydentääkseen kuusisäikeisen antiparalleelisen arkin. Spesifiset kontaktit eroavat kuitenkin huomattavasti näiden kahden kompleksin välillä. EC869:n β-hiusnauha on vuorovaikutuksessa pääasiassa suorien H-sidos- ja ionipari-vuorovaikutusten kautta, kun taas YPIII:n β-hiusnauhan taskussa on enemmän hydrofobisia kontakteja ja silloittavien vesimolekyylien verkosto. Näiden erojen mukaisesti havaitsimme, että kukin CdiI-proteiini suojaa kohdebakteereja vain sen sukulaiselta CdiA-CT-toksiinilta. Immuniteettiproteiinin sisällä oleva kompakti β-hiusnaulaa sitova tasku edustaa helposti lähestyttävää järjestelmää sellaisten pienten molekyylien järkevää suunnittelua varten, jotka estävät CdiA-CT/CdiI-kompleksin muodostumisen. Syntetisoimme makrosyklisen peptidin, joka jäljittelee EC869-toksiinin β-hiusnauhaa, ja ratkaisimme sen rakenteen kompleksissa tunnetun immuniteettiproteiinin kanssa. Nämä jälkimmäiset tutkimukset viittaavat siihen, että pieniä molekyylejä voitaisiin mahdollisesti käyttää CDI-toksiinin ja immuniteetin kompleksien häiritsemiseen. 3 Kosketuksesta riippuvainen kasvun esto, CDI; CdiA:n C-terminaalinen toksiini, CdiA-CT; immuniteettiproteiini, CdiI;

**Tulos**

CDI-toksiinin ja immuniteettiproteiinien välisten β-augmentaatiovuorovaikutusten monipuolistuminen.

**Esimerkki 1.2379**

Leporideilla IL17A:n on todettu osallistuvan isännän puolustukseen solunulkoisia patogeenejä vastaan, kuten Francisella tularensis -bakteeria, joka tarttuu jäniksiin ja kaneihin ja aiheuttaa zoonoosin eli tularemian. Tässä tutkimuksessa tutkittiin IL17A:ta viidestä jäniseläimestä, euroopanjäniksestä, kääpiöjäniksestä, harjakanista, eurooppalaisesta ruskeajäniksestä ja amerikanpikajäniksestä. Havaitsimme, että tämä proteiini on erittäin konservoitunut näiden lajien välillä, ja sen samankaltaisuus on 97-99 % leporideilla ja ∼88 % leporideilla ja amerikanpikajäniksellä. Eksoni/intronirakenne, nglykosylaatiopaikat ja kysteiinijäämät ovat konservoituneita jäniseläinten välillä. Kodonissa 88, joka on yksi IL17A:n ja sen reseptorin IL17RA:n välisistä vuorovaikutuskohdista, on kuitenkin Arg>Pro-mutaatio, jota esiintyy vain euroopanjäniksessä ja euroopanruskeajäniksessä. Tämä voi aiheuttaa kriittisiä muutoksia IL17A:n rakenteessa ja konformaatiossa ja siten muuttaa sen toimintaa. Myös leporidien ja ihmisten tai jyrsijöiden välillä havaitut erot saattavat edustaa merkittäviä muutoksia proteiinin rakenteessa ja toiminnassa. Lisäksi, kuten muidenkin interleukiinien kohdalla, ihmisen ja euroopanjäniksen IL17A-sekvenssit ovat läheisempää sukua kuin ihmisen ja hiiren tai euroopanjäniksen ja hiiren sekvenssit. Tämä tutkimus antaa lisätukea hypoteesille, jonka mukaan eurooppalainen kani saattaisi olla sopivampi eläinmalli ihmisen IL17:ää koskeviin tutkimuksiin.

**Tulos**

Evolutiivinen näkemys IL17A:sta jäniseläimissä

**Esimerkki 1.2380**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) tartunnalle on ominaista nosokomiaalinen leviäminen. Riskitekijöitä MERS-CoV:n tarttumiselle terveydenhuoltoympäristöissä ei ole määritelty hyvin. Korean taudinpurkauksen aikana vuonna 2015 186 potilaalla oli laboratoriossa vahvistettu MERS-CoV-infektio. Ne, joiden epäiltiin olevan viruksen tartuntalähde, luokiteltiin levittäjäryhmiin (superlevittäjä [n = 5] ja tavallinen levittäjä [n = 10]) ja verrattiin ei-levittäjäryhmään (n = 171). Ruumiinlämpö ≥ 38,5 °C (mukautettu odds ratio [aOR], 5,54; 95 %:n luottamusväli [CI], 1,38-22,30; P = 0,016), keuhkoinfiltraatio ≥ 3 keuhkovyöhykkeellä (aOR, 7.33; 95 % CI, 1,93-27,79; P = 0,003) , ja useampi eristämätön sairaalassaolopäivien määrä (aOR, 1,32 per 1 päivä; 95 % CI, 1,09-1,60; P = 0,004) olivat merkittäviä riskitekijöitä levittäjäryhmässä. Superlevittäjien ja tavallisten levittäjien välillä ei ollut erilaista kliinistä tekijää. Sairaalassaoloaikojen pitämättömyys oli ainoa tekijä, joka oli yleensä suurempi superlevittäjien kuin tavallisten levittäjien keskuudessa (keskiarvo 6,6 vs. 2,9 päivää; P = 0,061). Varhainen aktiivinen karanteeni saattaa auttaa vähentämään taudinpurkauksen kokoa.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen levittäjien kliiniset ja epidemiologiset ominaisuudet vuoden 2015 taudinpurkauksen aikana Koreassa.

**Esimerkki 1.2381**

Ihmisen maksan ja imusolmukkeiden sinusoidaalisten endoteelisolujen C-tyypin lektiinillä (hLSECtin), joka on tyypin II integraalinen kalvoproteiini, joka sisältää Ca 2+ -riippuvaisen hiilihydraattien tunnistamisdomainin (CRD), on vakiintunut biologinen aktiivisuus, mutta sen kolmiulotteista rakennetta ei tunneta alhaisen ilmentymistuoton ja inkluusiokappaleiksi aggregoitumisen vuoksi. Aiemmassa tutkimuksessa on osoitettu, että HIV-1-viruksen koodaama Tat-peptidi ("YGRKKRRQRRRR") voi lisätä heterologisten proteiinien tuottoa ja liukoisuutta. Ei kuitenkaan tiedetä, voisiko Tat-peptidi edistää kalvoproteiinien korkeatuottoista ja liukoista ilmentymistä Escherichia coli -bakteerissa. Siksi rakennettiin prokaryoottinen ekspressiovektori pET28b-Tat-hLSECtin-CRD (käyttäen pET28b:tä ja pET28b-hLSECtin-CRD:tä kontrolleina), muunnettiin E. coli BL21 (DE3) -soluihin ja indusoitiin isopropyyli-β-d-tiogalaktosidilla (IPTG:llä), minkä jälkeen se tunnistettiin SDS-PAGE:lla ja Western blotilla. Tämän jälkeen bakteerien subcellulaarinen rakenne, jossa yliekspressoitiin heterologisia proteiineja Tat-hLSECtin-CRD ja Tat-vapaa hLSECtin-CRD, analysoitiin vastaavasti transmissioelektronimikroskoopilla (TEM), ja Tat-hLSECtin-CRD:n mannoosin sitomisaktiivisuus määritettiin myös. Odotetusti Tat-LSECtin-CRD:n liukoisuus lisääntyi merkittävästi Tat-vapaaseen LSECtin-CRD:hen verrattuna (\*\*p < 0,01) pidennetyn ajan myötä, ja Tat-LSECtin-CRD:llä oli merkittävä mannoosia sitova aktiivisuus. Alasoluittainen rakenneanalyysi osoitti, että bakteerisoluissa, joissa yliekspressoitiin Tat-hLSECtin-CRD, oli tiheämpi alue verrattuna kontrolleihin, kun taas pisteen tiheämpi alue aggregoitui Tat-vapaan hLSECtin-CRD:n yliekspressoitujen bakteerisolujen molemmissa päissä. Tämä tutkimus tarjosi uudenlaisen menetelmän kalvoproteiinien liukoisen ilmentymisen parantamiseksi prokaryoottisissa järjestelmissä fuusioimalla Tat-peptidin kanssa, jota voidaan mahdollisesti laajentaa muiden kalvoproteiinien ilmentämiseen.

**Tulos**

Kalvoproteiini LSECtin-CRD:n liukoinen ilmentäminen Escherichia coli -bakteerissa Tat-peptidin välityksellä.

**Esimerkki 1.2382**

Taustaa: Leishmanioosin puhkeamista tutkittiin kissoilla ja koirilla, jotka oli sijoitettu yhdessä ilman erillistä säilytystilaa israelilaisessa eläinsuojassa. Tutkimukseen sisältyi kliinisten oireiden kirjaaminen, Leishmania-infektion serologinen toteaminen ELISA-testillä, veren PCR Leishmania-DNA:n toteaminen ITS1 HRM:llä ja kDNA PCR:llä, loisten kvantifiointi ja hiekkakärpästen pyydystäminen eläinsuojan ympäristössä. Tulokset: Koirista 37 prosenttia (22/60) ja kissoista 75 prosenttia (50/67) oli seropositiivisia L. infantum -tartunnalle, ja kissapopulaatiossa seropositiivisuusaste oli merkittävästi korkeampi (χ 2 = 42,160, P < 0,0001). Koirista 25 prosenttia (15/60) oli Leishmania-positiivisia veren PCR:llä, 12 prosenttia Leishmania ITS1 HRM PCR:llä ja 22 prosenttia kDNA PCR:llä. Kissoista 16 prosenttia (11/67) oli positiivisia kDNA PCR:llä ja yksikään ITS1 HRM PCR:llä. Kaikki PCR-positiiviset eläimet olivat L. infantum -tartunnan saaneita, mikä varmistettiin DNA-sekvensoinnilla, eikä PCR-positiivisuuden välillä ollut merkittävää eroa koira- ja kissapopulaatioissa. Kaiken kaikkiaan 43 prosenttia (26/60) koirista ja 79 prosenttia (53/67) kissoista oli serologisesti tai PCR:llä L. infantum -positiivisia. PCR-positiivisten koirien veren keskimääräinen Leishmania-parasiittikuorma (42 967 parasiittia/ml) oli merkittävästi suurempi kuin PCR-positiivisilla kissoilla (1259 parasiittia/ml) (t (12) = 2,33, P = 0,037). Koirilla, jotka olivat positiivisia Leishmania ITS1 HRM PCR:llä ja kDNA PCR:llä, oli merkitsevästi korkeampi loiskuormitus kuin koirilla, jotka olivat positiivisia vain kDNA PCR:llä (t (11) = - 3,186580, P < 0,009). FIV-seropositiivisuudella ei havaittu merkittävää vaikutusta kissojen Leishmania-infektioon (χ 2 = 0,506, P = 0,777). Leishmania-positiivisista koirista suuremmalla osuudella oli leishmanioosiin sopivia kliinisiä oireita kuin Leishmania-positiivisista kissoista (100 vs. 52,8 %, χ 2 = 15,242, P < 0,0001). Phlebotomus perfiliewi, joka on todistetusti L. infantum -bakteerin levittäjä, muodosti 92 prosenttia pyydystetyistä hiekkakärpäsistä. Hiekkakärpäsille ja L. infantumille samoissa olosuhteissa altistuneiden kissojen ja koirien populaatioiden vertailu osoitti, että vaikka kissoilla havaittiin korkea altistumisaste, joka ilmeni huomattavasti suurempana seropositiivisuutena, koirilla oli huomattavasti korkeampi veren loiskuormitus, ja ne olivat todennäköisesti kissoja tartuntakykyisempiä hiekkakärpäsille.

**Tulos**

Leishmania-infektio yhdessä eläinsuojassa pidetyissä kissoissa ja koirissa paljastaa, että tartunnan saaneiden koirien loiskuormitus on suurempi huolimatta kissojen suuremmasta seroprevalenssista.

**Esimerkki 1.2383**

Jyrsijälajeja esitetään rutiininomaisesti eläinlääkärin vastaanotoille terveystarkastusten ja erilaisten sairauksien vuoksi. Kun jyrsijät esitetään eläinlääkärille diagnoosia ja hoitoa varten, ne ansaitsevat saman perusteellisen lähestymistavan kuin muutkin kotieläinlajit. Tämän artikkelin tarkoituksena on antaa lukijoille katsaus nykyisiin tietoihin, jotka koskevat joidenkin yleisimpien jyrsijäpotilaiden tutkimista, diagnosointia ja hoitoa. Tässä artikkelissa käsitellään viittä yleisintä jyrsijälajia, joita eläinlääkäreille esitellään: marsuja, chinchilloja, rottia, hiiriä ja hamstereita.

**Tulos**

Lääketieteen ja kirurgian ajankohtaiset aiheet Lääketieteen ja kirurgian ajankohtaiset aiheet Nykyinen lähestymistapa jyrsijöihin potilaina

**Esimerkki 1.2384**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) on Arteriviridae-heimoon kuuluva vaipallinen, positiivisenssinen yksisäikeinen RNA-virus. Arterivirukset ja koronavirukset ryhmitellään genomin organisoinnin ja ilmentymisstrategian samankaltaisuuksien perusteella Nidovirales-järjestykseen. Viime vuosikymmenen aikana useiden virusproteiinien kiderakenteet, virionin elektronimikroskooppiset tutkimukset sekä proteiini-proteiini-interaktioita koskevat biokemialliset ja in vivo -tutkimukset ovat lisänneet huomattavasti PRRSV:n rakennebiologian ymmärrystä. Tässä vaiheessa kiderakenteet ovat saatavilla viruksen proteaaseista NSP1␣, NSP1␤ ja NSP4 sekä nukleokapsidiproteiinista N. NSP1␣- ja NSP1␤-rakenteet ovat paljastaneet muitakin kuin proteaasidomeenejä, jotka saattavat osallistua isännän toimintojen muokkaamiseen. N-proteiini muodostaa dimeerin, jolla on uudenlainen taitos, joka on toistaiseksi nähty vain PRRSV:ssä ja muissa nidoviruksissa. Kryoelektronitomografiatutkimukset ovat osoittaneet PRRSV:n virionin kolmiulotteisen organisaation ja viittaavat siihen, että viruksen nukleokapsidi on epäsymmetrinen ja lineaarinen eikä aiemmin kuvattu isometrinen ydin. Yhdessä nämä tutkimukset ovat paljastaneet, että arteri- ja koronavirusten välillä on läheisempi rakenteellinen yhteys kuin aiemmin on oletettu.

**Tulos**

PRRSV:n rakennebiologia

**Esimerkki 1.2385**

Frameshifting johtuu kahdesta päämekanismista: genomin lisäyksistä tai poistoista (indeleistä) tai ohjelmoidusta ribosomaalisesta frameshiftingistä. Siinä missä indelit voivat häiritä proteiinien normaalia toimintaa, ohjelmoitu ribosomaalinen frameshifting voi johtaa kaksoiskoodaaviin geeneihin, joista kumpikin voi tuottaa useita toiminnallisia tuotteita. Tässä esitän yhteenvedon teknisistä edistysaskelista, joiden ansiosta ohjelmoituja ribosomaalisia frameshifting-tapahtumia on voitu tunnistaa järjestelmällisesti. Näiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että tällaista frameshiftingiä tapahtuu kaikissa genomeissa, ja käsittelen menetelmiä, jotka voivat auttaa luonnehtimaan syntyviä vaihtoehtoisia proteomeja.

**Tulos**

Ohjelmoidusta ribosomaalisesta kehysten siirtymisestä: vaihtoehtoiset proteomit

**Esimerkki 1.2386**

Taustaa: (BCoV) ja naudan hengitystieoireyhtymäviruksen (BRSV) leviämisen estämiseksi karjojen välillä on olennaisen tärkeää tietää, miten välillinen leviäminen tapahtuu henkilökunnan ja elimistön välityksellä. Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää viruksen RNA:n kulkeutumisen kesto ja viruspartikkelien infektiivisyys fomiteissa ja ihmisen nenän limakalvolla BCoV:lle ja BRSV:lle altistumisen jälkeen. Kahden eläintartuntakokeen aikana kerättiin pyyhkäisynäytteitä henkilökunnalta (nenän limakalvolta) sekä heidän vaatteistaan, saappaistaan ja varusteistaan sen jälkeen, kun he olivat olleet kosketuksissa vasikoihin, jotka olivat erittäneet kumpaakin virusta. Virus-RNA kvantifioitiin RT-qPCR:llä tai pisaradigitaalisella RT-PCR:llä (RT-ddPCR), ja valituista näytteistä, joissa viruksen RNA:n määrä oli korkea, testattiin soluviljelyllä infektiivisyys. Tulokset: BCoV:n osalta 46 prosenttia (n = 80) ihmisen nenän limakalvolta 30 minuuttia altistumisen jälkeen kerätyistä pyyhkäisynäytteistä oli positiivisia RT-qPCR:n avulla. Kahden, neljän ja kuuden tunnin kuluttua 15 %, 5 % ja 0 % näytteistä oli positiivisia. Infektiivisiä viruksia ei havaittu limakalvon pyyhkäisynäytteissä (n = 2). Korkea viruksen RNA-kuorma havaittiin 97 prosentissa (n = 44) limakalvoista 24 tunnin kuluttua altistumisesta, ja infektiivisiä viruksia havaittiin kahdessa kolmesta pyyhkäisynäytteestä. BRSV:n osalta 35 prosenttia (n = 26) 30 minuuttia altistumisen jälkeen kerätyistä ihmisen nenän limakalvon pyyhkäisynäytteistä oli positiivisia RT-ddPCR:n avulla, mutta yhdessäkään ei havaittu infektiivisiä virioneja. Ruumiinnesteistä 89 % (n = 38) oli positiivisia BRSV:n RNA:n suhteen 24 tuntia altistumisen jälkeen, mutta kaikki olivat negatiivisia infektiivisten virusten suhteen. Tulokset osoittavat, että ihmisen nenän limakalvo voi kantaa sekä BCoV- että BRSV-RNA:ta sen jälkeen, kun se on altistunut virusta irtoaville vasikoille, mutta kantajuus näyttää olevan lyhytaikaista ja tartuntamahdollisuudet ovat todennäköisesti rajalliset. Korkea viruskuormitus kontaminoituneissa suolistopinnoissa 24 tuntia tartunnan saaneille eläimille altistumisen jälkeen ja tartunnan saaneen BCoV:n havaitseminen osoittavat, että kontaminoituneet suolistopinnat muodostavat merkittävän riskin epäsuoralle tartunnalle karjojen välillä.

**Tulos**

Nautaeläinten koronaviruksen ja naudan hengitystieoireyhtymäviruksen väliaikainen kulkeutuminen vierasesineistä ja ihmisen nenän limakalvolla tartunnan saaneille vasikoille altistumisen jälkeen.

**Esimerkki 1.2387**

Humoraalinen synnynnäinen immuunivaste koostuu useista osatekijöistä, kuten luonnossa esiintyvistä vasta-aineista (NAb), pentraksiineista sekä komplementti- ja kontaktikaskadista. Liukoisena plasman komponentteina nämä synnynnäiset proteiinit ovat keskeisiä tekijöitä tautien ehkäisyssä ja hallinnassa. Patogeenit ja solut, joilla on muuttuneita omia proteiineja, käyttävät kuitenkin useita humoraalisia komponentteja välttääkseen tuhoutumisen ja edistääkseen patologiaa. Monissa tutkimuksissa on tutkittu humoraalisen immuniteetin ja autoimmuunisairauksien välistä suhdetta. Tässä katsauksessa keskitytään humoraalisten komponenttien välisiin vuorovaikutuksiin ja niiden rooliin bakteeri- ja virusinfektioiden ja kroonisten sairauksien, kuten ateroskleroosin ja syövän, patogeneesin edistämisessä. Yksittäisten komponenttien hyödyllisten ja haitallisten näkökohtien sekä synnynnäistä ja adaptiivista vastetta säätelevien proteiinien välisten vuorovaikutusten ymmärtäminen tarjoaa terapeuttisia kohteita myöhempiä tutkimuksia varten.

**Tulos**

Humoraalinen synnynnäinen immuunivaste ja sairaudet Humoraalinen synnynnäinen immuunivaste ja sairaudet

**Esimerkki 1.2388**

Chikungunya-virus (CHIKV) on hyttysten levittämä alfavirus, joka esiintyy endeemisesti eri puolilla maailmaa. Isännän makrofagit on tunnistettu CHIKV:n tärkeimmiksi soluvarastoiksi infektion aikana, ja tämä virus laukaisee isännän makrofageissa voimakkaan TNF-tuotannon, joka saattaa olla viruksen aiheuttaman tulehduksen keskeinen välittäjä. TNF-induktion taustalla olevaa molekyylimekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta. Näin ollen hiiren makrofagosolulinja Raw264.7-solut infektoitiin CHIKV:llä edellä mainitun kysymyksen ratkaisemiseksi. Havaittiin, että CHIKV indusoi sekä p38- että JNK-fosforylaatiota makrofageissa ajasta riippuvaisella tavalla ja p-p38-inhibiittori SB203580 vähentää tehokkaasti infektiota jopa pienemmällä pitoisuudella verrattuna p-JNK-inhibiittoriin SP600125. Kuitenkin p-p38:n ja p-JNK:n esto vähensi CHIKV:n indusoimaa TNF-tuotantoa isäntämakrofageissa. Lisäksi CHIKV:n indusoiman makrofageista peräisin olevan TNF:n havaittiin helpottavan TCR:n ohjaamaa T-solujen aktivoitumista. Lisäksi havaittiin, että keskeisten transkriptiotekijöiden, jotka osallistuvat pääasiassa antiviraalisiin vasteisiin (p-IRF3) ja TNF-tuotantoon (p-c-jun), ilmentymät indusoituivat merkittävästi CHIKV-infektoituneissa makrofageissa verrattuna vastaaviin pilkkusoluihin. Lisäksi osoitettiin, että CHIKV-välitteinen TNF-tuotanto makrofageissa on riippuvainen p38- ja JNK-MAPK-reiteistä, jotka yhdistävät p-c-jun-transkriptiotekijän. Mielenkiintoista oli, että CHIKV nsP2 on vuorovaikutuksessa sekä p-p38- että p-JNK MAPK:n kanssa makrofageissa. Tätä havaintoa tuki in silico -proteiini-proteiini-docking-analyysi, joka havainnollistaa erityiset aminohapot, jotka ovat vastuussa nsP2:n ja MAPK:n vuorovaikutuksista. P38:n Thr-180:n (fosforylaatiohuulen sisällä) ja nsP2:n Gln-273:n välille ennustettiin vahvaa polaarista vuorovaikutusta, kun taas JNK:n fosforylaatiohuulen kohdalle ei ennustettu tällaista polaarista vuorovaikutusta, mikä osoittaa p-p38:n ja p-JNK:n erilaista roolia isäntämakrofagien CHIKV-infektion aikana. Yhteenvetona voidaan todeta, että ensimmäistä kertaa on osoitettu, että Nayak et al. CHIKV-infektion säätely Nayak et al. Regulate CHIKV Infection on osoittanut, että CHIKV laukaisee vahvan TNF-tuotannon isäntämakrofageissa sekä p-p38- että p-JNK/p-c-jun-reittien kautta ja että virusproteiinin, nsP2:n vuorovaikutus näiden MAPK:ien kanssa infektion aikana. Näin ollen nämä tiedot saattavat valottaa rationaaliseen lääkesuunnitteluun perustuvia lääkesuunnittelustrategioita CHIKV-infektion mahdollisen valvontatoimenpiteen toteuttamiseksi tulevaisuudessa.

**Tulos**

P38- ja JNK-mitogeeniaktivoidut proteiinikinaasit vuorovaikuttavat Chikungunya-viruksen ei-rakenteellisen proteiini-2:n kanssa ja säätelevät TNF-induktiota viruksen aiheuttaman infektion aikana makrofageissa.

**Esimerkki 1.2389**

RNA-interferenssi (RNAi) käynnistyy kaksisäikeisen RNA:n (dsRNA) läsnäollessa, ja se johtaa homologisen geeniekspression vaimentamiseen samaa sekvenssiä sisältävän mRNA:n spesifisen hajoamisen kautta. dsRNA-välitteistä RNAi:tä voidaan käyttää monissa eri eukaryooteissa geeniekspression sekvenssispesifisen eston aikaansaamiseksi. Synteettisen 21-23 nukleotidin (nt) pienen häiritsevän RNA:n (siRNA), jossa on 2 nt:n 3'-ylitys, havaittiin hiljattain välittävän tehokasta sekvenssispesifistä mRNA:n hajoamista nisäkässoluissa. Tässä tutkimme SARS-koronaviruksen rakenneproteiineihin E, M ja N kohdistettujen synteettisten siRNA-dupleksien vaikutuksia soluviljelyjärjestelmässä. Yhteensä 26 siRNA-dupleksin joukosta saatiin 3 siRNA-dupleksia, jotka pystyivät vähentämään kohdegeenien ilmentymistä sekvenssispesifisesti yli 80 % 60 nM:n pitoisuudella Vero E6 -soluissa. Alasäätelyvaikutus korreloi siRNA-dupleksien pitoisuuksien kanssa välillä 0~60 nM. Tuloksemme osoittivat myös, että monet inaktiiviset siRNA-dupleksit voidaan herättää henkiin yksinkertaisesti irrottamalla antisense-juosteiden 5'-pää. Tulokset viittaavat siihen, että siRNA kykenee estämään SARS-koronaviruksen geenien ilmentymistä ja voi siten olla uusi terapeuttinen strategia SARSin hoidossa.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen geenien ilmentymisen estäminen synteettisillä pienillä interferoivilla RNA:illa.

**Esimerkki 1.2390**

Tausta-2′ -5′ -oligoadenylaattisyntetaasi (2-5 OAS1), joka on antiviraalinen, pro-apoptoottinen ja antiproliferatiivinen geeni, muuntaa ATP:n 2′ -5′ -oligoadenylaattisarjaksi (2-5A). 2-5A puolestaan aktivoi RNaseL:ää, joka on eturauhassyövän perinnöllinen geeniehdokas. OAS1-polymorfismi (rs2660) on yhdistetty lisääntyneeseen alttiuteen infektioille ja erilaisille sairauksille. Yleensä alhainen entsyymiaktiivisuus AA-genotyyppi edistää alttiutta, kun taas korkea entsyymiaktiivisuus GG-genotyyppi antaa suojaa. Tässä tutkimuksessa selvitimme tämän OAS1:n funktionaalisen polymorfismin (rs2660) yhteyttä eturauhassyöpään. Menetelmät - Otoskoko ja teho laskettiin PGA-ohjelmistolla. Kontrollien (n=140) ja eturauhassyöpäpotilaiden (n=164) genomista DNA:ta käytettiin SNP:iden rs2660, rs1131454 ja rs34137742 genotyypittämiseen kaikissa näytteissä. Tilastollinen analyysi tehtiin logistisen regressiomallin avulla. Tulokset: rs2660:n genotyypin (A/G) ja eturauhassyövän välillä havaittiin merkitsevä yhteys. Genotyyppi AA lisäsi riskiä, kun taas genotyyppi GG vähensi eturauhassyövän riskiä. GG-genotyyppiä ei havaittu afroamerikkalaisissa näytteissä. AA-genotyyppi lisäsi myös eturauhassyövän riskiä iän myötä. Johtopäätökset - OAS1 SNP rs2660 AA-genotyyppi on merkittävästi yhteydessä eturauhassyöpään, kun taas GG-genotyyppi suojaa eturauhassyövältä. OAS1 rs2660 voisi olla eturauhassyövälle altistava polymorfismi, mikä on merkittävä havainto erityisesti OAS1-RNaseL-reitin yhteydessä. Näin ollen rs2660 SNP:stä johtuva toiminnallinen vika OAS1:ssä voi paitsi heikentää RNaseL:n toimintaa myös muuttaa solujen kasvua ja apoptoosia RNaseL:stä riippumatta.

**Tulos**

2′-5′-oligoadenylaattisyntetaasi 1:n (2-5 OAS1) polymorfismi liittyy eturauhassyöpään.

**Esimerkki 1.2391**

Proteaasien suorittama proteiinien spesifinen pilkkominen on välttämätöntä useiden solujen, fysiologisten ja virusten aiheuttamien prosessien kannalta. Proteaasien MEROPS-luokituksen PA-klaanin muodostavat kymotrypsiiniin liittyvät proteaasit ovat yksi proteaasien suurimmista ja monimuotoisimmista ryhmistä. PA-klaaniin kuuluvat seriiniproteaasit bakteereista, eukaryooteista, arkeoista ja viruksista sekä kymotrypsiiniin liittyvät kysteiiniproteaasit positiivisjuosteisista RNA-viruksista. Vaikka aminohapposekvenssien identiteetti on vähäinen, kaikilla PA-klaanin proteaaseilla on yhteinen konservoitunut kaksoisputkirakenne. Käyttämällä automaattista rakenteeseen perustuvaa hierarkkista klusterointimenetelmää tunnistimme yhteisen 72 aminohappojäännöstä käsittävän rakenteellisen ytimen 143:lle PA-klaanin proteaasille, jotka edustavat 12 proteiiniperhettä ja 11 alaperhettä. Tunnistettu ydin sijaitsee katalyyttisen paikan ympärillä kahden β-tynnyrin välissä ja muistuttaa pienimpien PA-klaanin proteaasien rakenteita. Rakensimme tunnistetun yhteisen ytimen ominaisuuksien perusteella rakennepohjaisen etäisyyspuun. Rakenteeseen perustuvat analyysimme tukevat näiden proteaasien nykyistä luokittelua aliperhetasolla ja suurelta osin sukutasolla. Rakenteellista kohdistamista ja rakennepohjaisia etäisyyspuita voitaisiin näin ollen käyttää PA-klaanin proteaasien objektiivisen luokittelun suuntaamiseen ja niiden korkeamman asteen luokittelun vahvistamiseen. Tuloksemme osoittavat myös, että positiivisjuosteisten RNA-virusten PA-klaanin proteaasit ovat sukua solujen lämpösokkiproteaaseille, mikä viittaa siihen, että proteaasigeenien vaihtoa virusten ja solujen välillä on voinut tapahtua useammin kuin kerran. OPEN ACCESS Citation: Mönttinen HAM, Ravantti JJ, Poranen MM (2019) Rakenteellinen vertailu vahvistaa kymotrypsiinin sukuisten proteaasien korkeamman luokituksen. PLoS ONE 14(5): e0216659. https://.

**Tulos**

Rakenteellinen vertailu vahvistaa kymotrypsiiniin liittyvien proteaasien ylemmän luokittelua

**Esimerkki 1.2392**

COMBINE-menetelmä suunniteltiin samankaltaisten yhdisteiden sarjojen tutkimiseen, mukaan lukien ligandi-proteiinikompleksien rakennetiedot. Vaikka menetelmä on erittäin onnistunut, se ei ole saanut samanlaista huomiota kuin muut vaihtoehdot kvantitatiivisten rakenne-aktiivisuhteiden (QSAR) tutkimiseen, pääasiassa siksi, että ei ole olemassa keinoja ennusteiden epävarmuuden mittaamiseksi ja koska tarvitaan suuria tietokokonaisuuksia. Tässä työssä on käytetty molempien ongelmien ratkaisemiseen aktiivista oppimista, puolivalvottua oppimismenetelmää, jossa hyödynnetään epävarmuutta mallien suorituskyvyn parantamiseksi ja samalla harjoitusjoukkojen koon pienentämiseksi. Ehdotamme kahta epävarmuuden estimaattoria: regressorien joukkoa ja etäisyyttä harjoitusjoukkoon. Menetelmien suorituskykyä on arvioitu testaamalla tuloksena syntyneitä aktiivisen oppimisen työnkulkuja kolmella erilaisella tietokokonaisuudella: HIV-1-proteaasin estäjät, Taxol-johdannaiset ja BRD4-estäjät. Ehdotetut strategiat onnistuivat 80 prosentissa tapauksista taxol-derivaattojen ja BRD4-estäjien osalta, kun taas HIV-1-proteaasi-inhibiittoreiden aikajakauman osalta ne päihittivät satunnaisvalinnan. Tuloksemme viittaavat siihen, että AL-COMBINE saattaa olla tehokas tapa tuottaa johdonmukaisesti ylivoimaisia QSAR-malleja rajoitetulla näytemäärällä.

**Tulos**

Aktiiviset oppimisstrategiat COMBINE-analyysin avulla: uusia temppuja vanhalle koiralle.

**Esimerkki 1.2393**

Virukset ovat merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja kaikkialla maailmassa. Virushiukkasten pienimmän annoksen määrittäminen, joka voi aiheuttaa infektion, eli pienimmän tartunta-annoksen (MID), on tärkeää riskinarviointimallien kehittämiseksi elintarvikkeiden ja veden käsittelyn alalla sekä asianmukaisten infektioiden torjuntastrategioiden toteuttamiseksi terveydenhuollon toimintaympäristöissä. Sekä hengitystie- että suolistoviruksia voi irrota tartunnan saaneista henkilöistä korkeina pitoisuuksina myös silloin, kun infektio on oireeton. Jo olemassa olevien vasta-aineiden on osoitettu vaikuttavan tarttuvaan annokseen ja suojaavan uudelle tartunnalle monien mutta ei kaikkien virusten osalta. Useimmat hengitystievirukset näyttävät olevan yhtä tarttuvia ihmisissä kuin kudosviljelmissä. Influenssaviruksen, rinoviruksen ja adenoviruksen \1 TCID 50 -annosten on raportoitu tartuttavan 50 prosenttia testatusta väestöstä. Samoin pienet annokset suolistoviruksia, norovirusta, rotavirusta, echovirusta, poliovirusta ja hepatiitti A -virusta, aiheuttivat tartunnan ainakin osalle testatuista vapaaehtoisista. Useat tekijät voivat vaikuttaa virusten tarttuvuuteen kokeellisesti tartunnan saaneissa vapaaehtoisissa ihmisissä. Näitä ovat isäntä- ja patogeenitekijät sekä kokeellinen menetelmä. Tämän vuoksi ihmisvirusten ilmoitettuja infektiivisiä annoksia on tulkittava varovaisesti.

**Tulos**

Elintarvikkeiden ja ympäristön välityksellä tarttuvien tärkeimpien ihmisten hengitystie- ja suolistovirusten pienin tartuttavuusannos.

**Esimerkki 1.2394**

Pienistä häiritsevistä RNA:ista (siRNA:ista) on tullut tehokkaimpia ja laajimmin käytettyjä geenien vaimentamisreagensseja käänteisessä funktionaalisessa genomitutkimuksessa ja molekyyliterapiassa. Keskeinen haaste tehokkaan geeninvaimennuksen aikaansaamiseksi erityisesti terapeuttisia tarkoituksia varten on ensisijaisesti riippuvainen RNAi-kohdistussekvenssin tehokkuudesta ja spesifisyydestä. Kuitenkin vain rajallinen määrä siRNA:ita pystyy aiheuttamaan erittäin tehokasta ja sekvenssispesifistä geenin vaimentamista RNA-interferenssimekanismin (RNAi) avulla. Lisäksi siRNA:n aiheuttaman geenin vaimentamisen tehokkuutta voidaan mitata kokeellisesti vain kohdegeenin ilmentymisen estämisen perusteella. Siksi on tärkeää luoda täysin vankka ja vertaileva validointijärjestelmä suunniteltujen siRNA:iden tehokkuuden määrittämiseksi. Tässä tutkimuksessa olemme kehittäneet luotettavan ja kvantitatiivisen reportteripohjaisen siRNA-validointijärjestelmän, joka koostuu lyhyestä synteettisestä DNA-fragmentista, joka sisältää kiinnostavan RNAi-kohdistussekvenssin, ja kahdesta ekspressiovektorista reportterin kohdentamiseksi ja siR-NA:n ilmentymisen käynnistämiseksi. SiRNA:iden tehokkuutta mitataan niiden kyvyllä estää kohdentavan reportterigeenin ilmentymistä helposti kvantifioitavilla lukemilla, kuten tehostetun vihreän fluoresenssiproteiinin (EGFP) ja tulikärpäslukiferaasin. Käyttämällä ihmisen hepatiitti B -viruksen (HBV) pinta-antigeeniä (HBsAg) ja kasvainsuppressoriproteiinia p53 vastaan täysin analysoituja siRNA:ita olemme osoittaneet, että tämä järjestelmä voi raportoida vastaavien siRNA:iden tehokkuuden tehokkaasti ja uskollisesti. Lisäksi olemme soveltaneet tätä järjestelmää sellaisten erittäin tehokkaiden siRNA:iden seulontaan ja tunnistamiseen, jotka voisivat spesifisesti estää hiiren matriksin metalloproteinaasi-7:n (MMP-7), Epstein-Barr-viruksen (EBV) latentin membraaniproteiinin 1 (LMP1) ja ihmisen seriini-/treoniinikinaasi AKT1:n ilmentymistä. Koska tämän uudenlaisen reportteripohjaisen siRNA-validointijärjestelmän rakentamiseen tarvitaan vain helposti saatavilla oleva lyhyt synteettinen DNA-fragmentti, tämä järjestelmä tarjoaa tehokkaan strategian erittäin tehokkaiden siRNA:iden seulontaan, mutta se myös edistää RNAi:n käyttöä nisäkkäiden uusien geenien toiminnan tutkimiseen.

**Tulos**

Uudenlainen siRNA-validointijärjestelmä toiminnallista seulontaa ja tehokkaiden RNAi-koettimien tunnistamista varten nisäkässoluissa.

**Esimerkki 1.2395**

SARS-CoV-2:n, COVID-19:n aiheuttajan, ilmaantumisesta ja puhkeamisesta on nopeasti tullut maailmanlaajuinen huolenaihe, ja se on korostanut tarvetta nopeisiin, herkkiin ja spesifisiin välineisiin kiertävien virusten valvomiseksi. Tässä esitämme CRISPR-pohjaisen nukleiinihappojen havaitsemisen yhteydessä käytettäviä määritysmalleja ja kokeellisia resursseja, jotka voivat olla arvokkaita jatkuvassa seurannassa. Tarjoamme määritysmalleja 67 viruslajin ja -alalajin havaitsemiseen, mukaan lukien: SARS-CoV-2, fylogeneettisesti sukua olevat virukset ja virukset, joilla on samankaltainen kliininen taudinkuva. Suunnitelmat ovat tulosta algoritmeista, joita kehitämme sellaisten nukleiinihappojen havaitsemismenetelmien nopeaan suunnitteluun, jotka kattavat genomisen monimuotoisuuden ja joiden ennustetaan olevan erittäin herkkiä ja spesifisiä. Suunnitelmiemme joukosta seuloimme kokeellisesti 4 SARS-CoV-2-suunnitelmaa CRISPR-Cas13-detektorijärjestelmällä ja testasimme sitten laajasti parhaiten toimivaa SARS-CoV-2-määritystä. Osoitamme tämän määrityksen herkkyyden ja nopeuden käyttämällä synteettisiä kohteita fluoresenssi- ja lateraalivirtausilmaisulla. Lisäksi toimittamaamme protokollaa voidaan laajentaa muiden 66 toimitetun mallin testaamiseen. Määritysmallit ovat saatavilla osoitteessa https://adapt.sabetilab.org/.

**Tulos**

CRISPR-pohjainen valvonta COVID-19:n varalta genomisesti kattavan koneoppimisen avulla

**Esimerkki 1.2396**

Dendriittisolut ilmentävät lektiinireseptoreita, kuten DC-SIGN-reseptoria, joiden avulla nämä solut pystyvät havaitsemaan erilaisissa bakteeri- ja viruspatogeeneissa esiintyviä glykaaneja. DC-SIGN:n vuorovaikutus hiilihydraattiosien kanssa käynnistää dendriittisolujen kypsymisen ja edistää patogeenien endosytoosia, mikä on näiden ammattimaisten antigeenin esittelevien solujen tärkeä ominaisuus. Patogeenien ottaminen dendriittisoluihin voi johtaa antigeenien ristipresentaatioon tai näiden solujen infektioon, mikä lopulta johtaa virusspesifisten T-solujen aktivoitumiseen imusolmukkeissa. DC-SIGNin ja influenssa A -virusten vuorovaikutuksesta tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa osoitetaan, että virus, jonka hemagglutiniinissa on epäkäytännöllinen reseptorin sitoutumiskohta, voi lisääntyä DC-SIGN:ia ilmentävissä soluissa. Myös ilman sialiinihappoja, jotka ovat influenssa A -virusten reseptori, nämä virukset lisääntyvät DC-SIGNia ilmentävissä soluissa, mukaan lukien ihmisen dendriittisolut. Lisäksi DC-SIGN-välitteisen infektion tehokkuus riippuu viruksen hemagglutiniinin glykosylaation laajuudesta.

**Tulos**

DC-SIGNin sitoutuminen influenssa A -virusten hemagglutiniiniin tukee viruksen replikaatiota DC-SIGNia ilmentävissä soluissa.

**Esimerkki 1.2397**

Optimoitujen nanohiukkasten suunnittelu tarjoaa lupaavan strategian, jonka avulla DNA-rokotteet voivat ylittää erilaisia fysiologisia esteitä ja saada aikaan spesifisen ja suojaavan limakalvoimmuniteetin intranasaalisesti annettuna. Tässä raportoimme uudesta suunnitellusta nanohiukkasjärjestelmästä, jossa anioniset liposomit (AL) on sisällytetty kitosaani/DNA (CS/DNA) -kompleksiin. Konstruoidut AL/CS/DNA-nanohiukkaset, joiden soluihin imeytyminen on tehostunut, voivat kuljettaa karieksen vastaista DNA-rokotetta pGJA-P/VAX:a nenän limakalvoille. TEM-tulokset osoittivat, että AL/CS/DNA:lla oli pallomainen rakenne. Geelielektroforeesilla osoitettiin korkea DNA:n latauskyky ja tehokas DNA-suojaus nukleaasia vastaan. AL/CS/DNA:n pintavaraus riippui voimakkaasti pH-ympäristöstä, mikä mahdollisti ladatun DNA:n vapautumisen solunsisäisesti pH-välitteisesti. Perinteiseen CS/DNA-järjestelmään verrattuna uusi suunnittelumme paransi transfektiotehokkuutta ja pidensi AL/CS/DNA:n viipymisaikaa nenän limakalvon pinnalla. Nämä erinomaiset ominaisuudet mahdollistavat sen, että AL/CS/DNA indusoi eläinkokeessa merkittävästi (p,0,01) korkeamman erittyvän IgA:n (SIgA) tason kuin CS/DNA ja pidempiaikaisen limakalvojen immuniteetin. Toisaalta AL/CS/DNA:lla oli minimaalinen sytotoksisuus. Nämä tulokset viittaavat siihen, että kehitetyt nanohiukkaset tarjoavat potentiaalisen alustan DNA-rokotteen pakkaamiseen ja levittämiseen limakalvoimmuniteetin tehokkaamman aikaansaamisen varmistamiseksi.

**Tulos**

Nenän limakalvon kautta tapahtuvan karieksen vastaisen DNA-rokotteen tehostettu toimittaminen ja immunogeenisuus anionisten liposomien sisällyttämisellä kitosaani/DNA-komplekseihin.

**Esimerkki 1.2398**

Neurotrooppinen hiirten koronavirus MHV-JHM (JHMV) aiheuttaa aivotulehdusta ja paralyyttistä demyelinoivaa tautia alttiissa hiiri- ja rottakannoissa ja toimii mallina ihmisen demyelinoiville sairauksille, kuten multippeliskleroosille. Tässä tiedonannossa kerromme, että luonnossa esiintyvän neuropeptidin, fl-endorfiinin, kerta-annos aivonsisäisesti vähensi JHMV:n aiheuttaman paralyyttisen demyelinoivan taudin esiintyvyyttä 40-50 prosenttia C57B1/6-hiirillä. Taudilta suojautumiseen liittyi merkittävästi vähentynyt viruksen lisääntyminen aivoissa jo 3 päivää tartunnan jälkeen, eikä sitä esiintynyt säteilytetyillä tai immunokompetenteilla hiirillä. Tiedot viittaavat siihen, että fl-endorfiini aktivoi immuunijärjestelmän mekanismeja, joilla isäntä kestää JHMV-infektiota ja suojaa hiiriä taudilta.

**Tulos**

/3-Endorfiini suojaa hiiriä hiirten MHV-JHM-koronaviruksen aiheuttamalta neurologiselta sairaudelta.

**Esimerkki 1.2399**

Interferonin indusoima transmembraaniproteiini 3 (IFITM3) on rajoitustekijä, joka voi indusoitua virusinfektion ja interferonien (IFN) vaikutuksesta. Se estää monien virusten pääsyn ja replikaation, jotka ovat riippumattomia reseptorien käytöstä mutta riippuvaisia endosomeissa tapahtuvista prosesseista. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että IFITM3:lla on tärkeä rooli IFN-β:n RNA-viruksen käynnistämän tuotannon säätelyssä negatiivisella takaisinkytkentäisellä tavalla. IFITM3:n yliekspressio esti Sendai-viruksen laukaiseman IFN-β:n induktion, kun taas IFITM3:n knockdownilla oli päinvastainen vaikutus. Osoitimme myös, että IFITM3 oli konstitutiivisesti yhteydessä IRF3:een ja sääteli IRF3:n homeostaasia välittämällä IRF3:n autofagista hajoamista. Nämä havainnot viittaavat IFITM3:n uuteen estävään tehtävään RNA-viruksen käynnistämässä tyypin I IFN:n tuotannossa ja solujen antiviraalisissa vasteissa.

**Tulos**

IFITM3 estää tyypin I interferonin viruksen käynnistämän induktion välittämällä IRF3:n autofagosomista riippuvaista hajoamista.

**Esimerkki 1.2400**

Signaalilymfosyyttien aktivointimolekyyli (SLAM) on yksi koiran penikkatautiviruksen (CDV) reseptoreista. Tässä tutkimuksessa koira- ja kissasoluja, jotka ilmentävät koiran SLAM:ia ja joita kutsutaan nimillä A-72/cSLAM ja CRFK/cSLAM, perustettiin koiran penikkataudin in vitro -tutkimusta varten. Tuoreet CDV-isolaatit, KDK-1 ja 246, jotka kuuluvat genotyyppeihin Asia/H1 ja Asia/H2, kasvoivat nopeasti ja tuottivat erillisiä synkyytejä molemmissa SLAMia ilmentävissä soluissa. Viruksen neutralisointitesti (VN-testi) suoritettiin onnistuneesti näillä soluilla, ja tulokset osoittivat, että KDK-1:llä kokeellisesti tartunnan saaneiden koirien seerumeilla oli korkeammat VN-titterit homologiselle kannalle KDK-1 kuin heterologiselle kannalle 246 ja rokotteelle Onderstepoort. Nämä hiljattain perustetut solut, jotka ilmentävät koiran SLAM:ia, auttaisivat koiran penikkataudin virologisissa ja serologisissa analyyseissä. #

**Tulos**

Koira- ja kissasoluja, jotka ilmentävät koira- ja kissasolujen signaloivaa lymfosyyttien aktivaatiomolekyyliä, perustaminen koiran penikkatautivirustutkimusta varten.

**Esimerkki 1.2401**

Useat tutkimukset viittaavat siihen, että sikojen epidemiallisen ripuliviruksen (PEDV) avoin lukukehys 3 (ORF3) -geeni liittyy viruksen infektiivisyyteen ja patogeenisyyteen, mutta sen tehtävä on edelleen tuntematon. Tässä ehdotamme rakennemallia ORF3-proteiinille, joka koostuu neljästä TM-domeenista ja muodostaa tetrameerisen kokoonpanon. ORF3-proteiini voidaan havaita PEDV-infektoituneissa soluissa, ja se toimii ionikanavana sekä Xenopus laevis -okosyyteissä että hiivassa. Mutaatioanalyysi osoitti, että TM4:n Tyr170 on tärkeä kaliumkanavan aktiivisuuden kannalta. Lisäksi virustuotanto vähenee infektoituneissa Vero-soluissa, kun ORF3-geeni hiljennetään siRNA:lla. Mielenkiintoista on, että heikennetyn PEDV:n ORF3-geeni koodaa typistettyä proteiinia, jossa on 49 nukleotidin deletio, josta puuttuu ionikanava-aktiivisuus.

**Tulos**

PEDV ORF3 koodaa ionikanavaproteiinia ja säätelee virustuotantoa.

**Esimerkki 1.2402**

Jälleenlaivauskeskusten valinnasta tulee yhä tärkeämpää maailmanlaajuiselle logistiikkayhteisölle. Rahdinantajien ja huolitsijoiden näkökulmasta valinnan on oltava linjassa kustannustenhallintastrategian kanssa ja ylläpidettävä palvelun luotettavuutta yhteistyössä toimivien palveluntarjoajien kesken. Tässä asiakirjassa arvioidaan valintaa sekä meri- että ilmakuljetusvaihtoehtojen avulla ja yrityksen alkuperämaan vaikutuksesta. Fokusryhmäkeskustelujen avulla tunnistetaan jälleenlaivauskeskusten valintaan liittyviä kriittisiä tekijöitä, jotka ovat sekä laadullisia että määrällisiä. Näiden tekijöiden suhteellinen merkitys määritetään logistiikan sidosryhmien kollektiivisten näkemysten perusteella. Tämän jälkeen arvioidaan jälleenlaivauskeskusten kilpailukykyä AHP-menetelmällä. Analyysimme perustuu Manner-Kiinan ja Taiwanin välisen suoran kuljetusyhteyspolitiikan historialliseen täytäntöönpanoon. Tämän empiirisen työn perusteella voidaan todeta, että vaikka lähistöllä on muita satamia, joiden kuljetusmatkat ovat lyhyempiä ja jotka sijaitsevat lähempänä rahdin lähteitä, on edelleen olemassa ensisijaisia tekijöitä, kuten tullisäännökset, hallituksen politiikka ja yhteydet, joiden vuoksi jälleenlaivauskeskusta pidetään parempana.

**Tulos**

Jälleenlaivauskeskusten valinta rahdinantajan ja huolitsijan näkökulmasta katsottuna.

**Esimerkki 1.2403**

Jotta voitiin tutkia elektreettikalvojen sähköstaattisen kentän inaktivointivaikutuksia Bacillus subtilis -bakteeriin, elektreettikalvojen sähkökentän simuloimiseksi käytettiin tasopintaista elektrodijärjestelmää, ja tutkittiin, miten sähköstaattinen kenttä vaikuttaa B. subtiliksen elinkelpoisuuteen eri kestoilla. Havaittiin, että kenttä ja kesto voivat vaikuttaa huomattavasti B. subtiliksen eloonjäämisasteeseen. Lisäksi havaittiin, että bacilluksen elinkelpoisuus vähenee keston kasvaessa. Lisäksi B. subtilis -bakteerin vertaileva eloonjäämisaste (CSR) laskee 35 prosenttiin jopa lyhyen keston aikana, kun sovellettu kenttä saavuttaa riittävän korkean arvon, yli 15 kV/cm. Nämä osoittivat, että tasainen kenttä inaktivoi B. subtilis -bakteerin elinkelpoisuuden. Sovelletun kentän B. subtilis -bakteeria inaktivoivan vaikutuksen perusteella mitattiin ja keskusteltiin ladattujen polypropeenikalvojen tehokkuudesta B. subtilis -bakteerin inaktivoinnissa. r.

**Tulos**

Sähköstaattisen kentän inaktivointivaikutukset Bacillus subtilis -bakteeriin

**Esimerkki 1.2404**

Viimeisten 20 vuoden aikana pintaplasmoniresonanssi (SPR) ja sen kehittäminen kuvantamisen avulla (SPRi) ovat nousseet sopivaksi ja luotettavaksi alustaksi kliinisessä analyysissä biomolekyylien vuorovaikutusten laboratoriovapaaseen, herkkään ja reaaliaikaiseen seurantaan. Näin ollen tässä katsauksessa raportoidaan kliinisten kohteiden havaitsemisen nykytilasta SPR-pohjaisilla biosensoreilla monimutkaisissa matriiseissa (esim. seerumi, sylki, veri ja virtsa) sekä standardiliuoksissa, kun havaitsemisen parantamiseksi on käytetty innovatiivisia lähestymistapoja tai kehittyneitä instrumentteja. SPR-pohjaisten biosensoreiden periaatteet esitetään ensin tiivistetysti keskittyen muuntimen fysikaalisiin ominaisuuksiin, määritysten suunnitteluun, immobilisaatiokemiaan ja uusiin suuntauksiin, joilla toteutetaan järjestelmän analyyttisiä suorituskykyjä (esim. kytkentä nanohiukkasiin (NP)). Sitten tarkastellaan kriittisesti molekyylidiagnostiikassa kiinnostavien analyyttien, kuten hormonien (jotka ovat merkityksellisiä myös dopingin vastaisessa valvonnassa) ja tulehdus-, syöpä- ja sydämen vajaatoiminta-sairauksissa kiinnostavien biomarkkereiden havaitsemista. Vasta-aineiden havaitsemisesta kerrotaan immuunisairauksien diagnostiikan yhteydessä. Tämän jälkeen tarkastellaan nukleiinihappokohteita geneettisten sairauksien (esim. pistemutaatioiden ja yksittäisten nukleotidien polymorfismin, SNP:iden) sekä uusien kehittyvien kliinisten markkereiden (mikroRNA:n) ja patogeenien havaitsemiseksi. Lopuksi analysoitiin myös esimerkkejä taudinaiheuttajien havaitsemisesta immunosensoinnin avulla. Samanaikainen vertailu vertailumenetelmiin tehtiin asianmukaisesti, mikä osoittaa SPR-teknologian edistymisen kliinisissä rutiinianalyyseissä.

**Tulos**

Pintaplasmoniresonanssin sovellukset kliinisessä analyysissä

**Esimerkki 1.2405**

Taustaa: Hätätiloissa työskentelevän hoitohenkilökunnan riski sairastua sairaalainfektioihin voi aiheuttaa valtavaa psykologista stressiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, kuinka paljon rahaa päivystyspoliklinikan henkilökunta olisi valmis maksamaan sairaalahoitoon liittyvän vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) ehkäisemiseksi. Menetelmät: Tutkimuksessa käytettiin ehdollisen arvonmäärityksen lähestymistapaa, jossa käytettiin suljettua lomaketta. Tutkimusjaksolla 15. kesäkuuta 2003-30. kesäkuuta 2003 tehtiin mukavuusotanta kaikesta National Taiwan University Hospitalin päivystysosastolla työskentelevästä hoitohenkilökunnasta. Osallistujia haastateltiin vakiokyselylomakkeella, ja heitä pyydettiin valitsemaan, maksaisivatko he tietyllä hinnalla hypoteettisen SARS-rokotteen ostamisesta. Logistinen regressiomalli luotiin maksuhalukkuuden ja tarjouskysymyksissä tarjotun hinnan logaritmin välisen suhteen arvioimiseksi. Maksuhalukkuuden mediaani ja keskiarvo laskettiin. Tulokset: Haastateltavia oli yhteensä 115, ja suurin osa heistä oli sairaanhoitajia (68,7 %).

**Tulos**

Kuinka paljon olisit valmis maksamaan uuden vaarallisen tartuntataudin ehkäisemisestä: Tutkimus maksuhalukkuudesta päivystysosastolla työskentelevän hoitohenkilökunnan keskuudessa.

**Esimerkki 1.2406**

Yhteisöperäisen keuhkokuumeen etiologiaa ei ole helppo määrittää. Koska keuhkojen ultraäänitutkimus (LUS) on jo osoittautunut erinomaiseksi diagnoosivälineeksi keuhkoahtaumataudin diagnosoimiseksi, analysoimme sen hyödyllisyyttä lasten keuhkoahtaumataudin etiologisesti erilaisten tyyppien erottamisessa. Tutkimukseen osallistui 147 lasta, jotka joutuivat sairaalaan cAp:n vuoksi. Kaikille potilaille tehtiin LUS-kuvaus sairaalaan tullessa, ja useimmille potilaille tehtiin LUS-seurantatutkimus. LUS:lla havaitut konsolidaatiot viruksen aiheuttamassa CAP:ssa olivat merkittävästi pienempiä, mediaanihalkaisija 15 mm, kun taas epätyypillisessä bakteeri-cAp:ssa ne olivat 20 mm (p = 0,05) ja bakteeri-cAp:ssa 30 mm (p < 0,001). Useita konsolidoitumia havaittiin 65,4 prosentilla potilaista, joilla oli virusperäinen CAP, ja 17,3 prosentilla potilaista, joilla oli bakteeri-CAP (p < 0,001). Kahdenväliset konsolidoinnit olivat myös yleisempiä virus-capissa kuin bakteeri-capissa (51,9 % vs. 8,0 %, p < 0,001). Seurannassa konsolidaatioiden taantumista havaittiin 96,6 %:lla potilaista, joilla oli bakteeri-cap, ja 33,3 %:lla potilaista, joilla oli virus-cap (p < 0,001). Huomasimme LUS:n soveltuvan erityisen hyvin bakteeri-CAP:n erottamiseen muusta etiologiasta johtuvasta CAP:sta. LUS:ää on kuitenkin tulkittava kliinisten ja laboratoriolöydösten valossa. Lapsuusiän yhteisperäinen keuhkokuume (CAP) on yleinen alempien hengitysteiden infektio ja tärkein yksittäinen kuolleisuuden syy esikouluikäisillä lapsilla kehitysmaissa 1 . Kehittyneissä maissa CAP aiheuttaa merkittävän tautitaakan, ja sen vuosittaiseksi ilmaantuvuudeksi on arvioitu 14,5 tapausta 10 000:ta 0-16-vuotiasta lasta kohti 2 . CAP:n diagnosointi lapsilla voi olla haastavaa, koska mitään patognomonista merkkiä tai oiretta ei ole 3 . Hengitystievirukset ovat esikouluikäisten lasten yleisin CAP:n aiheuttaja, jonka jälkeen tulevat bakteerit, erityisesti Streptococcus pneumoniae. Epätyypilliset bakteerit Mycoplasma pneumoniae ja Chlamydophila pneumoniae ovat yleisiä keuhkokuumeen aiheuttajia yli 5-vuotiailla lapsilla 4 . Aiheuttajan tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää erityisesti sairaalahoitoa vaativien lasten kohdalla, sillä se ohjaa asianmukaisen hoidon valintaa. Lasten CAP:n mikrobidiagnoosia ei kuitenkaan ole helppo määrittää ilman invasiivisia toimenpiteitä, joita tehdään vain harvoin tässä ikäryhmässä 2,5 . Keuhkokuume voi olla hoitamattomana hengenvaarallinen sairaus 6 . Antibioottihoito on aluksi empiiristä, ja siihen vaikuttavat epidemiologiset, kliiniset ja radiologiset löydökset. Slovenialaisissa ohjeissa suositellaan penisilliinipohjaista antibioottia ensilinjan hoidoksi komplisoitumattomaan bakteeriperäiseen CAP:hen lapsiväestössä. Makrolidiantibiootteja olisi käytettävä oletettuun epätyypilliseen bakteeriperäiseen CAP:hen 7 . Lapset, joilla on komplisoitumaton virusperäinen CAP, tarvitsevat vain tukihoitoa 6 . Bakteeriperäisen keuhkokuumeen, epätyypillisen bakteeriperäisen keuhkokuumeen tai virusperäisen keuhkokuumeen kliiniset piirteet ovat usein päällekkäisiä, eikä niitä voida käyttää luotettavasti eri etiologioiden erottamiseen toisistaan 8 . Sama pätee verikokeisiin, kuten täydelliseen verenkuvaan (CBC) ja erotusarvoihin sekä akuutin faasin reaktioihin. Normaali valkosolujen (WBC) määrä ja alhainen C-reaktiivinen proteiini (CRP) eivät sulje pois bakteeriperäistä CAP:tä 6 . Toisaalta seerumin alhaisella prokalsitoniinipitoisuudella (PCT; <0,25 ng/ml) todettiin äskettäin olevan 96 prosentin negatiivinen ennustearvo (95 prosentin luottamusväli [CI] 93-99), 85 prosentin herkkyys (95 prosentin CI 76-95) ja 45 prosentin spesifisyys (95 prosentin CI 40-50) tunnistettaessa lapsia, joilla ei ole tyypillistä bakteeriperäistä CAP:tä 9 .

**Tulos**

keuhkojen ultraäänitutkimuksen hyödyllisyys lasten keuhkokuumeen etiologisessa diagnosoinnissa.

**Esimerkki 1.2407**

Malariakuume on levinnyt trooppisille kehitysalueille jo pitkään ja aiheuttanut suurta sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Aiheuttajaorganismi on Plasmodium-suvun alkueläinloinen, joka leviää ihmiseen tartunnan saaneen Anopheles-hyttysen puremasta. Puremisen aikana Anopheles-hyttysen syljen proteiini auttaa veren syömiskäyttäytymisessä ja sillä on kyky saada aikaan isännän immuunivaste. Tämä tutkimus edustaa immunoinformatiikan lähestymistapoja, joiden avulla voidaan suunnitella usean epitoopin alayksikkörokote Anopheles-hyttysen syljen proteiineja käyttäen. Suunnitellun alayksikkörokotteen immunogeenisuutta, allergeenisuutta ja fysiokemiallisia parametreja arvioitiin. Rokoteproteiinin vakauden lisäämiseksi tehtiin disulfiditekniikkaa alueella, jolla on suuri liikkuvuus. Lisäksi tehtiin koodonien mukauttamista ja in silico -kloonausta, jotta voitiin varmistaa suunnitellun alayksikkörokotteen parempi ilmentyminen E. coli K12 -ekspressiojärjestelmässä. Lopuksi rokoteproteiinille ja TLR-4-reseptorille tehtiin molekyylidockaus- ja simulointitutkimus sitoutumisen vapaan energian ja kompleksin vakauden määrittämiseksi. Suunnitellun alayksikkörokotteen havaittiin lisäksi aiheuttavan sylkirauhasen vastaista immuniteettia, jolla voi olla kyky estää Plasmodiumin itiöeläinten pääsy ihmisisäntään. Malaria on edelleen yksi tuhoisimmista ja tappavimmista tartuntataudeista, jolle on ominaista ajoittainen korkea kuume, ja sen toinen muoto, aivomalaria, johtaa neurologisiin komplikaatioihin, kuten aivovammoihin ja koomaan 1,2 . Maailman terveysjärjestön (WHO) viimeisimmän arvion mukaan joulukuussa 2016 raportoitiin lähes 212 miljoonaa malariatapausta ja 42 900 kuolemantapausta 91 maassa maailmanlaajuisesti 3 . Väestöryhmän suuri riski sairastua malariatartuntaan riippuu useista tekijöistä, kuten alle 5-vuotiaista lapsista 4 , potilaista, joilla on samanaikainen HIV-infektio 4 , raskaana olevista naisista 4 , liikkuvasta väestöstä 4,5 ja matkustajista 6 . Malarian aiheuttajaorganismi on Plasmodium-sukuun kuuluva alkueläinparasiitti, ja se leviää tartunnan saaneen Anopheles-hyttysen naaraan puremasta 7 . Plasmodiumia on pääasiassa neljä lajia, nimittäin P. falciparum, P. ovale, P. malariae ja P. vivax, jotka ovat vastuussa ihmisen katastrofaalisesta sairastumisesta. Viime aikoina P. knowlesi -lajia on pidetty viidentenä lajina, joka voi aiheuttaa malariatartunnan ihmiselle Kaakkois-Aasian maissa, pääasiassa Malesiassa 8 . Jos puhutaan tartunnan vakavuudesta ja taudin levinneisyydestä, P. falciparum on loisen vakavin muoto kuin muut, jotka johtavat suurimpaan osaan kuolemantapauksista, kun taas P. vivax on laajimmin levinnyt ihmisloinen Saharan eteläpuolisen Afrikan alueen ulkopuolella ja aiheuttaa valtavaa sairastavuutta. Malarialoisen elinkaari koostuu neljästä vaiheesta, jotka ovat maksavaihe, verivaihe ja siirtovaihe ihmisessä, kun taas viimeinen vaihe on hyttysvaihe, ja koska tavoitteena on tuhota sairaus, jokaista vaihetta on tarkasteltava hoidossa 9 . Artemisiiniyhdistelmähoito on P. falciparum -infektion ensilinjan hoito alueilla, joilla klorokiiniresistenssi on kehittynyt. Nopean vaikutuksen alkamisen ohella artemisiini ja sen johdannaiset poistuvat nopeasti ihmiskehosta, joka tarvitsee yhdistelmähoitoon hitaasti puhdistuvan lääkeaineen

**Tulos**

Uudet immunoinformatiikan lähestymistavat moniepitooppisen alayksikkörokotteen suunnittelemiseksi malariaa vastaan tutkimalla Anophelesin syljen proteiinia OPEN.

**Esimerkki 1.2408**

GH ja GH-reseptorit ilmentyvät koko elämän ajan, ja GH saa aikaan monenlaisia vasteita, kuten kasvua ja muuttunutta aineenvaihduntaa. Siksi on tärkeää ymmärtää GH:n signaalireittien ja soluvasteiden koko kirjo. Sovelsimme massaspektrometriaan perustuvaa fosfoproteomiikkaa yhdistettynä stabiiliin isotooppimerkintään aminohapoilla soluviljelmässä identifioidaksemme proteiineja, jotka fosforyloituvat nopeasti vasteena GH:lle 3T3-F442A preadiposyyteissä. Tunnistimme 132 fosfosyyttiä 95 proteiinista, joiden fosforylaatio lisääntyi nopeasti (5 tai 15 min) GH:sta riippuvaisesti tilastollisesti merkitsevästi yli tai yhtä paljon kuin 50 %, ja 96 fosfosyyttiä 46 proteiinista, joiden GH:n aleneva säätely oli yli tai yhtä paljon kuin 30 %. Useat GH:n stimuloimista fosforylaatiokohdista olivat tunnettuja (esim. regulatoriset Thr/Tyr-kohdat Erks 1:ssä ja 2:ssa, Tyr transkriptiosignaalien (Stat) 5a ja 5b:ssä, Ser939 tuberoosiskleroosiproteiinissa (tuberous sclerosis protein, TSC) 2:ssa tai tuberiinissa). Loput 126 GH:n stimuloimaa kohdetta eivät olleet aiemmin yhteydessä GH:han. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes -tietokannan analyysi GH-stimuloitujen paikkojen polkuanalyyseistä osoitti, että ne rikastuvat proteiineilla, jotka liittyvät insuliini- ja mammalian target of rapamycin (mTOR) -reitteihin, aktiinisytoskeletin säätelyyn ja fokaalisiin adheesioihin. Akt/proteiinikinaasi A:n konsensuskohdat (RXRXXS/T) olivat yleisimmin fosforyloituja konsensuskohtia. Immunoblottaus vahvisti GH-stimuloidun fosforylaation kaikissa seitsemässä testatussa uudessa GH-riippuvaisessa kohteessa [proliinirikkaan Akt-substraatin, 40 kDA:n (PRAS40), mTOR:n säätelyyn liittyvän proteiinin (regulatory associated protein of mTOR), ATP-sitraattilyaasin (ATP-citrate lyase), Na ϩ /H ϩ -vaihdin-1:n (Na ϩ /H ϩ -vaihdin-1), N-myc:n myötävirtaan säädellyn geenin 1 (N-myc downstream regulated gene 1) ja Shc:n (Shc) säätelykohteet]). Immunoblot-tulokset viittaavat siihen, että monet, ellei jopa useimmat, tässä laajamittaisessa kvantitatiivisessa fosfoproteomiikka-analyysissä tunnistetuista GH:n stimuloimista fosfosyyttikohteista, mukaan lukien useiden Akt/ mTOR-kompleksi 1 -reitin proteiinien kohteet, fosforyloidaan vasteena GH:lle. Niiden tunnistaminen laajentaa merkittävästi käsitystämme GH:n säätelemistä solutoiminnoista. (Molecular Endocrinology 26: 1056 -1073, 2012).

**Tulos**

Tutkimusresurssi: Kvantitatiivinen fosfoproteomiikka: Uusien kasvuhormonien säätelemien fosforylaatiokohtien tunnistaminen kvantitatiivisella fosfoproteomiikan menetelmällä

**Esimerkki 1.2409**

Useilla ihmisen monoklonaalisilla vasta-aineilla (hmAb), kuten b12, 2G12 ja 2F5, on suhteellisen voimakas ja laaja HIV-1:tä neutraloiva vaikutus. Niiden aikaansaaminen in vivo HIV-1:n kuoriglykoproteiiniin (Env) perustuvilla rokote-immunogeeneillä ei kuitenkaan ole onnistunut. Olemme esittäneet hypoteesin, että HIV-1 on kehittänyt strategian, jonka avulla se voi vähentää tai poistaa tällaisten vasta-aineiden erittäin konservoituneiden epitooppien immunogeenisuutta käyttämällä "aukkoja" (ihmisen ituradan B-solureseptorirepertuaarissa (BCR) ei ole näiden epitooppien puuttumista tai hyvin heikkoa sitoutumista, joka ei riitä tehokkaan immuunivasteen käynnistämiseen ja/tai ylläpitämiseen). Aloittaaksemme tämän hypoteesin testaamisen olemme suunnitelleet ituradan kaltaisia vasta-aineita, jotka vastaavat lähinnä b12:ta, 2G12:ta ja 2F5:tä sekä X5:tä, m44:tä ja m46:ta, jotka ovat ristireaktiivisia mutta joilla on suhteellisen heikko neutraloiva aktiivisuus kuin natiivisti esiintyvillä vasta-aineilla koon ja/tai muiden vaikutusten vuoksi. Sukusolujen kaltaiset X5, m44 ja m46 sitoutuivat suhteellisen suurella affiniteetilla kaikkiin testattuihin Env:iin. Sen sijaan ituradan kaltaiset b12, 2G12 ja 2F5 eivät ELISA-testissä sitoutuneet mitattavasti Env:iin, vaikka vastaavat kypsät vasta-aineet sitoutuivat. Nämä tulokset antavat alustavaa näyttöä siitä, että konservoituneita haavoittuvia epitooppeja sisältävät Env-rakenteet eivät välttämättä käynnistä humoraalisia vasteita sitoutumalla itiöllisiin vasta-aineisiin. Vaikka tällaiset vasteet käynnistyvät hyvin heikon sitoutumisen kautta, jota ei voida havaita määrityksessämme, on todennäköistä, että vasteet X5:n, m44:n ja m46:n epitooppeja sisältäviin rakenteisiin ja muihin vasta-aineisiin, jotka sitovat ituradan BCR:ää paljon suuremmalla affiniteetilla/aviditeetilla, syrjäyttävät ne. Jos tämä hypoteesi saa lisää tukea, se voi auttaa ymmärtämään, miten HIV-1 kiertää immuunivasteet, ja tarjota uusia konsepteja tehokkaiden rokote-immunogeenien suunnitteluun.

**Tulos**

Laajasti neutraloivien vasta-aineiden sukulinjan kaltaisilla edeltäjillä ei ole mitattavissa olevaa sitoutumista HIV-1:n kuoriglykoproteiineihin: vaikutukset immuunivasteiden kiertämiseen ja rokote-immunogeenien suunnitteluun NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.2410**

Syitä vuoden 2019 koronavirustautien (COVID-19) vakavuuden suureen vaihteluun eri maissa ei tiedetä. Kahdessa viimeaikaisessa tutkimuksessa on esitetty yhteys BCG-rokotuspolitiikan ja COVID-19:n aiheuttaman sairastuvuuden ja kuolleisuuden välillä. Tässä tutkimuksessa verrattiin COVID-19:n vaikutusta kuolemantapausten määränä (CFR) sellaisten maiden välillä, joissa tautitaakka oli suuri, ja niiden maiden välillä, joissa BCG-rokotuspolitiikka oli uusittu, olettaen, että uusintarokotuskäytännöt olisivat antaneet väestölle lisäsuojaa vakavaa COVID-19:tä vastaan. Löysimme merkittävän eron näiden kahden maaryhmän välisessä CFR:ssä. Tietomme tukevat entisestään näkemystä, jonka mukaan yleisellä BCG-rokotuksella on suojaava vaikutus COVID-19:n kulkuun, mikä todennäköisesti estää taudin etenemisen vakavaksi taudiksi ja kuoleman. BCG-rokotteen kliinisiä kokeita tarvitaan kiireellisesti, jotta voidaan osoittaa sen hyödyllinen rooli COVID-19:n hoidossa, kuten epidemiologiset tiedot osoittavat, erityisesti maissa, joissa ei ole yleistä BCG-rokotuspolitiikkaa.

**Tulos**

BCG-rokotuksen ja COVID-19:n yhdistäminen: Lisätiedot Kirjoittajat, heidän akateemiset tutkintonsa, nimityksensä ja sidonnaisuutensa.

**Esimerkki 1.2411**

Suu- ja sorkkatautivirus (FMDV) on Picornaviridae-heimoon kuuluvan Aphthovirus-suvun tyyppilaji. Positiivisjuosteisten RNA-virusten aiheuttama solujen infektio johtaa solunsisäisten kalvojen uudelleenjärjestelyyn viruksen replikaatiokomplekseiksi. Näiden kalvojen alkuperää ei tunneta, mutta solun autofagiaprosessin indusoiminen on hyödyllistä polioviruksen replikaatiolle, mikä viittaa siihen, että se voisi olla hyödyllistä myös muille picornaviruksille. Käyttämällä konfokaalimikroskopiaa osoitimme FMDV-infektoituneissa soluissa ei-rakenteellisten virusproteiinien 2B, 2C ja 3A yhteislokalisaation LC3:n (autofagosomin merkkiaine) kanssa ja viruksen rakenneproteiinin VP1:n kanssa Atg5:n (autofagiaan liittyvä proteiini) ja LC3:n kanssa LAMP-1:n kanssa. Tärkeää on, että FMDV-infektoituneen solun käsittely autofagiaa indusoivalla rapamysiinillä lisäsi viruksen tuottoa, ja autofagosomaalisen reitin estäminen 3-metyyliadeniinilla tai pienillä häiritsevillä RNA:illa vähensi viruksen replikaatiota. Kaiken kaikkiaan nämä tutkimukset viittaavat vahvasti siihen, että autofagialla voi olla tärkeä rooli FMDV:n replikaation aikana. Julkaisija: Elsevier Inc. Virology 410 (2011) 142-150

**Tulos**

Suu- ja sorkkatautivirus käyttää autofagista reittiä viruksen replikaation aikana.

**Esimerkki 1.2412**

Sian ruoansulatuskanavasta eristettyjen yhteensä 310 bakteerikannan aktiivisuus tarttuvan gastroenteriitin (TGE) koronavirusta ja muita suolistopatogeeneja vastaan testattiin. Aktiivisuuden perusteella kannat Probio-38 ja Probio-37 valittiin potentiaalisiksi probiooteiksi, ja ne tunnistettiin Lactobacillus plantarum Probio-38:ksi ja Lactobacillus salivarius Probio-37:ksi 16S rRNA -geenin sekvensoinnilla. Näiden kantojen supernatantit estivät TGE-koronavirusta in vitro ST-soluissa ilman sytopatiaa jopa 72 tunnin inkubaation jälkeen. Molemmat kannat selviytyivät hyvin synteettisessä mahamehussa. Kannat olivat vastustuskykyisiä 5 %:lle sian sappea ja niillä oli antimikrobista aktiivisuutta kaikkia testattuja 13:aa suolistoperäistä bakteeripatogeeniä vastaan. Nämä kannat olivat myös vastustuskykyisiä useimmille analysoiduille antibiooteille. Tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen ja suolistoperäisten bakteeripatogeenien estäminen sekä sappitoleranssi, korkea eloonjäämisaste mahamehussa ja antibioottiresistenssi osoittavat, että nämä kaksi eristettyä bakteerikantaa ovat ihanteellisia probioottikandidaatteja eläinkäyttöön asianmukaisten in vivo -kokeiden jälkeen.

**Tulos**

Sian ruoansulatuskanavasta peräisin olevat oletetut probioottiset Lactobacillus spp. estävät tarttuvaa gastroenteriittiä aiheuttavaa koronavirusta ja suolistoperäisiä bakteeripatogeeneja.

**Esimerkki 1.2413**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronaviruksen dimeerisen pääproteaasin kemiallista denaturointiherkkyyttä guanidiniumkloridille tutkittiin fluoresenssispektroskopian, sirkulaarisen dikroismin, analyyttisen ultracentrifugin ja entsyymiaktiivisuuden muutoksen avulla. Dimeerinen entsyymi dissosioitui guanidiniumkloridipitoisuudessa ,0,4 M, jolloin entsyymiaktiivisuuden menetys korreloi läheisesti alayksikön dissosioitumisen kanssa. Guanidiniumkloridin pitoisuuden lisääminen edelleen aiheutti entsyymin reversiibelin kaksivaiheisen hajoamisen. C-terminaalisen domeenin typistämän entsyymin taittuminen noudatti sitä vastoin yksifaasista taittumiskäyrää. Kokopitkästä proteaasista rakennettiin erilaisia mutantteja (W31 ja W207/W218), joissa tryptofanyylijäämä(t) oli(vat) mutaantunut fenyylialaniiniksi C-terminaalisessa tai N-terminaalisessa domeenissa. Näiden mutanttien taittumiskäyrät olivat yksifaasisia, mutta ne vastasivat proteaasin ensimmäistä ja toista vaihetta. Proteaasin taittumisen välivaihe edusti siten taittunutta C-terminaalista domeenia mutta taittumatonta N-terminaalista domeenia, joka on entsymaattisesti inaktiivinen säätelyominaisuuksien menettämisen vuoksi. Eri entsyymimuotoja karakterisoitiin hydrofobisuuden ja koon ja muodon jakaumien suhteen. Tarjoamme suoraa näyttöä C-terminaalisen domeenin toiminnallisesta roolista SARS-koronaviruksen pääproteaasin katalyyttisen N-terminaalisen domeenin stabiloinnissa.

**Tulos**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen pääproteaasin käänteinen avautuminen guanidiniumkloridissa.

**Esimerkki 1.2414**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. 4 W underink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group : Jatkoa satunnaistetulle, kaksoissokkoutetulle, monikeskustutkimukselle linezolid vs. vankomysiini nosokomiaalista keuhkokuumetta sairastavien potilaiden hoidossa. Clin Ther 2003 ; 25 : 980-92. 5 Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO : Linezolid: oksatsolidinoniantimikrobiolinen aine. Clin Ther 2001 ; 23 : 356-91. 6 P erry CM, Jarvis B : Linezolid: katsaus sen käyttöön vakavien grampositiivisten infektioiden hoidossa.

**Tulos**

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\* Le taux de mortalité du SRAS a été estimé à 13,2 % chez les moins de 60 ans et à 43,3 % chez les plus de 60 ans Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän taudinaiheuttajan leviämisen epidemiologiset taustatekijät seuraavissa maissa

**Esimerkki 1.2415**

Lonicera japonica Thunb. on tärkeä lääkekasvi. L. japonican sekundaariset aineenvaihduntatuotteet ovat moninaisia ja niiden määrät vaihtelevat kehityksen aikana, mikä johtaa sen lääketieteellisen arvon epäselvään arviointiin. Toissijaisten aineenvaihduntatuotteiden säätelymekanismin paljastamiseksi kukintavaiheiden aikana tehtiin transkriptomisia, proteomisia ja metabolomisia analyysejä. Omic-datan integrointianalyysi osoitti, että aineenvaihdunnan muutokset kukan kehitysvaiheiden aikana liittyivät pääasiassa sokeriaineenvaihduntaan, lipopolysakkaridien biosynteesiin, hiilen muuntamiseen ja sekundaariseen aineenvaihduntaan. Proteomianalyysi paljasti, että ainutlaatuisesti tunnistetut proteiinit olivat pääasiassa mukana glykolyysi/fenyylipropanoidit- ja trikarboksyylihappokierto/terpenoidirunko -reiteillä varhais- ja myöhäisvaiheissa. Transketolaasi tunnistettiin yleisesti viidessä kehitysvaiheessa ja se lisääntyi 2-kertaisesti kultakukkavaiheessa verrattuna nuoren silmun vaiheeseen. Yksinkertaisia fenyylipropanoideja/flavonoideja ja 1-deoksi-D-ksyluloosa-5-fosfaattia kertyi varhaisvaiheissa ja ne lisääntyivät myöhäisvaiheissa. Nämä tulokset osoittavat, että fenyylipropanoidit kerääntyivät aktivoituneen glykolyysiprosessin seurauksena varhaisvaiheissa, kun taas terpenoidien biosynteettisiä reittejä saattaa edistää transketolaasiin sisältyvä säätelypiiri L. japonican kukan kehityksen myöhäisvaiheissa. Biologinen merkitys: Lonicera japonica Thunb. on kotoperäinen laji Itä-Aasiassa ja sitä käytetään perinteisessä kiinalaisessa lääketieteessä. Sekundaaristen aineenvaihduntatuotteiden säätelymekanismin paljastamiseksi kukintavaiheiden aikana suoritettiin transkriptomisia, proteomisia ja metabolomisia analyysejä. Omicdatan integraatioanalyysi osoitti, että aineenvaihdunnan muutokset kukan kehitysvaiheiden aikana liittyivät pääasiassa sokeriaineenvaihduntaan, lipopolysakkaridien biosynteesiin, hiilen muuntamiseen ja sekundaariseen aineenvaihduntaan. Tuloksemme osoittavat, että fenyylipropanoidit kerääntyivät, mikä johtui aktivoituneesta glykolyysiprosessista varhaisissa vaiheissa, kun taas terpenoidien biosynteettisiä reittejä saattoi edistää transketolaasin sisältämä säätelypiiri L. japonican kukan kehityksen myöhäisvaiheissa.

**Tulos**

Lonicera japonica Thunb. integratiivinen omics. Kukkien kehitys paljastaa sekundaarisia aineenvaihduntatuotteita sääteleviä molekyylimuutoksia.

**Esimerkki 1.2416**

Uusi syklinen diaryyliheptanoidi, nimittäin alnuheptanoidi B (3), sekä neljä tunnettua syklistä diaryyliheptanoidia: myrikanoni (1), (+)-S-myrikanoli (2), myrikanoni 5-O-β-D-glukopyranosidi (4) ja (+)-S-myrikanoli 5-O-β-D-glukopyranosidi (5) eristettiin Alnus japonica Steudin (suku: Betulaceae) varren kuoren EtOAc-fraktiosta. Niiden rakenteet määritettiin erilaisilla spektroskooppisilla analyyseillä sekä optisella kiertomittauksella. Yhdisteet 1, 2, 4 ja 5 on eristetty ensimmäistä kertaa A. japonica -lajista. Yhdisteiden (1-5) antioksidanttisia ja anti-inflammatorisia vaikutuksia arvioitiin DPPH-määrityksellä ja karrageenin aiheuttamalla rotan käpälän turvotuksella. Ne osoittivat merkittävää antioksidanttista aktiivisuutta suhteessa propyyligallaattiin (vakioantioksidantti) pitoisuudella 50 µM. Yhdiste 2 osoitti tulehdusta ehkäisevää vaikutusta annoksella 10 mg/kg verrattuna indometasiiniin (positiivinen kontrolli).

**Tulos**

Antioksidanttiset ja anti-inflammatoriset sykliset diaryyliheptanoidit Alnus japonica Stem Bark -varren kuoresta

**Esimerkki 1.2417**

Taustaa: Epidemian aikana tapahtuvan leviämisen parametrien, erityisesti lisääntymisluvun, arvioimiseksi on ehdotettu useita yleisiä menetelmiä. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole olemassa erityisiä ohjelmistoja, jotka toteuttaisivat nämä menetelmät ja mahdollistaisivat vertailun. Tulokset: Tarkasteltiin yleisiä menetelmiä, joita on käytetty leviämisparametrien arvioimiseksi taudinpurkausten aikana. Useimmissa menetelmissä käytettiin epidemiakäyrää ja sukupolven aikajakaumaa. Käytettävissä oli kahdenlaisia menetelmiä: menetelmiä, joissa arvioidaan alkuperäistä lisääntymislukua, ja menetelmiä, joissa arvioidaan ajasta riippuvaista lisääntymislukua. Toteutimme viisi menetelmää R-kirjastona, kehitimme kullekin menetelmälle herkkyysanalyysityökalut ja annoimme numeerisia havainnollistuksia niiden käytöstä. Eri menetelmien suorituskykyä vertaillaan simuloitujen tietokokonaisuuksien avulla. Päätelmät: Tämä ohjelmistopaketti mahdollistaa standardoidun ja laajennettavissa olevan lähestymistavan lisääntymisluvun ja sukupolvenvaihteluvälijakauman estimointiin epidemian käyristä.

**Tulos**

R0-paketti: työkalupakki, jolla voidaan arvioida lisääntymislukuja epidemioiden puhkeamisen yhteydessä.

**Esimerkki 1.2418**

RNA-pohjainen, ei-sytopaattinen replikonivektorijärjestelmä, joka perustuu flavivirus Kunjiniin, on osoittautunut erittäin lupaavaksi uudeksi rokotteiden jakelujärjestelmäksi. Tässä kuvataan neljän eri SIVmac239 gag -rokotteen testaamista hiirillä, jotka on toimitettu Kunjin-replikon-viruksen kaltaisilla hiukkasilla. Nämä neljä rokotetta sisälsivät villin tyypin gag-geenin, RNA-optimoidun gag-geenin, koodonioptimoidun gag-geenin ja muunnetun gag-pol-geenikonstruktion. Rokotteet käyttäytyivät varsin eri tavoin efektorimuistin ja keskusmuistivasteiden indusoimisessa, suojan välittämisessä ja insertin stabiilisuuden suhteen, ja SIV:n gag-pol-rokote oli suorituskyvyltään paras. Nämä tulokset osoittavat, että RNA-pohjaisessa vektorissa antigeenin RNA-sekvenssillä voi olla syvällisiä ja ennakoimattomia vaikutuksia rokotteen käyttäytymiseen.

**Tulos**

Kunjin-replikonipohjaiset simian immunodeficiency virus gag -rokotteet

**Esimerkki 1.2419**

Vakava akuutti hengitystieoireyhtymä (SARS) ilmaantui äskettäin uutena tartuntatautina, joka tarttui tehokkaasti terveydenhuollossa ja vaikutti erityisesti terveydenhuollon työntekijöihin, potilaisiin ja vierailijoihin. Tartunnan leviämisen tehokkuus terveydenhuollon laitoksissa tunnustettiin sen jälkeen, kun SARS-tautia oli esiintynyt merkittävissä sairaaloissa Kanadassa, Kiinassa, Hongkongissa, Singaporessa, Taiwanissa ja Vietnamissa. SARSin aiheuttaja tunnistettiin uudeksi koronavirukseksi, SARS-koronavirukseksi. Se levisi suurelta osin suorassa tai epäsuorassa kosketuksessa suurten hengitystiepisaroiden kanssa, vaikka myös ilmateitse tapahtuvaa tartuntaa on raportoitu. Terveydenhuoltohenkilöstön korkeat tartuntamäärät johtivat aluksi teoriaan, jonka mukaan SARS oli erittäin tarttuva, ja käsitteeseen "superlevinneistä tapahtumista". Tällaiset tapahtumat osoittivat, että infektioiden torjuntatoimenpiteiden puute tai niiden noudattamatta jättäminen voi johtaa laajamittaisiin sairaalatautiepidemioihin. SARS saatiin lopulta hallintaan soveltamalla tiukasti IC-toimenpiteitä, joilla rajoitettiin HCW:n työntekijöiden altistumista mahdollisesti tartunnan saaneille henkilöille. Kun "globaali kylä" pienenee ja muita mikrobiologisia terveysuhkia ilmaantuu tai ilmaantuu uudelleen, on kiireellisesti kehitettävä maailmanlaajuinen strategia sairaalainfektioiden hallintaa varten. Tässä asiakirjassa luodaan katsaus tärkeimpiin SARS-epidemian aikana vuonna 2003 sovellettuihin infektioiden torjuntakäytäntöihin, mukaan luettuina hallintatoimenpiteet, erityiset SARS-sairaalat, henkilökohtaiset suojavarusteet, eristäminen, käsienpesu, ympäristön puhdistaminen, koulutus ja harjoittelu. Lisäksi käsitellään psykologisia ja psykososiaalisia vaikutuksia terveydenhuollon työntekijöihin taudinpurkauksen aikana. SARS-epidemiasta saatujen tärkeimpien kokemusten perusteella ehdotetaan SARS-ohjelman jälkeisiä IC-ohjelmia koskevia vaatimuksia.

**Tulos**

Vuoden 2003 SARS-epidemia ja sen vaikutus infektioiden torjuntakäytäntöihin

**Esimerkki 1.2420**

Tartuntatautien leviämisestä on tullut maailmanlaajuinen terveysongelma. Tartuntatautien diagnosoimiseksi nopeasti ja tarkasti on kehitetty nopeasti uuden sukupolven DNA-sekvensointitekniikoita tartuntatautivirusten geneettistä analysointia varten. Kliinisten näytteiden esikäsittely geneettistä analyysia varten seuraavan sukupolven sekvensointilaitteilla vie kuitenkin hyvin kauan aikaa. Siksi olemme kehittäneet mikrofluidisen kromatografiasirun, joka voi puhdistaa ja rikastaa näytteessä olevia viruksia käyttämällä mikrokolonniin pakattuja hydroksiapatiittihiukkasia. Osoitimme viruksen puhdistuksen viruksen ja FBS-proteiinin seoksesta sekä viruksen rikastamisen tämän uuden mikrofluidisen sirun avulla. . Hänen nykyisiä tutkimushankkeitaan ovat viruspatogeneesin molekyylimekanismien, erityisesti influenssavirusten, ymmärtäminen ja ihmisillä esiintyvien virusinfektioiden metagenominen analyysi. Arai on professori Nagoyan yliopiston insinööritieteiden korkeakoulussa Japanissa. Hän tutkii pääasiassa mikro- ja nanorobotiikkaa ja sen sovelluksia mikro- ja nanokokoonpanossa ja solujen manipuloinnissa, bioautomaatiojärjestelmissä, lääketieteellisissä robottijärjestelmissä, mikro- ja nanosähkömekaanisissa järjestelmissä ja älykkäissä robottijärjestelmissä.

**Tulos**

Virusten puhdistus ja rikastaminen hydroksiapatiittikromatografialla sirulla

**Esimerkki 1.2421**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kehittää kvantitatiivisia reaaliaikaisia polymeraasiketjureaktiotestejä (ReTi-PCR) viiden taloudellisesti tärkeän viruksen, nimittäin pseudorabies-viruksen (PRV), klassisen sikaruttoviruksen (CSFV), suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV), sian vesikulaaritaudin viruksen (SVDV) ja sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV), havaitsemiseksi sikojen siemennesteestä. Kukin ReTi-PCR-testi validoitiin spesifisyyden ja analyyttisen herkkyyden (havaitsemisrajat) osalta, ja tehtiin kokeellisia tartuntatutkimuksia perinteisten virusten eristysmenetelmien ja vastikään kehitettyjen ReTi-PCR-testien vertaamiseksi. Kaikki viisi kehitettyä ReTi-PCR-testiä ovat erittäin nopeita verrattuna virusten eristämiseen, erittäin spesifisiä ja jopa herkempiä (alhaisemmat havaitsemisrajat) kuin tavanomaiset virusten eristämismenetelmät mainittujen virusten havaitsemiseksi siemennesteestä. Kokeellisesti tartunnan saaneiden karjujen siemennesteestä virukset havaittiin paljon aikaisemmin tartunnan jälkeen ja useammin ReTi-PCR-testeillä kuin viruseristyksillä. ReTi-PCR-pikatestien suuri läpimenoteho mahdollistaa virusten seulonnan suuressa määrässä siemennestenäytteitä ennen siemennystä. Tämä on merkittävä etu erityisesti karjujen siemennesteen osalta, jonka laatu heikkenee nopeasti varastoinnin jälkeen. Yleisesti ottaen äskettäin kehitetyt ReTi-PCR-testit ovat arvokkaita välineitä viiden taloudellisesti tärkeän viruksen eli PRV:n, CSFV:n, FMDV:n, SVDV:n ja PRRSV:n varhaiseen, luotettavaan ja nopeaan havaitsemiseen karjan siemennesteestä. Nämä ReTi-PCR-testit parantavat siemennesteen välityksellä tarttuvien virustautien valvontaa.

**Tulos**

Taloudellisesti merkittävien virusten osoittaminen villisian siemennesteestä kvantitatiivisella RealTime PCR TM -tekniikalla.

**Esimerkki 1.2422**

Tieteellisen tiedon siirtäminen on noussut merkittäväksi haasteeksi, kun tietokokonaisuuksien koko kasvaa jatkuvasti ja avoimen jakamisen tarve lisääntyy. Nykyiset tiedostojen siirtomenetelmät eivät skaalautu hyvin suurille tiedostoille ja voivat aiheuttaa pitkiä siirtoaikoja. Tässä tutkimuksessa esittelemme BioTorrents-sivuston, joka mahdollistaa tieteellisen datan avoimen jakamisen ja käyttää suosittua BitTorrent-vertaisverkkotiedostonjakotekniikkaa. BioTorrents mahdollistaa tiedostojen nopean siirron, koska kaistanleveys jaetaan useiden laitosten kesken, ja tarjoaa luotettavampia tiedostojen siirtoja tiedostojen jakamistekniikan sisäänrakennetun virhetarkistuksen ansiosta. BioTorrents sisältää useita ominaisuuksia, kuten hakusanahakuja, kategorioiden selausta, RSS-syötteitä, torrent-kommentteja ja keskustelufoorumin. BioTorrents on saatavilla osoitteessa http://www.biotorrents.net.

**Tulos**

BioTorrents: Tieteellisen datan tiedostojen jakopalvelu

**Esimerkki 1.2423**

Ihmisen koronavirus OC43 (HCoV-OC43) on flunssan aiheuttaja. Nukleokapsidi (N)-proteiini, joka on CoV:ien tärkein rakenneproteiini, sitoutuu viruksen RNA-genomiin muodostaen virion ytimen ja johtaa ribonukleoproteiinikompleksin (RNP) muodostumiseen. Olemme ratkaisseet HCoV-OC43 N-proteiinin N-terminaalisen domeenin (N-NTD) (jäännökset 58-195) kiderakenteen 2,0 Å:n resoluutioon. HCoV-OC43:n N-NTD on yhden domeenin proteiini, joka koostuu viisisäikeisestä -lehtisydämestä ja pitkästä pidennetystä silmukasta, joka on samanlainen kuin muiden koronavirusten N-NTD:iden rakenteissa havaittu. HCoV-OC43 N-NTD:n positiivisesti varautuneessa silmukassa on rakenteellisesti hyvin säilynyt positiivisesti varautunut jäännös R106. Arvioidaksemme R106:n roolia RNA:n sitoutumisessa teimme useita paikkaohjattuja mutageneesikokeita ja telakointisimulaatioita R106:n ja RNA:n välisen vuorovaikutuksen karakterisoimiseksi. Tulokset osoittavat, että R106:lla on tärkeä rooli N-proteiinin ja RNA:n välisessä vuorovaikutuksessa. Lisäksi osoitimme, että soluissa, jotka transfektoitiin mutanttia (R106A) N-proteiinia koodaavilla plasmideilla ja infektoitiin viruksella, matriisiproteiinigeenin taso laski 7-kertaiseksi verrattuna soluihin, jotka transfektoitiin villityyppisellä N-proteiinilla. Tämä havainto viittaa siihen, että tehostamalla N-proteiinin sitoutumista viruksen RNA:han R106:lla on kriittinen rooli viruksen replikaatiossa. Tulokset osoittavat myös, että N-proteiinin ja RNA:n vuorovaikutusten voimakkuus on kriittinen tekijä HCoV-OC43:n replikaatiolle.

**Tulos**

Kiderakenteeseen perustuva tutkimus Arg106:n tärkeästä roolista ihmisen koronaviruksen OC43-nukleokapsidiproteiinin RNA:ta sitovassa domeenissa NIH Public Access Author Manuscript -käsikirjoitus (NIH)

**Esimerkki 1.2424**

Taustaa: Terveydenhuollon ammattihenkilöstön keskuudessa voi esiintyä ristiriitoja ammatillisten velvollisuuksien ja perheenjäseniin tarttuvan influenssan pelon välillä. Kysyimme yliopistosairaalamme työntekijöiltä eettisistä kysymyksistä, jotka nousevat esiin influenssapandemian hallinnassa. Vastanneista 644:stä 182 (28 %) oli samaa mieltä siitä, että olisi ammatillisesti hyväksyttävää, että terveydenhuollon ammattihenkilöt jättäisivät työpaikkansa pandemian aikana suojellakseen itseään ja perhettään, 337 (52 %) oli eri mieltä tästä väitteestä, ja 125:llä (19 %) ei ollut mielipidettä, ja lääkäreiden (65 %) ja sairaanhoitajien (54 %) keskuudessa eri mieltä olleita oli enemmän kuin hallintohenkilöstön (32 %) keskuudessa. Kaikista vastaajista 375 (58 %) ei uskonut, että päätös työhön ilmoittautumisesta pandemian aikana pitäisi jättää yksittäisen terveydenhuollon työntekijän päätettäväksi, ja 496 (77 %) oli eri mieltä väitteestä, jonka mukaan terveydenhuollon työntekijät pitäisi irtisanoa pysyvästi, jos he eivät ilmoittaudu työhön pandemian aikana. Ainoastaan 136 (21 %) vastaajaa oli samaa mieltä siitä, että terveydenhuoltohenkilöstön, jolla ei ole lapsia, olisi ensisijaisesti hoidettava influenssapotilaita. Tuloksemme viittaavat siihen, että vaatimaton enemmistö HCP:stä, mutta vain vähemmistö sairaalahallinnon johtajista, tunnustaa velvollisuuden hoitaa potilaita mahdollisista riskeistä huolimatta. Tarvitaan ammatillisia eettisiä ohjeita, joiden avulla voidaan tasapainottaa yhteiskunnan tarpeet ja henkilökohtaiset riskit, jotta terveydenhuoltohenkilöstö voisi täyttää velvollisuutensa influenssapandemian aikana.

**Tulos**

BMC Public Health Influenssapandemia ja ammatillinen velvollisuus: perhe vai potilaat ensin? Sairaaloiden työntekijöille tehty kyselytutkimus

**Esimerkki 1.2425**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) ensimmäinen tapaus todettiin vuonna 2012, ja se levisi nopeasti ja kasvoi yli 2200:een vuonna 2018. Tämä erittäin patogeeninen virus, jolla on korkea kuolleisuus, on yksi suurimmista kansanterveydellisistä huolenaiheista. Saudi-Arabia on edelleen eniten MERS-CoV-tapauksista kärsivä alue, eikä tällä hetkellä ole saatavilla tehokkaita lääkkeitä ja rokotteita ennaltaehkäisyyn ja hoitoon. Viruksesta, sen rakenteesta, tartuntareitistä ja patofysiologiasta on nyt saatavilla paljon tietoa. Siksi tässä katsauksessa esitetään yhteenveto nykyisestä ymmärryksestä MERS-CoV:n patogeneesistä, hoitovaihtoehdoista ja viimeaikaisista tieteellisistä edistysaskelista rokotteiden ja muiden terapeuttisten menetelmien kehityksessä sekä tärkeimmistä toimista, joita on toteutettu MERS-viruksen ennaltaehkäisyn torjumiseksi. Koronavirukset ovat positiivisjuosteisia RNA-viruksia, ja vaikka useimmat niistä infektoivat eläimiä, erityisesti lepakoita, pieni osa niistä voi aiheuttaa myös ihmisten sairauksia [16] . Ihmisen koronavirukset voidaan jakaa karkeasti tyyppeihin, α- ja β-koronaviruksiin [17] . MERS-CoV kuuluu β-koronavirusten heimoon [18] . Sillä on neljä pääpintaproteiinia, jotka auttavat virusta pääsemään soluihin, nimittäin kuoriproteiini (E), piikkiproteiini (S), nukleokapsidiproteiini (N) ja kalvoproteiini (M). Spike (S)-proteiini on transmembraaninen glykoproteiini, joka koostuu S1- ja S2-alayksiköistä. S-proteiini on ratkaisevan tärkeä viruksen kulkeutumiselle sitoutumalla isäntäsoluihin ja fuusioitumalla niihin. S1-alayksiköllä on reseptoria sitova domeeni (RBD), joka sitoutuu isännän DPP4-reseptoriin [18, 19] . S2-alayksikkö sisältää heptadi-toistot H1 ja H2, jotka muodostavat pääasiallisen kalvofuusioyksikön [20] . E-proteiinia tarvitaan viruksen kokoonpanoon, solunsisäiseen kuljetukseen ja buddingiin [21] . M-proteiinilla on tehtävänsä viruksen morfogeneesissä ja kokoamisessa [22] . N-proteiinit ja S-, E- ja M-proteiinit ovat vuorovaikutuksessa muodostaakseen täydellisiä viruspartikkeleita [23] . Näiden rakenneproteiinien lisäksi MERS-CoV:llä on kaksi suurta polyproteiinia, joita kutsutaan nimillä pp1a ja pp1ab. Proteaasit hajottavat näitä proteiineja muodostaen erilaisia ei-rakenteellisia välttämättömiä proteiineja, kuten entsyymejä [24, 25] . Viimeaikaiset tutkimukset ovat paljastaneet, että näitä viruksen rakenteellisia ja ei-rakenteellisia proteiineja voidaan hyödyntää uusina hoitokohteina [26] [27] [28] . MERS-CoV:n aiheuttaman infektion keskimääräinen itämisaika on 5 päivää (vaihteluväli 2-14 päivää). Tänä aikana isäntä ei saa infektio-oireita. Taudin kliiniset oireet vaihtelevat lievistä ylähengitystieinfektion oireista, kuten yskästä, kuumeesta ja myalgiasta, vakaviin muotoihin, kuten keuhkotulehdukseen, sekä hengitysvajaukseen. Potilaat voivat kärsiä myös vatsakivusta, ruokahaluttomuudesta, pahoinvoinnista, ripulista, oksentelusta ja muista ruoansulatuskanavan oireista. Harvemmin esiintyviä oireita ovat mm. verenpurkauma ja ripuli ilman viitteitä kuumeesta [29] . Tutkimusten mukaan krooniset sairaudet, kuten krooninen sydänsairaus, munuaissairaus, diabetes ja verenpainetauti, lisäävät MERS-CoV-infektion riskiä ja sen vaikeusastetta [30], vaikka lisätodisteita tarvitaankin. MERS-CoV voi muuttaa antigeenin esittelyä, isännän immuunivastetta ja moduloida apoptoottisia reittejä ja mitogeeni-aktivoituja proteiinikinaasireittejä [7] . Ennen MERS-CoV:n löytymistä SARS-CoV:tä pidettiin patogeenisimpänä koronaviruksena. MERS-CoV:n suurempi patogeenisuus kävi kuitenkin ilmi tämän viruksen aiheuttamien kuolemantapausten suuremmasta määrästä. SARS-viruksen tavoin MERS-CoV infektoi ja lisääntyy ihmisen hengitysteiden epiteelisoluissa ja tukahduttaa interferonien tuotantoa [31, 32] . Toisin kuin SARS-CoV:lla, MERS-viruksella on kuitenkin laajempi kudostrooppisuus [33, 34] . MERS-CoV voi myös indusoida pro-inflammatorisia sytokiineja, mutta se ei tuota SARS-CoV:hen verrattuna synnynnäisiä antiviraalisia sytokiineja. Tämä viittaa siihen, että MERS-CoV indusoi viivästyneen pro-inflammatorisen vasteen ja heikentää synnynnäistä immuniteettia, mikä viittaa siihen, että MERS-CoV on SARS-CoV:hen verrattuna tappavampi [35] [36] [37] . Ensisijaisesti MERS-virus on vuorovaikutuksessa isännän DPP4-reseptorin kanssa sen piikki (S)-proteiinin kautta sen jälkeen, kun se on saapunut hengitysteihin. DPP4-reseptoreita on ihmisen eri elinten, kuten keuhkojen, munuaisten, maksan, luuytimen, kateenkorvan ja suoliston epiteelipinnalla [38] . DPP4:n systeeminen jakautuminen helpottaa viruksen leviämistä ihmiskehossa. DPP4:n ilmentyminen hengitysteissä on pääasiassa tyypin I ja II keuhkosoluissa, endoteelisoluissa, ei-kiilteisissä keuhkoputkien epiteelisoluissa ja muutamissa hematopoieettisten solujen muodoissa [39, 40] . Reseptori DPP4:n runsaus on suurempi alempia hengitysteitä ja keuhkorakkuloita vuorivissa epiteelisoluissa ja pienempi ylempien johtohengitysteiden ja nenäontelon epiteelipinnalla [41] . Viimeaikaiset havainnot ovat viitanneet siihen, että aiempi keuhkosairaus saattaa lisätä tällaisten henkilöiden mahdollisuuksia sairastua MERS:ään, sillä krooniset keuhkosairaudet johtavat DPP4:n lisääntyneeseen ilmentymiseen [40] . CoV nsp1 on vakava virulenssitekijä, joka helpottaa MERS-CoV:n biologisia toimia. Nsp1:n tutkiminen voi edistää ymmärrystämme MERS-CoV:n patogeenisyydestä ja helpottaa parempien terapioiden kehittämistä. MERS-CoV:n nsp1 tukahduttaa isäntägeenin ilmentymistä infektoituneissa soluissa, mikä myös edistää viruksen kokoonpanoa tai buddingia in vitro, mikä johtaa tehokkaaseen viruksen replikaatioon, mikä viittaa siihen, että nsp1 on myös kriittinen MERS-CoV:n replikaatiolle ja edistää viruspartikkelien tuotantoa isännässä [42] . MERS-CoV-infektion vakavuus on suhteellisesti suurempi potilailla, joilla on liitännäissairauksia, kuten krooninen keuhkosairaus, munuaisten vajaatoiminta, diabetes ja muut heikentyneet immuunijärjestelmät [9] .

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä: patogeneesi ja terapeuttinen kehitys

**Esimerkki 1.2426**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) tunnistettiin Arabian niemimaalla vuonna 2012, ja se aiheuttaa edelleen tapauksia ja taudinpurkauksia Lähi-idässä. Kun MERS-CoV tunnistettiin ensimmäisen kerran, lähin sukulaisvirus oli lepakoissa; sittemmin on kuitenkin tunnustettu, että dromedaarikamelit toimivat virusreservoaarina ja mahdollisena tartuntalähteenä ihmisille. Yhteensä 376 kamelia tutkittiin MERS-Covin varalta elävien eläinten markkinoilla Abu Dhabin emiraatin itäisellä alueella Arabiemiraateissa. Kaikkiaan 109 MERS-CoV-positiivista kamelia havaittiin viikolla 1, ja osajoukosta positiivisia kameleita otettiin näytteet uudelleen viikoilla 3-6. Yhteensä 139 näytteestä saatiin 126 täydellistä ja 3 lähes täydellistä genomia. Spike-geenisekvenssit saatiin viidestä kymmenestä jäljellä olevasta näytteestä. Tässä tutkimuksessa saadut kamelien MERS-CoV-genomit edustavat kolmea tunnettua ja kahta mahdollisesti uutta sukulinjaa kladissa B. Sukulinjojen sisällä kamelien ja ihmisten MERS-CoV-sekvenssien monimuotoisuus sekoittuu. Tunnistimme sekvenssejä torikameleilta, jotka ovat lähes identtisiä aiemmin raportoidun vuoden 2015 saksalaisen tapauksen kanssa, joka vieraili torilla inkubaatioaikana. Kuvasimme 10 rekombinaatiotapahtumaa kamelinäytteissä. Yleisin rekombinaatiokatkoskohta oli ORF1b:n ja S:n väliset risteyskohdat. Todisteet viittaavat siihen, että MERS-CoV-infektio ihmisissä on seurausta erillisten MERS-CoV-linjojen jatkuvasta kulkeutumisesta kameleista. Tässä tutkimuksessa sekvensoidut kamelien MERS-CoV-genomit tukevat tätä hypoteesia. Tutkimuksemme laajentaa Arabian niemimaalla kiertävien kamelien MERS-CoV:ien tunnettua valikoimaa.

**Tulos**

Emerging Microbes & Infections (2017) 6, e101.

**Esimerkki 1.2427**

Tavanomaiset influenssarokotteet on suunniteltava ja valmistettava vuosittain. Ne antavat kuitenkin toisinaan heikon suojan antigeenien yhteensopimattomuuden vuoksi. Tämän vuoksi on kiireellisesti kehitettävä yleisrokotteita influenssavirusta vastaan. Käyttämällä influenssa A -viruksen A/Beijing/30/95 (H3N2) nukleoproteiini- (NP) ja matriisiproteiini 2:n (M2e) solunulkoisen domeenin geenejä rakensimme neljä rekombinanttirokoteviruspohjaista influenssarokotetta, joissa NP on fuusioitu yhteen tai neljään kopioon M2e-geenejä eri järjestyksessä. Rekombinanttirokoteviruksia käytettiin BALB/C-hiirten immunisoimiseen. Humoraaliset ja soluvasteet mitattiin, minkä jälkeen immunisoidut hiiret altistettiin A-influenssavirukselle A/Puerto Rico/8/34 (PR8). NP-spesifinen humoraalinen vaste saatiin aikaan hiirillä, jotka oli immunisoitu rekombinanttirokoteviruksilla, jotka sisälsivät täyspitkää NP:tä, kun taas vankka M2e-spesifinen humoraalinen vaste saatiin aikaan vain hiirillä, jotka oli immunisoitu rekombinanttirokoteviruksilla, jotka sisälsivät useita M2e-kopioita. Kaikki rekombinanttivirukset saivat hiirissä aikaan NP- ja M2e-spesifisen soluvälitteisen immuunivasteen. Ainoastaan immunisointi RVJ-4M2eNP:llä aiheutti huomattavan korkeammat M2e-spesifisten IL-2- ja IL-10-sytokiinien tasot. Lisäksi RVJ-4M2eNP-immunisointi antoi korkeimman ristikkäissuojan hiirille, jotka altistuivat 20 MLD 50 PR8:lle. Ristisuojaus korreloi siis mahdollisesti sekä NP- että M2e-spesifisten humoraalisten ja soluvälitteisten immuunivasteiden kanssa, jotka RVJ-4M2eNP, joka ilmentää fuusioantigeenia, joka koostuu täyspitkästä NP:stä, jota edeltää neljä M2e-toistoa, on saanut aikaan. Nämä tulokset viittaavat siihen, että NP:n ja useiden M2e-antigeenien järkevä fuusio on kriittinen tekijä suojaavien immuunivasteiden aikaansaamiseksi, ja 4M2eNP-fuusioantigeenia voidaan käyttää universaalin influenssarokotteen kehittämiseen.

**Tulos**

Ristikkäissuojan parantaminen influenssavirusta vastaan käyttämällä rekombinanttirokotetta, joka ilmentää NP- ja M2-ekodomeenin tandemtoistoja.

**Esimerkki 1.2428**

Interferoni lambda 4 (IFNλ4) on viime aikoina tunnettu ja tutkittu sen roolista C-hepatiittiviruksen (HCV) infektiossa, mutta sen kliinistä potentiaalia haittaa merkittävästi sen heikko ilmentyminen in vitro. Tutkimuksessamme raportoidaan IFNλ4:n onnistuneesta tuottamisesta nisäkässolulinjasta glykoengineeringin ja rakenteeseen perustuvan lähestymistavan avulla. Otimme käyttöön rakenneanalyysin ohjaaman de novo N-glykosylaation IFNλ4:lle ja tuotimme Expi293F:ssä IFNλ4-variantteja, joiden ilmentyminen ja teho olivat parantuneet. IFNλ4:n rakenteen ja toiminnallisuuden säilyttämiseksi IFNλ4-signalointikompleksin mallirakenne analysoitiin ja N-glykosylaatioehdokkaat valittiin. Muokattujen IFNλ4-varianttien reseptorisitoutumisaktiivisuus ja niiden reseptorivälitteinen signalointireitti olivat samankaltaisia kuin IFNλ4:n E. coli -versiossa (eIFNλ4), kun taas antiviraalinen aktiivisuus ja interferonistimuloidun geenin (ISG) induktiotasot olivat kaikki vahvempia varianteissamme. Muokattuja IFNλ4-variantejamme voidaan kehittää edelleen kliinisiä sovelluksia varten ja hyödyntää perustutkimuksessa IFNλ4:n immunologisten roolien selvittämiseksi. Aiemmin villityyppisen IFNλ4:n ohimenevä ekspressio nisäkässoluissa ei tuottanut merkittäviä määriä rekombinantti-IFNλ4:ää.

**Tulos**

Interferoni lambda 4:n rakenteeseen perustuva glykoengineering parantaa sen tuottavuutta ja viruksenvastaista tehoa.

**Esimerkki 1.2429**

Rutiinikoronavirusten enterotrooppiset kannat (MHV-Y ja MHV-RI) eroavat patogeneesiltään huomattavasti hiirten koronavirusten prototyyppisistä hengitystiekannoista. Sen määrittämiseksi, mitkä viruksen proteiinit voisivat olla enterotropismin määrääviä tekijöitä, tehtiin immunoblotteja MHV-Y- ja MHV-RI-virioneista käyttämällä anti-S-, -N- ja -M-proteiinispesifisiä antiseerumeita. Pilkkomattomat MHV-Y- ja MHV-RI S-proteiinit siirtyivät hieman nopeammin kuin MHV-A59 S-proteiini. MHV-Y:n S-proteiini pilkkoutui tehottomasti. MHV-Y-, MHV-RI- ja MHV-A59 N- ja M-proteiinien migraatiossa oli vain vähäisiä eroja. MHV-Y:n ja MHV-RI:n S-geenit kloonattiin ja sekvensoitiin, ja niiden todettiin koodaavan 1361 ja 1376 aminohapon pituisia proteiineja. Useiden aminohappojen muutokset MHV-Y:n S-proteiinin ennustetusta pilkkoutumiskohdasta ylävirtaan voivat vaikuttaa sen tehottomaan pilkkoutumiseen. MHV-RI:n ja MHV-4:n S-proteiinien välillä havaittiin suurta homologiaa, kun taas MHV-Y:n S-proteiinin ja muiden MHV-kantojen S-proteiinien välillä homologia oli paljon vähäisempää. Nämä tulokset osoittavat, että MHV-RI:n ja MHV-Y:n enterotropismi voi määräytyä S-proteiinin erilaisten aminohappomuutosten ja/tai muiden virusproteiinien muutosten perusteella.

**Tulos**

Virustutkimus Kahden enterotrooppisen hiirten koronaviruskannan S-proteiinien molekyylitutkimus.

**Esimerkki 1.2430**

Nämä kirjoittajat osallistuivat yhtä paljon tämän artikkelin laatimiseen. Alfavirukset olivat ensimmäisiä arboviruksia, jotka eristettiin, luonnehdittiin ja joille annettiin taksonominen asema. Ne ovat maailmanlaajuisesti laajalle levinneitä, ja ne tartuttavat monia erilaisia maaeläimiä, lintuja, hyönteisiä ja jopa kaloja. Lisäksi ne kykenevät selviytymään ja kiertämään sekä metsä- että kaupunkiympäristöissä aiheuttaen ihmisille huomattavaa sairastavuutta ja kuolleisuutta. Chikungunya-viruksen (CHIKV) uusi esiintyminen lähes kaikkialla maailmassa on aiheuttanut hälytystä monille terveysviranomaisille kaikkialla maailmassa. Tämän viruksen vektorihyttynen, Aedes-hyttynen, on levinnyt maailmanlaajuisesti trooppisilla ja lauhkeilla alueilla, ja se pystyy viihtymään sekä maaseudulla että kaupungeissa, mikä antaa CHIKV:lle mahdollisuuden jatkaa leviämistä uusille maantieteellisille alueille. Huolimatta alfavirusten merkityksestä ihmisen taudinaiheuttajina, alfavirusinfektioon ei ole tällä hetkellä saatavilla kohdennettua viruslääkehoitoa. Tässä minikatsauksessa käsitellään joitakin alfavirusten replikaatiokierron tärkeimpiä piirteitä ja korostetaan alfavirusten replikaatioon osallistuvia viruksen keskeisiä kohteita ja isännän komponentteja sekä lääkkeiden suunnittelussa käytettyjä molekyylitoimintoja. Näiden kohteiden merkityksen kuvaamisen ohella tarkastelemme erilaisia suoraan vaikuttavia ja isäntäkohteeseen kohdistuvia estäjiä, erityisesti pieniä molekyylejä, joita on löydetty ja kehitetty mahdollisina terapeuttisina lääkkeinä, sekä niiden raportoituja in vitro- ja in vivo -tehokkuuksia.

**Tulos**

Yhteenveto pienistä molekyylisistä suoraan vaikuttavista ja isäntään kohdistuvista inhibiittoreista alfavirusten vastaisina hoitoina.

**Esimerkki 1.2431**

Ihmisen parainfluenssavirus tyyppi 3 (HPIV3) on tärkeä alempien hengitysteiden sairauksien aiheuttaja lapsilla, mutta siihen ei ole saatavilla lisensoitua rokotetta tai viruslääkettä. Arvioimme kahden intranasaalisesti otettavan, elävästi heikennetyn HPIV3-rokotteen turvallisuutta, siedettävyyttä, infektiivisyyttä ja immunogeenisuutta. Rokotteet nimettiin rHPIV3-N B:ksi ja rB/HPIV3:ksi, ja ne olivat HPIV3:n ja naudan PIV3:n (BPIV3) cDNA-peräisiä kimeerejä. Näitä arvioitiin aikuisilla, HPIV3-seropositiivisilla lapsilla ja HPIV3-seronegatiivisilla lapsilla. Näihin tutkimuksiin osallistui yhteensä 112 koehenkilöä. Sekä rB/HPIV3:n että rHPIV3-N B:n replikaatio oli erittäin rajoitettua aikuisilla ja seropositiivisilla lapsilla, mutta ne tartuttivat helposti seronegatiivisia lapsia, joiden keskimääräiset huippuvirustitterit olivat 10 2,8 ja 10 3,7 pfu/ml. Vaikka rB/HPIV3:n replikaatio oli seronegatiivisilla lapsilla rajoitetumpaa kuin rHPIV3-N B:n, se aiheutti huomattavasti korkeampia hemagglutinaation eston (HAI) vasta-ainetittereitä HPIV3:a vastaan. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot viittaavat siihen, että rB/HPIV3-rokote on suositeltavin ehdokas kliinistä jatkokehitystä varten.

**Tulos**

Kahden kimeerisen naudan ja ihmisen parainfluenssaviruksen tyypin 3 rokotteen arviointi imeväisillä ja pikkulapsilla.

**Esimerkki 1.2432**

Lepakoista on kuvattu useita PV:itä, mutta tietojemme mukaan niitä ei ole löydetty ulosteista. Aiemmin kuvattua NetoVIR-protokollaa käyttäen Eidolon helvum -lepakoiden yhdistetyt ulostenäytteet (Eh) käsiteltiin ja sekvensoitiin Illuminan seuraavan sukupolven sekvensointitekniikalla. Saatiin kaksi uusien PV:iden täydellistä genomia (EhPV2 ja EhPV3) ja kolme osittaista sekvenssiä (BATPV61, BATPV890a ja BATPV890b), ja analyysi osoitti, että EhPV2:n ja EhPV3:n pääkapsidiproteiinit klusteroituvat ja ovat 60-64-prosenttisesti identtisiä Rousettus aegyptiacus PV1:n kanssa, ja ne edustavat näin ollen uusia PV-lajeja Psipapillomavirusten suvussa. Muut PV:t klusteroituivat fylogeneettisen puun eri haaroihin, ja ne saattavat mahdollisesti edustaa uusia lajeja ja/tai sukuja. Tämä osoittaa, että PV:n monimuotoisuus lepakoissa ja erityisesti Eidolon helvum -lepakoissa on valtava, mikä tukee käsitystä, jonka mukaan PV:n evoluutio on monimutkaisempaa kuin pelkkä PV:n ja isännän yhteisevoluutio.

**Tulos**

Kamerunin yhdellä lepakkolajilla on useita hyvin erilaisia papilloomaviruksia ulosteessa, jotka on tunnistettu metagenomiikan analyysin avulla - NC-ND-lisenssi (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

**Esimerkki 1.2433**

Keuhkopöhö, joka on vasemman kammion sydämen vajaatoiminnan, munuaisten vajaatoiminnan, sokin, diffuusin alveolivaurion ja keuhkojen yliherkkyystilojen pääasiallinen oire, on maailmanlaajuisesti merkittävä lääketieteellinen ongelma ja voi olla hengenvaarallinen. Proinflammatorisen sytokiinin, tuumorinekroositekijän (TNF), on osoitettu vaikuttavan keuhkoödeeman patogeneesiin ja kehittymiseen. Joissakin viimeaikaisissa tutkimuksissa on kuitenkin yllättäen osoitettu, että TNF voi myös edistää alveolinesteen takaisinimeytymistä in vivo ja in vitro. Tätä sytokiinin suojavaikutusta välittää sytokiinin lektiinin kaltainen domeeni, joka eroaa alueellisesti TNF-reseptorin sitoutumiskohdista. TIP-peptidi, joka on TNF:n lektiinin kaltaisen domeenin synteettinen jäljitelmä, voi lisätä merkittävästi alveolinesteen puhdistumaa ja parantaa keuhkojen compliancea keuhkoödeemamalleissa. Tässä katsauksessa käsitellään TNF:n kaksoisroolia keuhkopöhössä. Lyhenteet:-Kasvainnaekroositekijä (TNF); akuutti keuhkovaurio (ALI); akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS); positiivinen uloshengityksen loppupaine (PEEP);epiteelin natriumkanava (ENaC);neuraalisten esiasteiden solujen ilmentämä kehitystason alareguloitunut (geeni 4) proteiini (Nedd4-2);seerumi ja glukokortikoidista riippuvainen kinaasi (Sgk-1);insuliinin kaltainen kasvutekijä 1 (IGF-1);proteiinikinaasi C (PKC);reaktiiviset happilajit (ROS);myosiinin kevytketju (MLC);pneumolysiini (PLY);listeriolysiini (LLO);interleukiini (IL);bronkoalveolaarinen huuhteluneste (BALF);Bacillus Calmette-Guerin (BCG);TNF-reseptori, tyyppi 1 (TNF-R1); TNF-reseptori tyyppi 2 (TNF-R2);

**Tulos**

Journal of Cardiovascular Disease Research OPEN ACCESS JCDR: Kutsuttu katsaus TNF:n kaksoisrooli keuhkoödeemassa.

**Esimerkki 1.2434**

Koreassa vallitsee voittamattomuuden tunne, ja ihmiset ja organisaatiot eivät usko, että katastrofit voivat iskeä heihin. Tämä vaikuttaa katastrofeihin varautumisen tasoon. Tässä tutkimuksessa pyritään selvittämään, miten Korean on muutettava hallituksensa politiikkaa/käytäntöjä ja joidenkin yksityisten kumppaneiden ponnisteluja katastrofiriskien lieventämiseksi. Tärkeimpänä menetelmänä käytettiin tapaustutkimusta, jossa verrattiin yksinomaista ja osallistavaa hallintoa. Näitä kahta lähestymistapaa on analysoitu vertailevasti neljän muuttujan avulla, joita ovat keskushallinto, paikallishallinto, tapahtumakomentaja ja muut sidosryhmät. Tärkein havainto on, että Korean käytäntöjä ja toimintalinjoja on kehitettävä nykyisestä yksinomaisesta hallinnasta tulevaisuuteen suuntautuvaan osallistavaan hallintaan. Lisäksi käsitellään viestinnän, yhteistyön, yhteistoiminnan ja monialaisen koordinoinnin merkitystä. Lisäksi Korean ja kansainvälisen yhteisön kannalta tunnistetaan ja käsitellään reduktionismin ja kaikkien sidosryhmien tasavertaisen osallistumisen ongelmaa sekä eturyhmien vastustusta.

**Tulos**

Katastrofeja voi sattua kenelle tahansa: Korean tapaus

**Esimerkki 1.2435**

Alhaiset Clostridium leptum -pitoisuudet ovat astman kehittymisen riskitekijä. C. leptumin puute pahentaa astmaa; varhaisvaiheen C. leptum -altistuksen vaikutus keisarinleikkauksella syntyneisiin hiiriin on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa selvitetään varhaisvaiheen C. leptum -altistuksen vaikutuksia astman kehittymiseen vastasyntyneillä hiirillä. Altistimme imeväisikäiset hiiret C. leptumille (fed-CL) ja aiheutimme sitten astman käyttämällä allergeenina ovalbumiinia (OVA). Syötetty-CL lisäsi säätelytekijöiden T-soluja (Treg-solut) keisarinleikkauksella synnytetyissä hiirissä verrattuna vaginaalisesti synnytettyihin hiiriin. OVA:lle altistuneisiin hiiriin verrattuna C. leptum + OVA:lle altistuneille hiirille ei kehittynyt tyypillistä astman fenotyyppiä, johon kuuluu hengitysteiden yliherkkyys, solujen infiltraatio ja T-apurisolujen alaryhmien (Th1, Th2, Th9, Th17) tulehdus. Varhainen C. leptum -altistus aiheutti keuhkoissa immunosuppressiivisen ympäristön, johon liittyi Treg-solujen lisääntyminen, mikä johti Th1-, Th2-, Th9- ja Th17-soluvasteiden estymiseen. Nämä havainnot osoittavat mekanismin, jonka avulla C. leptum -altistus moduloi adaptiivista immuniteettia ja johtaa siihen, että astma ei kehity OVA-herkistymisen yhteydessä myöhemmin elämässä. Kuva 2. Kaavio hiiren varhaisvaiheen C. leptum ± OVA -astman hiirimallista. Kaikki analyysit tehtiin 48 tuntia viimeisen protokollapäivän jälkeen. HE, hematoksyliini-eosiini; AL(OH) 3, alumiinihydroksidi.

**Tulos**

Clostridium leptum -bakteerille altistuminen varhaislapsuudessa aiheuttaa keuhkojen immunosuppressiota.

**Esimerkki 1.2436**

SARSiin liittyvä ihmisen koronavirus (SARS-HCoV) on vastikään kuvattu, nouseva virus, joka on todettu lopullisesti vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttajaksi. Tässä tutkimuksessa esitellään yhden putken RT-PCR-määritys, jolla voidaan havaita suurella analyyttisellä herkkyydellä SARS-HCoV sekä useita muita koronaviruksia, mukaan lukien muut tunnetut ihmisen hengitysteiden koronavirukset (HCoV-OC43 ja HCoV-229E). Laji tunnistetaan sekvensoimalla amplikoni, vaikka nopea seulontatesti restriktioentsyymianalyysin avulla on osoittautunut erittäin hyödylliseksi analysoitaessa näytteitä, jotka saatiin Torontossa, Kanadassa, esiintyneen SARS-epidemian aikana.

**Tulos**

Ihmisen koronavirusten, mukaan lukien SARSiin liittyvä koronavirus, kattava havaitseminen ja tunnistaminen yhdellä RT-PCR-määrityksellä.

**Esimerkki 1.2437**

Taustaa: Adenovirusinfektion aiheuttama keuhkokuume on yleensä vakava, erityisesti adenovirus serotyyppi 7 liittyy yleisesti alempien hengitysteiden tautipesäkkeisiin. Raportoimme 70 vakavan keuhkokuumetapauksen puhkeamisesta, johon liittyi yksi kuolemantapaus Shaanxin maakunnassa Kiinassa. Näytteenotto osoitti adenovirus 7:n (Ad7) olevan ensisijainen taudinaiheuttaja, jolla oli joitakin samanaikaisia infektioita. Tulokset: Kaksi adenoviruskantaa ja kaksi enteroviruskantaa eristettiin, 21 nielun pyyhkäisynäytteestä saatiin 14 positiivista adenoviruksen monistetta; kolme samanaikaista infektiota hengitystieinfektioviruksen kanssa, kaksi positiivista rinoviruksen suhteen, yksi positiivinen parainfluenssa 3:n suhteen ja neljä negatiivista. Adenoviruksen tyypitys osoitti, että yhdeksästä positiivisesta näytteestä yhdeksän oli HAdV-7-virusta, kolme HAdV-3-virusta ja kaksi näytettä oli liian heikkoja sekvensointiin. Adenoviruksen koko heksongeeni sekvensoitiin ja analysoitiin kahdesta adenoviruksen serotyyppi 7 -isolaatista, mikä osoitti, että nukleiinihappohomologia oli 99,8 prosenttia näiden kahden kannan välillä ja 99,5 prosenttia vertailukantaan HAdV-7 (GenBank-tunniste AY769946) verrattuna. 21 potilaan 21 akuutin vaiheen seeruminäytteestä kuudessa näytteessä HAdV IgA:n ELISA-testissä saatiin positiivinen tulos, ja toipilasvaiheen näytteiden neutralointitiitterit olivat yhdeksässä parissa neljä kertaa korkeammat kuin akuutin vaiheen näytteissä. Päättelimme, että viruspatogeeni oli adenovirus, ensisijaisesti HAdV-7, ja joitakin samanaikaisia infektioita, jotka olivat vastuussa taudinpurkauksesta. Tämä on ensimmäinen raportti adenoviruksen serotyypin 7 aiheuttamasta lasten keuhkokuumeen puhkeamisesta Shaanxin maakunnassa Kiinassa.

**Tulos**

Adenoviruksen serotyyppi 7, joka liittyy vakavaan alempien hengitysteiden tautipesäkkeeseen imeväisillä Shaanxin maakunnassa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.2438**

Muistutetaan yksilön i hyötyfunktio, joka on määritelty jäljempänä jaksossa Menetelmät, (S1) Määritellään toiminta-avaruuden (0 ≤ a i ≤ 1) [0, 1] todennäköisyysjakaumien avaruus ([0, 1]). Sekastrategiaprofiili σ (-) on funktio, joka kartoittaa tilan s ∈ {0, 1} n toiminta-avaruuden todennäköisyysjakaumien avaruuteen, eli σ i : {0, 1} n → ([0, 1]). Sekalaisen MMPE-strategiaprofiilin σ \* := {σ \* i : {0, 1} n → [0, 1]} määritelmä on jakauma toiminta-avaruudessa, joka täyttää seuraavat, kaikille t = 1, 2, . . . . ja i ∈ N ,

**Tulos**

Tautidynamiikka stokastisessa verkkopelissä: pieni empatia auttaa torjumaan tautipesäkkeitä Lisäaineisto

**Esimerkki 1.2439**

Kuvaillaan vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä ja koronaviruksesta peräisin olevien 5-klooripyridiiniesteristä peräisin olevien kymotrypsiinin kaltaisten proteaasin estäjien suunnittelu, synteesi ja biologinen arviointi. Karboksylaattitoiminnallisuuden sijainti on kriittinen tehon kannalta. Inhibiittori 10, jossa 5-klooripyridinyyliesteri on indolirenkaan asemassa 4, on tehokkain inhibiittori, jonka SARS 3Clpro IC 50 -arvo on 30 nM ja antiviraalinen EC 50 -arvo 6,9 μM. Molekyylien telakointitutkimukset ovat antaneet tietoa näiden inhibiittorien mahdollisista sitoutumistavoista.

**Tulos**

SARS-CoV 3CLpro -inhibiittorien sarjan voimakkaiden klooripyridyyliestereistä peräisin olevien klooripyridyyliesterien suunnittelu, synteesi ja antiviraalinen teho NIH Public Access Author Manuscript

**Esimerkki 1.2440**

C-hepatiittivirus (HCV) tarttuu kahteen prosenttiin maailman väestöstä, ja se on johtava maksasairauksien ja maksansiirtojen aiheuttaja. Se on vakava ja kasvava maailmanlaajuinen kansanterveysongelma, johon voidaan puuttua vain osittain uusien viruslääkehoitojen käyttöönotolla. Nämä hoidot eivät kuitenkaan estä uusintatartuntoja etenkään suuren riskin väestöryhmissä. HCV-rokotteen käyttöönotolla on simulointimallien avulla ennustettu olevan merkittävä vaikutus HCV:n ilmaantuvuuden vähentämiseen korkean riskin väestössä. Rokote, jonka teho on 50-80 prosenttia ja joka on suunnattu korkean riskin suonensisäisten huumeiden käyttäjille, voisi vähentää merkittävästi HCV:n esiintyvyyttä tässä väestössä. Viruksen kaltaiset hiukkaset (VLP) koostuvat viruksen rakenneproteiineista, jotka kokoavat itse itsensä ei-tarttuviksi hiukkasiksi, joista puuttuu geneettinen materiaali ja jotka muistuttavat natiiveja viruksia. Näin ollen VLP:t ovat turvallinen ja erittäin immunogeeninen rokotteen levitysalusta, joka pystyy aiheuttamaan voimakkaan adaptiivisen immuunivasteen. Tällä hetkellä monet VLP-pohjaiset rokotteet ovat kliinisissä tutkimuksissa, ja lisensoituja VLP-rokotteita B-hepatiittivirusta (HBV) ja ihmisen papilloomavirusta (HPV) vastaan on käytetty jo useita vuosia. HCV:n ydin-, E1- ja E2-proteiinit voivat itse koota immunogeenisiksi VLP:iksi, ja HCV-antigeenien sisällyttäminen heterogeenisiin (kimeerisiin) VLP:iin on myös lupaava lähestymistapa. Näitä VLP:itä tuotetaan erilaisilla ekspressiojärjestelmillä, kuten bakteeri-, hiiva-, nisäkäs-, kasvi- tai hyönteissoluilla. Tässä artikkelissa tarkastellaan HCV:n VLP-pohjaisia rokotteita ja niiden immunogeenisuutta eläinmalleissa sekä niiden tuotannossa käytettyjä erilaisia ekspressiojärjestelmiä.

**Tulos**

Viruksen kaltaisten hiukkasten prekliininen kehittäminen ja tuotanto C-hepatiitin rokotekandidaatteina.

**Esimerkki 1.2441**

Mycoplasma pneumoniaen aiheuttaman hengitystieinfektion luotettava diagnosointi on edelleen vaikeaa, koska hyvin standardoituja sisäisiä ja FDA:n hyväksymiä kaupallisesti saatavilla olevia diagnostisia testejä ei ole. Lisäksi ei ole olemassa virallisia ulkoisia laadunarviointijärjestelmiä, joiden perusteella voitaisiin tehdä päätelmiä M. pneumoniae -diagnostiikkatestien suorituskyvystä. Tässä katsauksessa käsitellään M. pneumoniae -bakteerin aiheuttamien hengitystieinfektioiden nykytilannetta viimeisten viiden vuoden aikana julkaistujen epidemiologisten tutkimusten yhteydessä ja kiinnitetään erityistä huomiota käytettyihin diagnostisiin strategioihin ja niiden vaikutukseen tuloksiin. M. pneumoniae -bakteerin merkitys hengitystieinfektioiden aiheuttajana vaihtelee tutkimuksesta toiseen, mikä johtuu maantieteellisistä ja epidemiologisista eroista sekä erilaisten diagnostisten menetelmien ja kriteerien soveltamisesta. Toimitettu seuraavaan osoitteeseen: The European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Sähköinen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Mycoplasma pneumoniaen aiheuttama akuutti hengitystieinfektio: diagnostisten menetelmien nykytila

**Esimerkki 1.2442**

. Virusspesifisten vasta-aineiden nopea toteaminen ELISA-menetelmällä. Vet. I~unol. Immunopathol., 17: 453-464. Kuvataan kolmen erillisen nopean ELISA-testin kehittäminen vasta-aineiden osoittamiseksi isännän seerumista kolmea eri virusta vastaan. Näitä ovat mm: 1. suora antigeenimääritys, jossa käytetään entsyymillä leimattua koiran Ig-vasta-ainetta koiran parvoviruksen vasta-aineiden havaitsemiseksi, 2. kilpailullinen ELISA-testi, jossa käytetään entsyymillä leimattua kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen virukselle spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta, ja 3. ELISA-testaus, jossa käytetään entsyymiä. Kilpaileva ELISA-testi, jossa käytetään hevosen tarttuvan anemiaviruksen spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta ja entsyymillä leimattua antigeenia, s. 26. Kunkin kolmen lähestymistavan hyödyllisyyttä ja hyötyjä korostetaan.

**Tulos**

Virusspesifisten vasta-aineiden nopea osoittaminen ELISA-testillä

**Esimerkki 1.2443**

Erittäin patogeeniset H5N1-lintuinfluenssavirukset muodostavat heikentävän pandemiauhan. Näin ollen vasta-aineiden välittämän viruksen estämisen ja neutralisaatiopakolaisuuden mekanismien ymmärtäminen on ratkaisevan tärkeää. Tässä esitellään vankka hiivajärjestelmä viruksen pinnan hemagglutiniinille (HA) spesifisten vasta-aineiden epitooppien hienojakoista kartoitusta varten. Täyspitkä H5-alatyypin HA (HA0) ekspressoitiin hiivan pinnalla oikein taitetussa konformaatiossa, joka määritettiin sitoutumalla laajasti karakterisoitujen neutraloivien ihmisen monoklonaalisten vasta-aineiden (mAb) paneeliin. Nämä mAb:t kohdistuvat A-influenssa HA:n konformaatiosta riippuviin epitooppeihin, jotka ovat hyvin konservoituneita kaikissa H5-klaadeissa ja ryhmän 1 serotyypeissä. Kun HA1- ja HA2-alayksiköt näytettiin erikseen hiivalla, kahden anti-H5-maabsorbiinin, NR2728 ja H5-2A, domain-kartoitus paikallisti niiden epitoopit HA1:een. Näitä anti-H5 mAb:n epitooppeja kartoitettiin tarkemmin käyttämällä hiivalla esitettyjen HA1-mutanttien kirjastoa ja valitsemalla sitoutumisen menetys ilman, että mahdolliset kontaktijäännökset olivat etukäteen tiedossa. Kun HA:n kiderakenteeseen asetettiin päällekkäin keskeiset sitoutumiseen vaikuttaneet mutanttijäämät, NR2728 mAb:n havaittiin olevan vuorovaikutuksessa täysin pinnanmyötäisen, reseptorin sitoutumiskohdassa (RBS) sijaitsevan, vierekkäisen jäännöslaatikon kanssa, mikä antoi tietoa mekanismista, jonka taustalla on sen voimakas viruksen sitoutumisen esto. Neutraloimaton H5-2A mAb kartoitettiin samalla tavalla erittäin konservoituneeseen H5-kannalle spesifiseen mutta huonosti saavutettavaan paikkaan trimeerin HA-rajapinnan silmukassa. Nämä tiedot lisäävät entisestään työkalupakkiamme HA:n antigeenisyyden, epitooppien monimuotoisuuden ja saavutettavuuden tutkimiseksi vasteena luonnolliselle ja kokeelliselle influenssatartunnalle ja rokotteille.

**Tulos**

Erittäin patogeenisen H5N1-influenssaviruksen hemagglutiniinia vastaan tarkoitettujen monoklonaalisten vasta-aineiden epitooppien hienojakoinen kartoitus hiivan pintanäytön avulla NIH Public Access Author Manuscript -käsikirjoitus

**Esimerkki 1.2444**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) RNA-endoribonukleaasi nsp11 kuuluu XendoU-superperheeseen, ja sillä on ratkaiseva rooli arteriviruksen replikaatiossa. Tässä raportoimme ensimmäisen kiderakenteen PRRSV:n arteriviruksen nsp11-proteiinista, jolla on ainutlaatuinen rakenne ja joka assembloituu epäsymmetriseksi dimeeriksi, jonka rakenne on täysin erilainen kuin koronaviruksen nsp15:n heksameerinen rakenne. PRRSV:n nsp11:n ja koronaviruksen nsp15:n katalyyttisten domeenien rakenteet olivat kuitenkin täydellisesti limittäin, erityisesti "aktiivisen alueen silmukan" (His129-His144) ja "tukisilmukan" (Val162-Thr179) alueilla. Tärkeää on, että biokemialliset tietomme osoittivat, että PRRSV nsp11 esiintyy liuoksessa pääasiassa dimeerinä. Tärkeimpien dimerisaatiokohdan determinanttien (Ser74 ja Phe76) mutaatiot dimerisaatiorajapinnassa destabiloivat dimerin liuoksessa ja vähensivät merkittävästi endoribonukleaasiaktiivisuutta, mikä osoittaa, että dimeeri on biologisesti toimiva yksikkö. Dimeerirakenteessa aktiivisen alueen silmukka ja tukisilmukka ovat pakkautuneet toisiaan vasten ja niitä stabiloivat monomeeri-monomeeri-vuorovaikutukset. Nämä havainnot voivat auttaa selvittämään arteriviruksen replikaation taustalla olevaa mekanismia, ja ne voivat tarjota suuria mahdollisuuksia viruslääkkeiden kehittämiseksi. TÄRKEÄÄ PRRSV:n nsp11-endoribonukleaasilla on elintärkeä rooli arteriviruksen replikaatiossa, mutta sen tarkat tehtävät ja toimintamekanismit tunnetaan huonosti. Tässä raportoimme PRRSV:n arteriviruksen nsp11:n ensimmäisen dimeerisen rakenteen 2,75 Å:n resoluutiolla. Rakenteelliset ja biokemialliset kokeet osoittivat, että nsp11 esiintyy liuoksessa pääasiassa dimeerinä ja että nsp11 voi olla täysin aktiivinen dimeerinä. Mutageneesi ja rakenneanalyysi paljastivat nendoU:n aktiivisen alueen jäännökset, jotka ovat konservoituneita koko järjestyksessä Nidovirales (perheet Arteriviridae ja Coronaviridae), ja tärkeimmät dimeeristymisen määrittävät tekijät (Ser74 ja Phe76) Arteriviridae-heimossa. On tärkeää, että nämä havainnot voivat tarjota uuden rakenteellisen perustan viruslääkkeiden kehittämiselle. . 2016. Dimerisaatiosta riippuvainen mekanismi ohjaa sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen nsp11:n endoribonukleaasitoimintaa. J Virol 90:4579 -4592.

**Tulos**

Dimerisaatiosta riippuvainen mekanismi ohjaa sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen nsp11:n endoribonukleaasitoimintaa.

**Esimerkki 1.2445**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän (MERS) koronavirus (MERS-CoV) tunnistettiin alun perin Saudi-Arabiassa vuonna 2012. Se on aiheuttanut MERS-taudinpurkauksia, joihin liittyy suuri kuolleisuus Lähi-idässä ja Euroopassa, mikä on herättänyt vakavaa huolta sen pandemiamahdollisuuksista. Siksi tehokkaiden rokotteiden kehittäminen on ratkaisevan tärkeää sen leviämisen ja tulevan pandemian estämiseksi. Aiemmassa tutkimuksessamme on osoitettu, että ihonalainen (s.c.) rokottaminen rekombinanttiproteiinilla, joka sisältää MERS-CoV S:n reseptoria sitovaa domeenia (RBD) fuusioituneena ihmisen IgG:n Fc:hen (RBD-Fc), sai aikaan voimakkaan systeemisen neutralisoivan vasta-ainevasteen rokotetuilla hiirillä. Tässä verrattiin paikallisia ja systeemisiä immuunivasteita, jotka RBD-Fc:n indusoima intranasaalinen (i.n.) ja s.c. immunisaatioreittien kautta. Havaitsimme, että MERS-CoV:n RBD-Fc:n i.n. rokottaminen indusoi s.c.-rokotuksen indusoimia systeemisiä humoraalisia immuunivasteisiin verrattavia vasteita, mukaan lukien neutraloivia vasta-aineita, mutta vahvempia systeemisiä soluvälitteisiä immuunivasteisiin ja huomattavasti suurempia paikallisia limakalvojen immuunivasteisiin hiiren keuhkoissa. Tämä tutkimus viittaa mahdollisuuteen kehittää MERS-CoV RBD-proteiini tehokkaaksi ja turvalliseksi limakalvo-rokote-ehdokkaaksi MERS-CoV:n aiheuttamien hengitystieinfektioiden ehkäisemiseksi.

**Tulos**

Intranasaalinen rokottaminen MERS-CoV-piikkiproteiinin reseptoria sitovalla rekombinanttidomeenilla saa aikaan paljon voimakkaamman paikallisen limakalvojen immuunivasteen kuin ihonalainen immunisointi: Vaikutukset uusien limakalvojen MERS-rokotteiden suunnitteluun

**Esimerkki 1.2446**

Dendriittiset solut (DC) ovat immuunijärjestelmän pitkälle erikoistuneita antigeenejä esitteleviä soluja, joilla on keskeinen rooli immuunivasteen säätelyssä. Antigeenin antamistavasta riippuen DC-solut stimuloivat immuunivastetta tai aiheuttavat toleranssia. DC-solujen kaksitahoisen tehtävän vuoksi DC-soluja tutkitaan sekä syövän että autoimmuunisairauksien immunoterapian yhteydessä. Rokotteiden kehittämisessä tärkeimpänä tavoitteena on saada aikaan voimakas, spesifinen T-soluvaste. Tämä saavutetaan kohdentamalla antigeeni DC-solujen solupintamolekyyleihin, jotka kanavoivat antigeenin tehokkaasti endosyyttisiin lokeroihin MHC-molekyyleihin latautumista ja T-soluvasteen stimulointia varten. Keskustellaan kiinnostavimmista solupintareseptoreista, joita DC:t ilmentävät ja joita käytetään syöpä- ja muiden sairauksien antigeenin levittämisen kohteina.

**Tulos**

Antigeenien kohdentaminen dendriittisten solujen reseptoreihin rokotteiden kehittämiseksi

**Esimerkki 1.2447**

Punkkien levittämät flavivirukset (TBFV) säilyvät luonnossa kiertämällä nisäkkäiden ja punkkien isäntien välillä. Tässä tutkimuksessa käytimme afrikkalaisen vihreän apinan munuaissoluja (Vero) ja Ixodes scapularis -punkin soluja (ISE6) vertaillaksemme viruksen aiheuttamia muutoksia nisäkäs- ja niveljalkaisten soluissa. Käyttämällä konfokaalimikroskopiaa, transmissioelektronimikroskopiaa (TEM) ja elektronitomografiaa (ET) tutkimme viruksen proteiinien jakautumista ja TBFV-infektion aikana tapahtuvia ultrastruktuurisia muutoksia. Flavivirukset aiheuttavat isäntäsoluissa monimutkaisia solukalvojen uudelleenjärjestelyjä viruksen replikaatiota varten. Virusinfektioon liittyi endoplasmisen retikulumin (ER) värjäytymisen huomattava laajeneminen, ja TBFV:n replikaation merkkiaineet paikallistuivat pääasiassa ER:ään molemmissa solulinjoissa. Vero-solujen TEM-tutkimuksessa näkyi kalvoon sidottuja vesikkeleitä, jotka olivat laajentuneiden, anastomosoituvien ER-sisternojen verkoston ympäröimiä. Virioneja näkyi ER:n sisällä, ja ne olivat joskus parakiteisinä ryhminä. Toisinaan havaittiin putkimaista rakennetta tai pitkänomaisia vesikkeleitä. Akuutisti ja pysyvästi infektoituneissa ISE6-soluissa havaittiin myös kalvojen laajenemista ja rakkuloita; kalvojen laajenemisen laajuus ja rakkuloiden runsaus olivat kuitenkin vähäisempiä, eikä viruspartikkeleita havaittu. Tubulaarisia profiileja oli paljon enemmän persistentisti infektoituneissa ISE6-soluissa kuin akuutisti infektoituneissa soluissa. ET:n mukaan putkimaisten profiilien poikkileikkauksen halkaisija oli pysyvästi infektoituneissa punkkisoluissa 60-100 nm, niiden pituus oli jopa 800 nm, ne olivat päistään sulkeutuneita ja ne olivat usein järjestäytyneet ER-kalvon peittämiksi faskiikkimaisiksi nipuiksi. Kokeissamme analysoidaan viruksen proteiinien lokalisaatiota sekä nisäkkäiden että niveljalkaisten solulinjojen yhteydessä sekä akuutin että pysyvän niveljalkaisten solutartunnan yhteydessä. Lisäksi osoitamme ensimmäistä kertaa 3D- flavivirusinfektion vektorisolulinjassa ja ensimmäisen ET:n pysyvän flavivirusinfektion. Sitaatti: "Kokeilemme, miten se voi olla mahdollista, jos se on mahdollista: Offerdahl DK, Dorward DW, Hansen BT, Bloom ME (2012) A Three-Dimensional Comparison of Tick-Borne Flavivirus Infection in Mammalian and Tick Cell Lines. PLoS ONE 7(10): e47912.

**Tulos**

Kolmiulotteinen vertailu nisäkäs- ja puutiaissolulinjojen puutiaisperäisestä flavivirustartunnasta.

**Esimerkki 1.2448**

Chlamydophila pneumoniae (CPn) on yleinen hengitystiepatogeeni, joka aiheuttaa kroonisen ja pysyvän hengitystieinfektion. Iäkkäät ovat herkempiä ja vakavampia tälle infektiolle. Taustamekanismeja ei kuitenkaan tunneta hyvin. Dendriittiset solut (DC) ovat immuunivasteiden käynnistäjiä ja säätelijöitä. Siksi tutkimme DC-solujen roolia iän aiheuttamassa lisääntyneessä CPn-infektiossa in vitro ihmisillä. Vaikka aktivaatiomarkkereiden ilmentyminen oli vertailukelpoista kahden ikäryhmän välillä, iäkkäiden henkilöiden DC-solut erittivät lisääntyneitä määriä proinflammatorisia välittäjäaineita, kuten TNF- ja CXCL-10-arvoja, vasteena CPn:lle. Sitä vastoin IL-10:n ja synnynnäisten interferonien, IFN:n ja IFN-, eritys oli vakavasti heikentynyt ikääntyneiden luovuttajien DC:ssä. Iäkkäiden koehenkilöiden DC-solujen lisääntynyt aktivoituminen CPn:lle johti myös CD4- ja CD8-T-solujen lisääntyneeseen proliferaatioon DC-T-kokoviljelmässä. Lisäksi iäkkäiden henkilöiden CPn-stimuloitujen DC-solujen avulla stimuloidut T-solut erittivät enemmän IFN:ää ja vähemmän IL-10:ää kuin nuorilta henkilöiltä saadut DC-solut. Yhteenvetona voidaan todeta, että iäkkäiden DC-solut osoittivat tehostettua tulehdusreaktiota CPn:lle, mikä voi johtaa hengitysteiden uudelleenmuodostukseen ja lisätä iäkkäiden alttiutta hengitystiesairauksille, kuten astmalle.

**Tulos**

Ikääntyneiden henkilöiden dendriittiset solut osoittavat tehostettuja tulehdusreaktioita Chlamydophila pneumoniae -bakteerille.

**Esimerkki 1.2449**

SARS-CoV-nukleokapsidi-DNA-rokotteen immunogeenisuutta ja interleukiini-2:n (IL-2) immunoregulatorista aktiivisuutta tutkittiin. DNA-rokoteplasmidit, pcDNA-N ja pcDNA-IL2, rakennettiin ja inokuloitiin BALB/c-hiiriin lihaksensisäisellä injektiolla pcDNA-IL2:n kanssa tai ilman sitä. Solu- ja humoraaliset immuunivasteet arvioitiin epäsuoralla ELISA-testillä, lymfosyyttien proliferaatiomäärityksillä, ELISPOT-testillä ja FACS-testillä. Nukleokapsidi-DNA-rokotteella oli hyvä immunogeenisuus ja se voi indusoida spesifisen humoraalisen ja soluvälitteisen immuniteetin BALB/c-hiirissä, kun taas IL-2:lla on immunoadjuvanttinen rooli ja se tehostaa spesifisiä immuunivasteita. Tämä tutkimus tarjoaa viitekehyksen SARS-CoV:tä vastaan tarkoitettujen DNA-rokotteiden suunnittelulle.

**Tulos**

SARS-CoV-nukleokapsidi-DNA-rokotteen immuunivasteen tehostaminen interleukiini-2:ta ilmentävän vektorin samanaikaisella rokottamisella hiirissä.

**Esimerkki 1.2450**

Keuhkokuume on yleinen sairaus, jonka aiheuttajina ovat hyvin erilaiset tartunnanaiheuttajat ja joka aiheuttaa maailmanlaajuisesti valtavan määrän sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Keuhkoputkien ja keuhkojen epiteeli muodostaa isännän ja ympäristön välisen suuren pinnan, ja sitä vastaan hyökätään ensisijaisena kohteena keuhkoinfektion aikana. Sen lisäksi, että keuhkoepiteeli toimii mekaanisena esteenä, viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että keuhkoepiteeli toimii tärkeänä vartiointijärjestelmänä taudinaiheuttajia vastaan. Epiteeli on varustettu transmembranoottisilla ja sytosolisilla patogeenit tunnistavilla mallintunnistusreseptoreilla, jotka havaitsevat tunkeutuvat taudinaiheuttajat. Monimutkainen signalointi johtaa epiteelisolujen aktivoitumiseen, joka osallistuu olennaisesti myöhemmän synnynnäisen ja adaptiivisen immuunivasteen käynnistämiseen ja organisointiin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta edistyksestä tutkimuksessa, jossa keskitytään patogeenien havaitsemisen molekyylimekanismeihin, isäntäsolujen signaalinvälitykseen ja patogeenien ja niiden virulenssitekijöiden aiheuttamaan keuhkojen epiteelisolujen aktivoitumiseen, ja tuodaan esiin avoimia kysymyksiä. Keuhkoepiteelin toiminnan analysointi isännän vasteessa keuhkokuumeessa voi tasoittaa tietä innovatiivisten, erittäin tarpeellisten keuhkokuumehoitojen kehittämiselle antibioottien lisäksi.

**Tulos**

Hengitystietutkimus Keuhkoepiteeli vartija- ja tehostejärjestelmänä keuhkokuumeessa - patogeenin tunnistamisen ja signaalinsiirron molekyylimekanismit.

**Esimerkki 1.2451**

Kotieläinjätteet sisältävät monia patogeenisiä mikro-organismeja, kuten bakteereja, viruksia ja alkueläimiä. Kun nämä jätteet levitetään maahan, on mahdollista, että ympäristö saastuu. Se voi vaikuttaa kasveihin, maaperään ja viime kädessä vesistöihin, joita voidaan myöhemmin käyttää yleisten vesivarojen valuma-alueina. Tutkimuksessa kiinnitetään nyt huomiota tähän mahdollisuuteen, erityisesti alkueläinpatogeenien osalta, jotka saattavat olla kaikkein tärkeimpiä, koska ne ovat usein vastustuskykyisiä nykyisille julkisen veden käsittelyssä käytettäville menetelmille. Tässä katsauksessa tuodaan esiin joitakin niistä monista tekijöistä, jotka todennäköisesti vaikuttavat pilaantumisasteeseen vaikuttamalla mikro-organismien vertikaaliseen ja horisontaaliseen kulkeutumiseen maaperässä. Maaperän pH, lämpötila, kasvien läsnäolo, mikrobien pintaominaisuudet, jätetyyppi, maaperän tyyppi sekä maaperän vesipitoisuus ja -virtaus voivat kaikki vaikuttaa pystysuuntaisen kulkeutumisen nopeuteen ja laajuuteen, ja kahta viimeksi mainittua pidetään yleensä tärkeimpinä. Sivuttainen siirtyminen on erityinen ongelma maaperässä, jonka pohjamaa on läpäisemätön tai jossa on vettä läpäisemättömiä olosuhteita, ja näissä tapauksissa tärkeimpiä siirtymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat sademäärät, maan pinnanmuodostus ja mikro-organismien jakautumisnopeus hulevesiin.

**Tulos**

Aponed Soil Ecology Review Kotieläinjätteen sisältämät taudinaiheuttajat, niiden mahdollinen kulkeutuminen maaperässä ja ympäristön pilaantuminen.

**Esimerkki 1.2452**

Viime aikoina lepakot on yhdistetty tautien ilmaantumiseen, sillä ne ovat toimineet sekä useiden ihmisten ja muiden eläinten uusien virustautien reservaareina että Pohjois-Amerikassa tuhoisan sienitaudin isäntänä, joka uhkaa ajaa useita lepakkolajeja alueellisesti sukupuuttoon. Näistä katastrofaalisista tapahtumista huolimatta lepakoiden puolustuskyvystä tai siitä, miten ne ovat vuorovaikutuksessa taudinaiheuttajiensa kanssa, on kuitenkin saatavilla vain vähän tietoa. Vielä vähemmän tiedetään lepakoiden reaktiosta infektioon torporin tai pitkäaikaisen horroksen aikana. Käyttämällä kudosnäytteitä, jotka kerättiin pikku-ruskean lepakon valkoisen nenän oireyhtymän patogeneesiä tutkivan kokeen päättyessä, selvitimme, voivatko talvehtivat lepakot, jotka ovat saaneet tartunnan Pseudogymnoascus destructans -sienestä, reagoida infektioon aktivoimalla synnynnäisestä immuunivasteesta ja stressivasteesta vastaavia geenejä. Sieni-infektion aiheuttamat vauriot ja joissakin tapauksissa sekundaariset bakteeri-infektiot rajoittuivat ihoon. Näistä kohdista ei kuitenkaan saatu riittävästi RNA:ta. Sen vuoksi tutkimme keuhkoja vasteen löytämiseksi epiteelipinnalta, joka ei liity ensisijaiseen infektiokohtaan. Havaitsimme, että lepakot reagoivat infektioon lisäämällä keuhkoissa merkittävästi kateelisidiinin (antimikrobinen peptidi) sekä immuunimodulaattoreiden tuumorinekroositekijä alfan ja interleukiinien 10 ja 23 transkriptioita. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että talvehtivat lepakot voivat reagoida kokeelliseen P. destructans -infektioon aktivoimalla synnynnäisen immuunivasteen geenien ilmentymistä.

**Tulos**

Pseudogymnoascus destructans -sienen saastuttamien pikku ruskeiden lepakoiden (Myotis lucifugus) sisäisen immuunivasteen geenien aktivoituminen.

**Esimerkki 1.2453**

lehden kotisivu: www.elsevier.com/locate/u clim eri mittakaavoissa on tutkittu laajasti tuuliinsinöörien ja meteorologien toimesta. Huoli kaupungistumisen kielteisistä vaikutuksista ympäristöön on viime aikoina tehnyt aiheesta yhä tärkeämmän kaupunkisuunnittelijoille ja arkkitehdeille (Ng, 2009; Bottema, 1995) . Korkeat ja tiiviit rakennuskorttelit huonontavat vakavasti luonnollisen ilmanvaihdon suorituskykyä suurkaupunkialueilla, vaikka kaupunki-ilmakehän rajakerroksessa on suuri tuulipotentiaali, kuten Hong Kongissa, joka on tiheästi rakennettu rannikkokaupunki. Luonnollinen ilmanvaihto on tärkeä ulkoilman lämpöviihtyvyyttä lisäävä tekijä erityisesti subtrooppisissa kaupungeissa. Cheng et al. (2012) totesivat, että kun fysiologisesti ekvivalentin lämpötilan (PET) lämpöviihtyvyyttä pidetään standardina, tuulen nopeuden pieneneminen 1,0 m/s:sta 0,3 m/s:iin vastaa 1,9 °C:n ilman lämpötilan nousua subtrooppisena kesänä. Hyvällä suunnittelulla ja suunnittelulla, jossa otetaan huomioon tuulitieto, voidaan lieventää kaupungistumisen kielteisiä vaikutuksia, erityisesti kaupunkien lämpösaarekkeiden voimakkuutta (Oke, 1987) . Lisäksi tällainen suunnittelu ja muotoilu tekevät kaupunkien tiiviistä asuinympäristöstä viihtyisämmän asukkaille ja auttavat siten rajoittamaan hallitsematonta kaupunkien leviämistä (Euroopan ympäristökeskus, 2006; Garreau, 1992) . Tässä tutkimuksessa pyritään muuttamaan perinteistä kokemukseen perustuvaa suunnittelutapaa kohti tieteellistä, tuuliympäristön huomioon ottavaa arkkitehtuurisuunnittelua ja varmistamaan, että ehdotettujen rakennusten lähiympäristö voidaan ottaa asianmukaisesti huomioon. Jotta ehdotettujen rakennusten ei-toivottuja vaikutuksia ympäröivään luonnolliseen ilmanvaihtoon voitaisiin lieventää, neljä tietoon perustuvan päätöksenteon vaihetta ovat suunnitteluprosessissa erittäin tärkeitä. Ensimmäinen vaihe on paikallisen tuulen saatavuuden analysointi ja yksinkertaistaminen. Paikallinen tuulen saatavuus on tärkeää tuulen alustavan arvioinnin kannalta kaupunkimittakaavassa. Lisäksi paikallisia tuulitietoja tarvitaan, jotta voidaan asettaa reunaehdot tuuliympäristön mallintamista varten kaupungin ja rakennuksen mittakaavassa. Toisessa vaiheessa mallinnetaan ympäröivän jalankulkijan ilmavirtausta. Mallinnustulosten ansiosta yksityiskohtaiset tuulitiedot ovat kaikkien tuuliinsinöörien, kaupunkisuunnittelijoiden ja arkkitehtien käytettävissä, jotta ne voidaan ymmärtää paremmin. Kolmas vaihe on tuulitietojen keruu. Sekä ympäröivän tuuliympäristön puolueettomat kuvaukset että kriittisten tuuliin liittyvien suunnittelukysymysten tunnistaminen riippuvat asianmukaisesta tiedonkeruuprosessista. Kun edellä mainittuja kolmea vaihetta on sovellettu vankasti, voidaan neljäs vaihe, tietojen tulkinta, suorittaa luotettavasti. Tämä vaihe on ratkaisevan tärkeä päätöksentekoprosessin kannalta rakennuksen suunnittelun toteuttamisessa. Riittävä tilastollinen analyysi on tarpeen, jotta kerätyt tuulitiedot voidaan tiivistää ja mallinnustulokset suhteuttaa arkkitehtonisiin suunnittelustrategioihin. Tämän jälkeen arkkitehdit ja kaupunkisuunnittelijat voivat tehdä tietoon perustuvia päätöksiä. Tutkimustyössä edellä mainittujen vaiheiden seuraamiseen käytetyt menetelmät, kuten syötetuulien saatavuuden yksinkertaistaminen, verkkoriippuvuuden analysointi, iteratiivisen konvergenssin vaikutus, tiedonkeruu- ja analyysimenetelmät, eivät kuitenkaan sovellu todelliseen sovellukseen, koska arkkitehtuurisuunnitteluprosessin käytännön CFD-sovelluksen ominaispiirteet eivät sovellu. Tutkimustyön mallinnukseen verrattuna tulo-olosuhteet ja ehdotetut rakennusmorfologiat ovat paljon monimutkaisempia todellisessa sovelluksessa. Arkkitehtien vaatimukset tietojen analysoinnissa ovat myös hyvin erilaiset kuin tuuliinsinöörien ja tutkijoiden. Näin ollen tässä tutkimuksessa keskitytään CFD-simuloinnin käytännön soveltamiseen ja pyritään vastaamaan kysymyksiin, joita käytännön tuulialan konsultit, arkkitehdit ja suunnittelijat usein kohtaavat: (1) miten asettaa sopivat reunaehdot, (2) miten CFD-simulointitulokset todennetaan käytännön sovelluksissa ja (3) miten simulointitulokset kerätään ja arvioidaan, jotta voidaan tehokkaasti ja tarkasti tunnistaa tärkeät tuuleen liittyvät suunnittelukysymykset täytäntöönpanoa varten. Tässä tutkimuksessa esitetään menettelytapakehys ja menetelmät CFD-simulaatioiden käytännön soveltamista varten todellisessa arkkitehtuurisuunnitteluprosessissa, jotta CFD-simulaatioista saataisiin käytännöllisempiä ja luotettavampia ja jotta tuloksista olisi enemmän hyötyä arkkitehtuurisuunnittelussa. Hong Kongissa toteutettu tapaustutkimus havainnollistaa, miten ehdotettuja puitteita ja menetelmiä voidaan käyttää. Reunaehtona on ehdotettujen uusien hankkeiden lähialueiden paikallinen tuulen saatavuus. Ennen mallintamisen käyttöönottoa kaupunkialueiden tuulitiedot voidaan kerätä kenttämittausten avulla. Koska kenttämittausten soveltamisessa kaupunkialueilla on kuitenkin rajoituksia ja vaikeuksia (Oke, 2004 (Oke, , 2006 , laajamittaisesta mallintamisesta tuli suosittu lähestymistapa tuuliolosuhteiden toistamiseen ja mallintamiseen.

**Tulos**

CFD:n käytännön soveltaminen ympäristön kannalta herkkään arkkitehtuurisuunnitteluun tiheästi asutuissa kaupungeissa: Tapaustutkimus Hongkongissa

**Esimerkki 1.2454**

Sytopatogeeninen virus (nimetty Aichi/2004-kannaksi) eristettiin ihmisen peräsuolen adenokarsinooma-solulinjasta (HRT-18), joka saatiin ripulista kärsineen vasikan ileumin sisällöstä. Tartunnan saaneessa viljelmän supernatantissa havaittiin soikeita ja pitkänomaisia hiukkasia, joiden halkaisija oli noin 100-170 nm ja joissa oli kerhonmuotoisia ulokkeita, ja elektronimikroskopiassa tartunnan saaneissa soluissa havaittiin toroviruksen kaltaisia (putkimainen ja torusmainen nukleokapsidi) rakenteita. Naudan toroviruksen (BToV) vasta-aine reagoi immunofluoresenssissa infektoituneiden solujen kanssa ja neutraloi isolaatin. Naudan koronaviruksen (BCV) vasta-aine ei kuitenkaan reagoinut immunofluoresenssissa tartunnan saaneiden solujen kanssa tai se ei neutraloinut isolaattia. Lisäksi isolaatti oli positiivinen BToV:lle käänteisellä transkriptio-PCR:llä (RT-PCR), joka kohdistui nukleokapsidi- (N), kalvo- (M) ja piikkigeenien (S) fragmentteihin. PCR-tuotteiden nukleotidisekvenssien vertailu julkaistujen torovirusten N-, M- ja S-geenien nukleotidisekvensseihin (476-497, 672 ja 687-690 nukleotidia) osoitti, että isolaatin ja BToV:iden välillä oli suuri sekvenssi-identiteetti (N-, M- ja S-geenien osalta jopa 99,4 %, 98,7 % ja 94,9 %). Sitä vastoin isolaatti oli RT-PCR:llä negatiivinen BCV:n suhteen. Serologisessa tutkimuksessa, joka tehtiin 33 tilalla 355 vasikan seeruminäytteistä, 92 prosentilla vasikoista oli positiivinen neutraloiva vasta-aine isolaattia vastaan. Nämä tulokset osoittavat, että tässä tutkimuksessa käytetty isolaatti oli BToV ja että BToV-infektio saattaa olla yleinen naudoilla Japanissa. Tietojemme mukaan tämä on ensimmäinen BToV:n eristys kudosviljelyssä.

**Tulos**

1 ja virustautien tutkimusryhmä, Kansallinen eläintautien tutkimuslaitos (National Institute of Animal Health).

**Esimerkki 1.2455**

aikuisten Balb/c Byj -hiirten inokulaatiossa hiiren hepatiittiviruksen (MHV) MHV-4-kannan LD,,, oli ~0,1 PFU, kun taas sen monoklonaalista vasta-ainetta vastaan resistentin muunnoksen V5A13.1 LD,,, oli lo\*'. PFU. Määrittääksemme tämän neurovirulenssieron perustan olemme tutkineet näiden kahden viruksen akuuttia keskushermostoinfektiota (CNS) in situ -hybridisaatiolla. Molemmat virukset tartuttivat samoja, spesifisiä neuroanatomisia alueita, pääasiassa neuroneja, ja ne levisivät aivo-selkäydinnesteen välityksellä hermosoluratoja pitkin ja vierekkäisten solujen välillä. Kuvataan infektoituneet neuronien ytimet ja viruksen leviäminen aivoissa. Tärkein ero emo- ja muunnosvirusten välillä oli infektion leviämisnopeus. MHV-4 levisi nopeasti tuhoten suuren määrän neuroneja, ja eläimet kuolivat 4 päivän kuluessa tartunnasta. Variantti virus levisi samoille aivojen alueille, mutta hitaammin. Tämä ero viruksen leviämisnopeudessa näkyi myös aivojen virustittereissä. Vaihtelevan viruksen hitaampi leviämisnopeus näyttää mahdollistavan immuunivasteen puuttumisen. Tämän mukaisesti muunnosvirus levisi hitaasti atyymisissä nu/nu-hiirissä, mutta immuunivasteen puuttuessa infektio ja hermosolujen tuhoutuminen saavutti lopulta saman laajuuden kuin emoviruksen infektio ja tuhoutuminen, ja hiiret kuolivat kuuden päivän kuluessa tartunnasta. Päätelmämme on, että MHV4:n V5A13.1-variantti on neurovaimennettu sen hitaamman leviämisnopeuden vuoksi keskushermostossa. 0 1992 Academic Press, Inc.

**Tulos**

Hiiren hepatiittiviruksen tyypin 4 V5A13.1 kuoriglykoproteiinin poistomutaatio-mutantti on hermostollisesti heikentynyt, koska sen leviämisnopeus keskushermostossa on vähentynyt.

**Esimerkki 1.2456**

Taustaa: Se on suhteellisen helppo ja välittömästi saatavilla oleva väline. He käyttävät sitä myös monissa niihin liittyvissä patologisissa tiloissa, kuten konsolidoinnissa, pleuraeritteessä ja interstitiaalisessa oireyhtymässä, ja joidenkin raporttien mukaan se on tarkempi kuin rintakehän röntgenkuvaus. Tämän systemaattisen katsauksen ja meta-analyysin tarkoituksena on arvioida ultraäänen yhdistettyä diagnostista tarkkuutta keuhkokuumeen diagnosoinnissa verrattuna tavanomaiseen rintakehän radiologiseen kuvantamiseen. Systemaattinen kirjallisuushaku tehtiin kaikista julkaistuista tutkimuksista, joissa verrattiin LUS:n diagnostista tarkkuutta rintakehän radiologiseen vertailututkimukseen (C-röntgenkuvaus tai rintakehän tietokonetomografia CT-kuvaus) yhdistettynä keuhkokuumeen kliinisiin kriteereihin kaikissa ikäryhmissä. Hyväksyttävien tutkimusten edellytyksenä oli, että kliinisen arvioinnin yhteydessä oli tehty rintakehän röntgenkuvaus ja/tai tietokonetomografia. Kirjoittajat poimivat laadulliset ja määrälliset tiedot soveltuvista tutkimuksista ja laskivat yhdistetyn herkkyyden ja spesifisyyden sekä yhdistetyt positiiviset/negatiiviset todennäköisyyssuhteet (LR). Tähän meta-analyysiin sisällytettiin 20 tutkimusta, joissa oli 2513 tutkittavaa. Yhdistetyt arviot keuhkojen ultraäänen käytöstä keuhkokuumeen diagnosoinnissa olivat vastaavasti seuraavat: Keuhkokuumeen diagnosoinnin yleinen yhdistetty herkkyys ja spesifisyys keuhkokuumeen ultraäänitutkimuksella olivat 0,85 (0,84-0,87) ja 0,93 (0,92-0,95). Kokonaisuudessaan yhdistetty positiivinen ja negatiivinen LR oli 11,05 (3,76-32,50) ja 0,08 (0,04-0,15), yhdistetty diagnostinen odds ratio oli 173,64 (38,79-777,35) ja yhdistetyn ROC-analyysin (SROC:n AUC) pinta-ala oli 0,978. Hoitopaikan keuhkojen ultraäänitutkimus on tarkka väline keuhkokuumeen diagnosointiin. Koska se on helppo, helposti saatavilla, edullinen ja radiologisista vaaroista vapaa, sitä voidaan pitää tärkeänä diagnostisena strategiana tässä tilassa.

**Tulos**

Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi ultraäänen ja radiologian käytöstä keuhkokuumeen diagnosoinnissa.

**Esimerkki 1.2457**

Hantavirukset aiheuttavat HFRS:n ja HCPS:n (hemorraginen kuume, johon liittyy munuaisoireyhtymä, ja hantaviruksen aiheuttama kardiopulmonaalinen oireyhtymä), jotka ovat kaksi vakavaa ja usein kuolemaan johtavaa ihmisen sairautta. Kuolleisuus HFRS:ään vaihtelee hantavirusten välillä; Hantaan ja Dobravan kuolleisuus on korkein, Soulin keskinkertainen ja Puumalan alhainen. Saarenmaan, joka on geneettisesti läheistä sukua Dobravalle, tiedetään myös aiheuttavan HFRS:n, mutta sen kuolleisuus on alhainen tai sitä ei esiinny lainkaan. Tässä tutkimuksessa hiirille inokuloitiin Dobrava- ja Saaremaa-viruksia tartuttavuuden, tappavuuden, viremian, typpioksidin tuotannon ja vasta-ainevasteiden testaamiseksi. Imettävistä hiiristä, joihin oli istutettu 50, 500 ja 5000 Dobrava-viruksen fokusmuodostavaa yksikköä, 1/8, 2/8 ja 7/8 kuoli 18e26 päivän kuluessa. Yhtä lukuun ottamatta kaikissa tappavasti tartunnan saaneissa hiirissä havaittiin suuria määriä replikoituvaa virusta, ja useimmat niistä olivat positiivisia neutraloivien vasta-aineiden suhteen ja osoittivat kohonneita typpioksidin tuotantotasoja. Kaikki imettävät hiiret, joihin oli inokuloitu 50, 500 tai 5000 Saarenmaan viruksen muodostavaa yksikköä, jäivät eloon, ja kaikki saivat serokonversion. Saarenmaan viruksella rokotetuilla hiirillä havaittiin selvästi alhaisempia virustittereitä myös silloin, kun ne teurastettiin 18. päivänä tartunnan jälkeen, verrattuna Dobrava-virusinfektioon kuolleiden hiirten virustittereihin. Aikuisten hiirten Dobrava-, Saarenmaan-, Puumala- ja Hantaan-virusinfektiot olivat oireettomia, ja nukleokapsidiproteiinin IgG2a/IgG1-vastainen titterisuhde oli korkeampi Dobrava-viruksella rokotetuilla hiirillä kuin Saarenmaan-viruksella rokotetuilla hiirillä. Kohonnutta typpioksidin tuotantoa ei havaittu oireettomasti infektoituneissa hiirissä, ja iNOSÿ/ÿ-hiiret, kuten normaalit hiiretkin, hävittivät viremian. Yhteenvetona voimme osoittaa, että Dobrava-virus ja Saarenmaan virus aiheuttavat hiirissä selviä eroja eloonjäämisen, viremian, typpioksidin tuotannon ja vasta-ainevasteiden suhteen.

**Tulos**

Dobravan, mutta ei Saarenmaan hantavirus on tappava ja indusoi typpioksidin tuotantoa imettävillä hiirillä.

**Esimerkki 1.2458**

Matkailu- ja ravintola-alan nopea kasvu on tärkein liikkeellepaneva voima akateemisille tutkijoille, jotka tutkivat majoituskysynnän tarkkaa ennustamista matkailukohteissa. Esimerkiksi Tsai et al. (2006) tutkivat hotellihuoneiden kysynnän/tarjonnan funktioiden ja huonehinnan välistä suhdetta käyttämällä simultaaniyhtälömallia hotellihuoneiden kysynnän/tarjonnan määrääviä tekijöitä varten Las Vegasissa. Optimaalisten hotellihintojen osalta Pan (2007) ehdotti optimaalista huonehintamallia hinnoittelustrategioiden määrittämiseksi huippu- tai matalasesongin aikana. Slattery (2009) ehdotti hiljattain Otus-teorian käyttämistä taloudellisen rakenteen ja hotellihuoneiden kysynnän/tarjonnan välisten suhteiden tutkimiseen. Tässä asiakirjassa esitetään uusi aikasarjamalli, joka mallintaa monimuuttujaista aikasarjatietoa. Tämän mallin etuna on se, että löydetyt tekijät ovat toisistaan riippumattomia, ja näihin tekijöihin voidaan soveltaa yksimuuttujaista aikasarjamallia ottamatta huomioon tekijöiden keskinäistä riippuvuutta. Seuraavassa jaksossa esitellään riippumattomien komponenttien analyysin menetelmät. Tämän mallin perusteella analysoidaan Hongkongin hotellien käyttöastetta koskevia empiirisiä tutkimuksia. Tämän jälkeen havaitaan tartuntatautien hallitsevin tekijä. Lopuksi esitetään johtopäätökset ja loppuhuomautukset. Riippumaton komponenttianalyysi (ICA) on tilastollinen tekniikka, jonka tarkoituksena on kuvata havaitut tiedot taustalla olevien latenttien muuttujien lineaarisena yhdistelmänä. Näiden latenttien muuttujien oletetaan olevan ei-gaussilaisia ja toisistaan riippumattomia. Tyypillinen ICA-malli N-ulotteiselle monimuuttujaiselle aikasarjalle {x 1 =(x it , . . . ., x Nt ) 0 }: t = 1, . . . ., T) on seuraava: s t on vektori tilastollisesti riippumattomia latentteja muuttujia, joita kutsutaan riippumattomiksi komponenteiksi (IC). A on tuntematon vakio sekoitusmatriisi ja T on aikasarjan havaintojen lukumäärä. ICA:n tehtävänä on tunnistaa sekä IC:t että matriisi A. ICA:ta varten on kehitetty erilaisia algoritmeja parametrien estimointiin. Niistä laajalti käytetty on FastICA-algoritmi, jonka Hyvä rinen et al. (2001) ehdottivat. Koska perinteisistä ICA-algoritmeista puuttuu IC:iden järjestys, Wu et al. (2006) ehdottivat riippumattomien komponenttien järjestysalgoritmia, joka perustuu keskimääräisen neliövirheen (MSE) minimointikriteeriin. Tämän järjestysmenetelmän perusteella IC:t lajitellaan siten, että mallinnusvirheet minimoidaan ja dominoivat IC:t tunnistetaan. Wun et al. (2006) lähestymistapaa muunnellen esitetään ICA:n avulla tapahtuvan hotellien käyttöasteen mallintamisen päävaiheet seuraavasti: 1. Tuodaan monimuuttujainen tietokokonaisuus (X), jossa on N aikasarjaa, joista kussakin aikasarjassa on T havaintoa. 2. Käytetään FastICA-algoritmia riippumattomien komponenttien (S) ja sekoitusmatriisin (A) löytämiseksi. 3. Käytä riippumattomien komponenttien (IC) järjestämismenetelmää IC:iden järjestämiseksi siten, että löydät 1. IC:n, 2. IC:n, 3. IC:n ja niin edelleen. Viimeaikainen maailmanlaajuinen influenssa A (H1N1) -epidemian tai yleisemmin sikainfluenssan puhkeaminen on vaikuttanut kielteisesti matkailu- ja majoitusteollisuuteen monissa maissa. Tässä artikkelissa kerrotaan tutkimuksesta, jossa sovellettiin riippumatonta komponenttianalyysia, uutta tilastollista tekniikkaa, erottamaan hallitsevat tekijät, jotka määrittävät hotellien käyttöasteet Hongkongissa. Empiiriset havainnot antaisivat hyödyllistä tietoa siitä, miten dynaaminen majoituskysyntä reagoi epidemioihin tapahtumien vakavuuden ja keston perusteella. ß

**Tulos**

Tartuntatautien vaikutus hotellien käyttöasteeseen riippumattoman komponenttianalyysin perusteella.

**Esimerkki 1.2459**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttama kriisi johti alipaineisen leikkaussalin rakentamiseen Hongkongin sairaalaan. Sitä käytetään tällä hetkellä epäiltyjen tai vahvistettujen ilmatartuntatapausten hoitoon, ja se rakennettiin SARSin paluun, lintuinfluenssan tai muiden hengitystieepidemioiden varalta. Tässä artikkelissa kuvataan tavanomaisen ylipaineisen leikkaussalin fyysinen muuntaminen alipaineiseksi ympäristöksi, kohdatut ongelmat, ilmavirran suunnittelu ja suorituskyvyn arviointi. Sen jälkeen, kun leikkaussali otettiin säännölliseen käyttöön, rutiinimittaukset ja havainnot ovat osoittaneet, että ilmavirran suorituskyky on ollut tyydyttävä. Tämä on vahvistettu myös säännöllisillä ilmanäytteenottotarkastuksilla. Tietokonemallinnustekniikkaa, laskennallista nestedynamiikkaa, käytettiin huoneilman jakautumisen vertailemiseen ennen ja jälkeen suunnittelun muuttamisen positiivisesta paineesta negatiiviseen paineeseen. Simulointitulokset osoittavat, että fyysinen ympäristö ja bakteerien leviämismalli alipaineisessa teatterissa olivat yhtä hyvät tai jopa paremmat kuin alkuperäisessä ylipaineisessa suunnittelussa.

**Tulos**

Leikkaussalin muuttaminen ylipaineisesta alipaineympäristöksi

**Esimerkki 1.2460**

B&E R., PEYMANN B. ja PFEIFER BARBOSA I. 1994. Eteläamerikkalaisten Babesia caballi -infektioiden diagnostisten antigeenien tunnistaminen. International Journalfor Parasitology 24: 255-258. Brasiliassa sijaitsevassa jalostuskarjassa pidettyjen 60 hevosen seerumit tutkittiin kuukausittain ELISA-testillä, immunofluoresenssivasta-ainetestillä (IFAT) ja Western blotilla. Kaikilla varsoilla oli ELISA- ja IFAT-testillä havaittavia emän vasta-aineita, ja serokonversio tapahtui 2. ja 5. kuukauden iässä. Tartunnan aikana tunnistettiin ensin 48 ja 50 kDa:n antigeenit. Serokonversion jälkeen otetuista 79 seerumista 78 reagoi 48 kDa:n, 76 50 kDa:n, 50 70 kDa:n, 54 112 kDa:n ja 72 141 kDa:n antigeenin kanssa. Yleensä yli vuoden ikäisten hevosten seerumit reagoivat kaikkien viiden diagnostisen antigeenin kanssa, mutta yli 3 vuoden ikäisten hevosten seerumit vain heikosti. 48 ja 50 kDa:n antigeenit näyttävät säilyvän kaikissa tähän mennessä tutkituissa B. caballi -kannoissa, ja kaikki tartunnan saaneet hevoset tunnistavat ne johdonmukaisesti. Ne ovat kohdeantigeenejä serologiselle testille, joka perustuu rekombinantti-DNA-tekniikalla tuotettuihin anitigeeneihin.

**Tulos**

DIAGNOSTISTEN ANTIGEENIEN TUNNISTAMINEN ETELÄAMERIKKALAISTEN BABESIA CABALLI -INFEKTIOIDEN VARALTA

**Esimerkki 1.2461**

Taustaa: Tartuntatautiepidemiat ovat merkittävä kansanterveysongelma ja maailmanlaajuinen uhka terveyden turvallisuudelle. Kun taudinpurkaus alkaa, epidemiologiset tutkimukset ja perinteiset kansanterveydelliset toimet aloitetaan yleensä hyvin nopeasti. Potilaskeskeistä tutkimusta ei kuitenkaan yleensä aseteta etusijalle vastatoimia suunniteltaessa ja toteutettaessa. Sen sijaan kliininen tutkimus reagoi vasta kansanterveystoimien jälkeen ja niistä erillään, eikä se ole riittävä näyttöön perustuvaan päätöksentekoon vuodeosastolla tai kansanterveyden päätöksentekijöiden toimistoissa. Keskustelu: Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän, influenssapandemian, Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen ja Ebola-viruksen kliinisen tutkimuksen puutteet osoittavat, että nykyiset tutkimusmallit eivät anna riittävästi tietoa kliinisen hoidon tai kansanterveydellisten toimien laadusta eivätkä paranna niitä. Tutkimuksessa esitetään kolme parannusehdotusta. Ensinnäkin kliinistä ja kansanterveydellistä päätöksentekoa varten tarvittavien tietojen ja näytteiden keruu olisi yhdistettävä yhtenäiseen kehykseen, ja eettistä arviointia ja suostumusta olisi lähestyttävä pikemminkin riskiperusteisesti kuin tieteenalaperusteisesti. Toiseksi olisi kehitettävä kliinisiä tutkimusmenetelmiä ja -välineitä, jotka on erityisesti suunniteltu vastaamaan uusien ja epidemisten tartuntatautien epidemiologisiin ja kontekstuaalisiin haasteisiin. Kolmanneksi on investoitava tutkijoiden johtamiin kliinisiin tutkimusverkostoihin, jotka ovat valmiita ja kannustettuja reagoimaan puhkeaviin tartuntatauteihin ja jotka voivat käyttää keskitetyn huippuosaamiskeskuksen tukea ja resursseja. Päätelmät: On ratkaisevan tärkeää, että epidemiatutkimus kehittyy niin, että potilaat asetetaan vastauksen keskiöön. Tämä voidaan saavuttaa vain, jos potilaskeskeinen tutkimus sisällytetään epidemioiden torjuntaan alusta alkaen ja jos ryhdytään käytännön toimiin luotettavan ja hyödyllisen näytön tuottamisen esteiden vähentämiseksi.

**Tulos**

Epidemiatutkimuksen nykyaikaistaminen: potilaskeskeisen tutkimuksen mahdollistaminen epidemioiden aikana.

**Esimerkki 1.2462**

APETALA2 (AP2) -geenit edustavat AP2-ryhmää suuressa DNA:ta sitovien proteiinien ryhmässä, jota kutsutaan AP2/EREBP:ksi. AP2-geeni on toiminnallinen ja välttämätön kukinnan kehitykselle, kantasolujen ylläpidolle ja siementen kehitykselle, kun taas muut AP2-ryhmän jäsenet vaikuttavat tarpeettomasti kukinta-aikaan. Tässä tutkimme AP2-ryhmän geenien fylogeniaa siittiöissä. Spermatofyyttien AP2-ryhmän geenit voidaan luokitella AP2- ja TOE-tyyppeihin, kuuteen kladiin, ja havaitsimme, että voimakaskasvuisten AP2-ryhmän homologit kuuluvat AP2-tyyppiin, kun taas TOE-tyypit puuttuvat, mikä osoittaa, että AP2-tyypin geenit ovat ikivanhempia ja TOE-tyyppi jakautui pois AP2-tyypistä ja menetti tärkeimmän tehtävänsä. Brassicaceae-heimossa AP2- ja TOE-tyypin laajeneminen johti siihen, että AP2-ryhmän geenien lukumäärä oli jopa kuusi. Puhdistava valinta näyttää olleen spermatofyyttien AP2-ryhmän evoluution ensisijainen liikkeellepaneva voima, vaikka AP2-klaadissa esiintyi positiivista valintaa. Siirtyminen AtAP2:n eksonista introniin Arabidopsis-mutantissa johtaa geenin toiminnan menetykseen, ja sama tilanne havaittiin AtTOE2:ssa. Yhdistämällä tämä evoluutioanalyysi ja julkaistut tutkimustulokset viittaavat siihen, että tyypilliset AP2-ryhmän geenit saattavat esiintyä ensimmäisen kerran voimakaskasvuisissa ja erkaantua angiospermeissä ryhmän jäsenten laajentumisen ja toiminnallisen erilaistumisen jälkeen. Angiospermeissä AP2-geenit (AP2-klaadi) perivät keskeiset toiminnot esi-isiltään ja muut AP2-ryhmän geenit menettivät suurimman osan toiminnoistaan, mutta pysyivät vain kukinta-aikaa kontrolloivina geenien muodostuksessa. Tässä tutkimuksessa analysoitiin spermatofyyttien AP2-ryhmän geenien fylogeniaa, mikä tuki todisteita AP2-ryhmän geenien toiminnallisen evoluution tutkimukselle.

**Tulos**

Molekyylievoluution ja Arabidopsis-mutaatioanalyysin avulla määritetty AP2-ryhmän geenien laajeneminen ja toiminnallinen eroavuus spermatofyyteissä.

**Esimerkki 1.2463**

Taustaa: Se edellyttää ennustemalleja, joiden avulla voidaan arvioida erilaisten reagointistrategioiden vaikutusta. Nykyisissä valmiussuunnitelmissa ja simulaatioharjoituksissa sekä poliittisille päättäjille aiemmin tehdyissä vapaasti saatavilla olevissa simulaatiomalleissa ei kuitenkaan nimenomaisesti käsitellä terveydenhuoltoresurssien saatavuutta eikä määritellä niiden puutteen vaikutusta kansanterveyteen. Terveydenhuoltojärjestelmien mahdollisuudet toteuttaa suunnitelmissa kuvattuja ja harjoituksissa harjoiteltuja vastatoimia tai interventioita riippuvat kuitenkin käytettävissä olevista resursseista. Osana AsiaFluCap-hanketta kehitimme kattavan ja joustavan resurssimallinnustyökalun, jolla tuetaan kansanterveysviranomaisia ymmärtämään ja valmistautumaan resurssien kysynnän kasvuun tulevien pandemioiden aikana. Tulokset: AsiaFluCap-simulaattori on yhdistelmä resurssimallia, joka sisältää 28 terveydenhuollon resurssia, ja epidemiologista mallia. Työkalu on rakennettu MS Excel© -ohjelmalla, ja siinä on käyttäjäystävällinen käyttöliittymä, jonka avulla käyttäjät voivat valita lievän tai vakavan pandemian skenaariot, muuttaa resurssiparametreja ja suorittaa simulaatioita yhdelle tai useammalle alueelle. Epidemiologisten arvioiden lisäksi simulaattori antaa viitteitä resurssivajeista tai -ylijäämistä sekä resurssipulan vaikutuksesta kansanterveyteen kullakin valitulla alueella. Se mahdollistaa resurssien saatavuuden vaikutusten ja eri resurssien käyttöstrategioiden seurausten vertailevan analyysin, joka voi antaa ohjeita resurssien priorisoinnista ja/tai mobilisoinnista. Simuloinnin tulokset esitetään erilaisissa taulukoissa ja kaavioissa, ja ne voidaan myös helposti viedä GIS-ohjelmistoon karttojen luomiseksi resurssien jakautumisen maantieteellistä analysointia varten. AsiaFluCap-simulaattori on vapaasti saatavilla oleva ohjelmisto (www.cdprg.org), jota poliittiset päättäjät, poliittiset neuvonantajat, avunantajat ja muut varautumiseen osallistuvat sidosryhmät voivat käyttää tarjotakseen näyttöön perustuvaa ja havainnollistavaa tietoa terveydenhuollon resurssikapasiteetista tulevien pandemioiden aikana. Työkalun avulla voidaan laatia sekä valmiussuunnitelmia että simulaatioharjoituksia, ja se voi auttaa lisäämään yleistä ymmärrystä resurssikapasiteetin dynamiikasta pandemian aikana. Matemaattisen mallin yhdistäminen useisiin resursseihin ja linkitys GIS-järjestelmään karttojen luomiseksi tekevät työkalusta ainutlaatuisen muihin saatavilla oleviin ohjelmistoihin verrattuna.

**Tulos**

Resurssimallinnustyökalun kehittäminen päätöksentekijöiden tueksi influenssapandemiaan varautumisessa: AsiaFluCap-simulaattori

**Esimerkki 1.2464**

Taustaa: M. pneumoniae -keuhkokuumeen (MP) on raportoitu esiintyvän 10-40 %:ssa yhteisön keuhkokuumetapauksista. Tarkoituksenamme oli arvioida MP:tä sairastavien lasten kliinisten piirteiden eroja iän ja rintakehän röntgenkuvioiden mukaan. MP-diagnoosi tehtiin tutkimuksilla sekä sairaalaan tullessa että sieltä kotiutuessa ja kahdella serologisella testillä: epäsuoralla mikropartikkeliagglutiniinimäärityksellä (≥1:40) ja kylmäagglutiniinititterillä (≥1:32). Kaikkiaan 191 lasta, joilla oli MP, ryhmiteltiin iän mukaan: ≤2-vuotiaat (29 potilasta), 3-5-vuotiaat (81 potilasta) ja ≥6-vuotiaat (81 potilasta). Heidät ryhmiteltiin myös keuhkokuumeen mallin mukaan: bronkopneumoniaryhmä (96 potilasta) ja segmentaalinen/lobaarinen keuhkokuume (95 potilasta). Tulokset: Kahdeksankymmentäkuusi potilasta (45 %) oli serokonvertantteja, ja muilla vasta-ainetitterit olivat kohonneet sairaalahoidon aikana. Kolmesta ikäryhmästä vanhimmilla lapsilla kuumeen kesto oli pisin, Creactive protein (CRP) -arvot olivat korkeimmat ja keuhkokuume oli vakavin. Potilaat, joilla oli segmentaalinen/lobaarinen keuhkokuume, olivat vanhempia, ja heillä kuumeen kesto oli pidempi ja valkosolujen (WBC) ja lymfosyyttien määrä alhaisempi kuin bronkopneumoniaa sairastavilla potilailla. Potilasryhmässä, jolla oli vaikeimmat keuhkovauriot, kuume oli pitkittynyt, CRP-arvo oli korkein, serokonvertoitujien osuus oli suurin ja lymfosyyttien määrä alhaisin. Trombosytoosia todettiin 8 prosentilla potilaista sisäänotossa, mutta 33 prosentilla potilaista kotiutettaessa. MP:ssä vanhemmilla lapsilla oli pidempi kuume ja vaikeammat keuhkovauriot. Keuhkovaurioiden vakavuus oli yhteydessä diagnostisten IgM-vasta-aineiden puuttumiseen sairauden ilmaantuessa ja lymfosyyttien määrään. Lyhytaikainen parittainen IgM-serologinen testi voi olla pakollinen MP:n varhaisessa ja lopullisessa diagnosoinnissa. Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae) on tärkeä lasten ja nuorten aikuisten hengitystieinfektioiden aiheuttaja. M. pneumoniae -keuhkokuumetta (MP) on raportoitu 10-40 %:ssa yhteisön keuhkokuumetapauksista, ja viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että nuoremmat lapset (< 5-vuotiaat) sekä kouluikäiset lapset ovat alttiita M. pneumoniae -infektiolle [1-6]. Koreassa M. pneumoniae -epidemioita on esiintynyt 3-4 vuoden välein 1980-luvulta lähtien; viimeisimmissä epidemioissa huippuikä oli nuorempi kuin aiemmin [6] . Kuitenkin vain muutamissa tutkimuksissa on yritetty vertailla MP:n kliinisiä tuloksia iän mukaan [4, 5] . Tämän artikkelin julkaisua edeltävä historia on luettavissa täällä:

**Tulos**

Kliinisten piirteiden ero lapsuusiän Mycoplasma pneumoniae -keuhkokuumeessa

**Esimerkki 1.2465**

Tarkoitus: Pahanlaatuisen melanooman (MM) ilmaantuvuus lisääntyy Yhdysvalloissa nopeammin kuin minkään muun syövän, ja kokonaiselossaoloaika viiden vuoden kuluttua on alle 10 prosenttia. B-soluihin liittyvä proteiini 31 (BAP31) yliekspressoituu useimmissa MM:ssä, ja se saattaa olla lupaava kohde tämän taudin immunoterapialle. Kokeellinen suunnittelu: Ensinnäkin tutkimme ihmisen BAP31:n (hBAP31) ja hiiren BAP31:n (mBAP31) ilmentymisprofiileja ihmisen ja hiiren normaaleissa kudoksissa. Lisäksi analysoitiin hBAP31:n ilmentymistasoa ihmisen MM-soluissa ja mBAP31:n ilmentymistasoa B16-melanoomasoluissa. Sitten rakensimme uusia mBAP31-DNA-rokotteita ja testasimme niiden kykyä stimuloida mBAP31-spesifisiä immuunivasteet ja kasvainvastainen immuniteetti B16-melanoomaa kantavilla hiirillä. Tulokset: Ensimmäistä kertaa havaitsimme, että hBAP31:n proteiiniekspressio oli dramaattisesti säännelty ihmisen MM-taudissa verrattuna ihmisen normaaleihin kudoksiin. Hiiren B16-melanoomasoluissa havaittiin mBAP31:n hallitseva proteiiniekspressio, mutta ei hiiren tärkeissä elimissä. Kun hiiret immunisoitiin mBAP31:n DNA-rokotteilla, rokotetuilla hiirillä havaittiin voimakas soluvaste mBAP31:lle. Immunisoiduista hiiristä eristetyt CTL:t pystyivät tehokkaasti tappamaan mBAP31-positiivisia hiiren B16-melanooman kohdekasvainsoluja in vitro, ja mBAP31-DNA-rokotteilla rokottamisella oli voimakas kasvainvastainen aktiivisuus terapeuttisessa mallissa, jossa käytettiin B16-melanoomasoluja. Päätelmät: Nämä ovat ensimmäiset tiedot, jotka tukevat BAP31:een kohdistuvaa rokotetta, joka kykenee aiheuttamaan tehokkaan immuniteetin BAP31:tä ilmentäviä MM-soluja vastaan, ja niitä voidaan soveltaa ihmisen MM-soluihin, ja hBAP31-dna-rokotetta on syytä tutkia kliinisissä tutkimuksissa ihmisillä.

**Tulos**

BAP31, lupaava kohde pahanlaatuisten melanoomien immunoterapiassa.

**Esimerkki 1.2466**

Suu- ja sorkkataudin (suu- ja sorkkatauti) diagnosoimiseksi tarvitaan yksinkertainen, nopea ja herkkä määritysmenetelmä, joka voidaan ottaa käyttöön kentällä. Tässä tutkimuksessa kehitettiin 3D-polymeraasigeeniin perustuva käänteinen transkriptio-silmukka-välitteinen isoterminen vahvistusmääritys (RT-LAMP) suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) spesifistä ja nopeaa osoittamista varten. Määritys optimoitiin serotyyppien O, A ja Asia 1 suu- ja sorkkatautirokotekannoista uutetulla virus-RNA:lla, joka monistui luotettavasti 65 °C:ssa 60 minuutin ajan. Monistetut RT-LAMP-tuotteet tunnistettiin agaroosigeelielektroforeesilla etidiumbromidivärjäyksellä tai havainnoimalla paljain silmin sameuden ja värinmuutoksen havaitsemiseksi hydroksyylinaftolisinisen (HNB) lisäämisen jälkeen. Määrityksen spesifisyys osoitettiin sillä, että muista viruksista tai soluperäisistä viruksista erotettua genomia ei monistettu. Analyyttisen herkkyyden osalta kehitetyn RT-LAMP-määrityksen todettiin olevan herkempi kuin rutiininomaisesti käytetyn multiplex PCR:n (mPCR). Lisäksi määritystä arvioitiin soluviljellyistä isolaateista (n = 50), kielen epiteelinäytteistä (n = 150) ja tartunnan saaneiden sonnien siemennestenäytteistä (n = 13) uutetulla RNA:lla. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että RT-LAMP-testaus HNB-väriaineen kanssa osoittautui yksinkertaiseksi, spesifiseksi ja herkäksi määritykseksi FMDV-infektion nopeassa diagnosoinnissa. Lisäksi määritys on mahdollista ottaa käyttöön kentällä ja käyttää suu- ja sorkkatautiviruksen nopeassa seurannassa Intiassa. Avainsanat Suu- ja sorkkatauti Á suu- ja sorkkatautivirus Á Diagnoosi Á Silmukkavälitteinen isoterminen monistusmääritys Á mPCR Sähköinen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Yksivaiheisen käänteisen transkriptio-silmukkavälitteisen isotermisen amplifikaatiomäärityksen (RT-LAMP) kehittäminen ja arviointi suu- ja sorkkatautiviruksen nopeaa toteamista varten Intiassa.

**Esimerkki 1.2467**

Taustaa: STSS-oireyhtymän uusi tautimuoto liittyy tiettyihin Streptococcus suis serotyypin 2 (SS2) kantoihin. Jotta SS2:n patogeenisuutta ja evoluutiota ymmärrettäisiin paremmin koko genomin tasolla, suoritettiin vertaileva genomianalyysi 18:sta virulenssin ja maantieteellisen alkuperän perusteella valitusta SS2-kannasta käyttäen NimbleGen-tiling-matriiseja. Tulokset: Tuloksemme osoittavat, että SS2-isolaattien genomit poikkeavat toisistaan suuresti. 89K:n patogeenisuussaareke (PAI), joka on aiemmin todettu ainutlaatuiseksi STSS:ää aiheuttaville kiinalaisille epidemialle, sisältyi osittain joihinkin muihin virulentteihin ja avirulentteihin kantoihin. 89K:n koodaamien ABC-tyyppisten kuljetusjärjestelmien oletettiin vaikuttavan suuresti STSS:n katastrofaalisiin piirteisiin. Lisäksi tunnistimme monia polymorfismeja geeneissä, jotka koodaavat ehdokkaita tai tunnettuja virulenssitekijöitä, kuten PlcR:ää, lipaasia, sortaaseja, pilusassosioituneita proteiineja sekä vastesäätimiä RevS ja CtsR. 18 valitun SS2-kannan koko genomia koskevien eroalueiden analyysin perusteella ehdotetaan näille kannoille mikroevoluutiomallia, joka antaa vihjeitä Streptococcuksen patogeenisuudesta ja evoluutiosta. Päätelmät: SS2-kantojen genomissa esiintyvän 89K PAI:n syvä vertaileva genomianalyysimme paljasti yksityiskohtia siitä, miten jotkin virulentit kannat hankkivat geenejä, jotka voivat vaikuttaa STSS:ään, mikä voi johtaa epidemisten SS2-kantojen parempaan ympäristön seurantaan.

**Tulos**

Streptococcus suis -bakteerin serotyypin 2 genomisen monimuotoisuuden ja evoluution tutkiminen NimbleGen-matriisien avulla

**Esimerkki 1.2468**

RNA-interferenssi (RNAi) on sekvenssispesifinen, transkription jälkeinen mRNA:n hajoamisprosessi. Tässä kuvasimme viiden valkoisen täpläoireyhtymäviruksen (WSSV) geenin spesifistä vaimentamista Litopenaeus vannamei -lajissa in vivo sekvenssi-spesifisillä siRNA:illa. Näihin geeneihin kuuluivat DNA-polymeraasi (dnapol), ribonukleotidireduktaasin pieni alayksikkö (rr2), tymidiinikinaasi ja tymidylaattikinaasi (tk-tmk), vp24 ja vp28. Kuuden vuorokauden kuluttua haasteesta siDNApol-, siRR2-, siTK-TMK-, siVP24- ja siVP28- (siRNA:t dnapol-, rr2-, tk-tmk, vp24- ja vp28-geeneille) -injektioilla ruiskutettujen katkarapujen suhteellinen eloonjäämisaste oli 50 %, 50 %, 66 %, 33 % ja 33 %. Viiden WSSV-geenin spesifiset siRNA:t voivat johtaa kohdegeenien suppressioon ja vähentää merkittävästi viruksen lisääntymistä. Negatiivisissa kontrolleissa sekvenssistä riippumaton siRNA (mutantti-siRNA) ei pystynyt estämään näiden viiden geenin ilmentymistä tai viruksen lisääntymistä. Näin ollen sekvenssistä riippuvaisen siRNA:n injektio voisi indusoida anti-WSSV-aktiivisuutta katkaravuissa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että siRNA voi tukahduttaa WSSV:n tehokkaasti katkaravuissa, ja se voi tarjota mahdollisen lähestymistavan vesiviljelyn virustautien hoitoon.

**Tulos**

Litopenaeus vannamei -katkaravun valkoisen täpläoireyhtymän viruksen estäminen sekvenssispesifisellä siRNA:lla.

**Esimerkki 1.2469**

Pentraksiini 3 (PTX3) on liukoinen hahmontunnistusreseptori, joka luokitellaan pentraksiiniperheeseen kuuluvaksi pitkäksi pentraksiiniksi. Sillä tiedetään olevan tärkeä rooli synnynnäisessä immuniteetissa, tulehduksen säätelyssä ja naisten hedelmällisyydessä. PTX3:a syntetisoivat tietyt solut ensisijaisesti vastauksena tulehdussignaaleihin. Näistä eri soluista neutrofiileillä on ainutlaatuinen PTX3-tuotantojärjestelmä. Neutrofiilit varastoivat PTX3:a neutrofiilispesifisiin granuloihin, minkä jälkeen varastoitunut PTX3 vapautuu ja lokalisoituu neutrofiilien solunulkoisiin ansoihin (NET). Vaikka tiettyjä NET:n komponentteja, kuten histoneja ja mikrobien vastaisia proteiineja, on tunnistettu, ei ole täysin selvitetty yksityiskohtaisia mekanismeja, joiden avulla NET:t lokalisoituvat sekä vangitsevat ja tappavat mikrobeja. PTX3 on ehdokas infektion ja verisuonivaurion diagnostiseksi merkkiaineeksi. Vaikeissa infektiosairauksissa, kuten sepsiksessä, verenkierrossa olevan PTX3:n pitoisuus kasvaa huomattavasti (jopa 100 ng/ml, eli jopa 100-kertainen normaalitasoon verrattuna). Vaikka on selvää, että PTX3:lla on suojaava rooli sepsiksessä ja tietyissä muissa sairauksissa, sen yksityiskohtaiset mekanismit ovat edelleen epäselviä. Proteomitutkimus PTX3:n ligandeista septisillä potilailla paljasti, että PTX3 muodostaa kompleksin tiettyjen NET-komponenttiproteiinien kanssa. Tämä viittaa PTX3:n rooliin, jossa se helpottaa patogeeniproteiinien anti-mikrobisten proteiinien puhdistumisen tehokkuutta olemalla vuorovaikutuksessa sekä patogeenien että anti-mikrobisten proteiinien kanssa. Keskustelemme PTX3:n ja NET-komponenttiproteiinien mahdollisista suhteista synnynnäisen immuunivasteen tarjoamassa isännän suojassa. PTX3-kompleksilla on potentiaalia olla erittäin käyttökelpoinen sepsiksen ja muiden tulehdussairauksien diagnostinen merkkiaine.

**Tulos**

Verenkierrossa olevan pentraksiini 3:n (PTX3) isäntää suojaava vaikutus ja kompleksin muodostuminen neutrofiilien solunulkoisten ansojen kanssa.

**Esimerkki 1.2470**

Tehokkaiden viruslääkkeiden tarve mahdollisia bioterrorismin ja uusien infektioiden aiheuttajia vastaan on ilmeinen, mutta tällaisten lääkkeiden kehittämisen haasteet ovat pelottavia. Vaikka Project BioShield -hanke ja hiljattain BARDA-lainsäädäntö on hyväksytty, tämäntyyppisille lääkkeille ei vieläkään ole selkeitä markkinoita, ja liittovaltion rahoitus kalliiden lääkekehitystutkimusten tukemiseen on rajallista. SIGA Technologies, Inc. on pieni biotekniikkayritys, joka on sitoutunut kehittämään uusia tuotteita vakavien tartuntatautien ehkäisyyn ja hoitoon, painottaen erityisesti tuotteita, jotka on tarkoitettu sellaisten tautien hoitoon, jotka voivat johtua bioterrorismista. SIGA on kokeilemalla ja erehtymällä kehittänyt lähestymistavan tähän ongelmaan, jotta se voi luoda infrastruktuurin, jota tarvitaan uusien viruslääkkeiden menestyksekkääseen edistämiseen keksintövaiheesta aina lisensointiin asti. Lääkekehitykseen käyttämämme lähestymistapa on biologialähtöinen ja perustuu hajautettuun kehitysmalliin, jossa hyödynnetään keskeistä yhteistyötä akateemisten, liittovaltion ja yksityisen sektorin kumppaneiden kanssa. Tämä konsortiomuotoinen lähestymistapa edellyttää menestystä avustusten ja sopimusten hankkimisessa sekä iteratiivista viestintää hallituksen ja sääntelyviranomaisten kanssa. Se voi kuitenkin toimia, kuten johtavan isorokkovasta-aineemme ST-246:n nopea kehitys osoittaa, ja sen pitäisi toimia mallina tärkeiden biologisten patogeenien vastaisten uusien viruslääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

Biopuolustukseen tarkoitettujen viruslääkkeiden löytäminen ja kehittäminen: Pienen biotekniikkayrityksen kokemukset

**Esimerkki 1.2471**

Tässä tutkimuksessa ihmisen TEB4 tunnistettiin uudeksi ER:ssä (endoplasminen retikulum) asuvaksi ubikitiiniligaasiksi. TEB4:llä on homologeja monissa lajeissa, ja sillä on useita merkittäviä ominaisuuksia. TEB4 sisältää konservoituneen RING-sormen (todella mielenkiintoinen uusi geeni) ja 13 ennustettua transmembraanidomeenia. TEB4:n ja sen homologien RING-sormi sijaitsee N-terminaalissa, ja sillä on epätavanomainen C4HC3-konfiguraatio. TEB4:n N-terminaali sijaitsee sytosolissa. Osoitamme, että eristetty TEB4:n RING-domeeni katalysoi in vitro ubikitiiniligaatiota reaktiossa, joka on ubikitiini Lys 48 -spesifinen ja johon osallistuu UBC7 (ubikitiinikonjugoiva entsyymi 7). Nämä ominaisuudet muistuttavat E3-entsyymejä, jotka osallistuvat ER-assosioituneeseen proteiinien hajoamiseen. TEB4 on itse ER:n hajoamissubstraatti, joka edistää omaa hajoamistaan RING-sormi- ja proteasomi-riippuvaisella tavalla.

**Tulos**

TEB4 on endoplasmisen verkkokalvon C4HC3 RING-sormia sisältävä ubikitiiniligaasi.

**Esimerkki 1.2472**

Taustaa. Ihmisen metapneumovirus (hMPV) ja hengitystieinfektiovirus (RSV) ovat johtavia pediatrisia patogeenejä. Vakavan hMPV-taudin riskitekijöitä ei kuitenkaan tunneta. Arvioimme vertailevasti ympäristöön, isäntään ja virukseen liittyviä tekijöitä vakavien hMPV- ja RSV-infektioiden osalta. Menetelmät. Tutkimme prospektiivista kohorttia, johon kuului >1000 <3-vuotiasta lasta, jotka olivat sairaalahoidossa tai tulivat lastenklinikalle akuutin hengitystieinfektion vuoksi. Keräsimme kliinisiä tietoja ilmoittautumisen ja 1 kuukauden seurannan yhteydessä ja testasimme nenänielun eritteet hengitystievirusten varalta. Taudin vakavuus määriteltiin sairaalahoitona ja sitä arvioitiin myös vakavuuspisteytyksellä (1 piste/muuttuja), joka laskettiin inhaloidun O 2 :n osuuden ≥ 30 %, sairaalahoidon keston > 5 päivää ja lasten teho-osastolle ottamisen perusteella. Tulokset: hMPV todettiin 58:lla 305:stä avohoidossa olleesta lapsesta (19,0 %) ja 69:llä 734:stä sairaalahoidossa olleesta lapsesta (9,4 %), mikä on toiseksi eniten RSV:n jälkeen (48,2 % ja 63,6 %). Monimuuttujaregressioanalyysissä hMPV-tapauksista ikä < 6 kuukautta ja kotitalouden ahtaus liittyivät sairaalahoitoon. Sairaalahoitoon joutuneiden potilaiden keskuudessa vakavan hMPV-taudin riskitekijöitä olivat naissukupuoli, ennenaikaisuus ja genotyypin B infektio. Ikä <6 kuukautta, liitännäissairaudet ja kotitalouden ahtaus olivat RSV-sairaalahoidon riskitekijöitä; imetys ja viruskoinfektio suojasivat. Ikä <6 kuukautta ja ennenaikaisuus liittyivät vakaviin RSV-tapauksiin sairaalahoitoon joutuneiden lasten keskuudessa. Johtopäätökset. hMPV:n ja RSV:n vakavuuden riskitekijät saattavat erota hieman toisistaan. Nämä havainnot antavat tietoa hMPV:n ennaltaehkäisystrategioista.

**Tulos**

Ihmisen metapneumoviruksen ja hengitystieoireyhtymäviruksen aiheuttaman taudin vakavuuden riskitekijöiden vertailu pienillä lapsilla.

**Esimerkki 1.2473**

Tässä artikkelissa esitellään epidemian perkolaatioverkkojen teoriaa ja niiden käyttöä stokastisten SIR-epidemiamallien analysoinnissa suuntaamattomissa kontaktiverkoissa. Sitten osoitamme, miten samaa teoriaa voidaan käyttää analysoitaessa stokastisia SIR-malleja, joissa on satunnainen ja suhteellinen sekoittuminen. Näiden mallien epidemialliset perkolaatioverkot ovat puhtaasti suunnattuja, koska suuntaamattomat särmät häviävät suuren populaation rajoissa. Simulaatioiden avulla osoitamme, että epidemian perkolaatioverkot ennustavat tarkasti epidemian keskimääräisen puhkeamiskoon ja todennäköisyyden sekä epidemian lopullisen koon erilaisille epidemian leviämismalleille homogeenisissa ja heterogeenisissa populaatioissa. Lopuksi osoitamme, että epidemian perkolaatioverkkojen avulla voidaan johtaa uudelleen klassisia tuloksia useilta eri tartuntatautiepidemiologian aloilta. Liitteessä osoitamme, että epidemian perkolaatioverkko voidaan määritellä mille tahansa ajallisesti homogeeniselle stokastiselle SIR-mallille suljetussa populaatiossa, ja todistamme, että epidemiakokojen jakauma, kun minkä tahansa solmun infektio SIR-mallissa on annettu, on identtinen sen uloskomponenttien kokojen jakauman kanssa vastaavassa todennäköisyysavaruudessa epidemian perkolaatioverkoissa. Johtopäätöksenä todetaan, että perkolaatioteoria puolisuuntautuneissa verkoissa tarjoaa hyvin yleiset puitteet stokastisten SIR-mallien analyysille suljetuissa populaatioissa.

**Tulos**

Stokastisten SIR-epidemiamallien verkostopohjainen analyysi satunnaisella ja suhteellisella sekoittumisella varustetuissa malleissa

**Esimerkki 1.2474**

Selviytymistodennäköisyys yksilöryhmässä voi kehittyä ajan myötä ajassa muuttuvan kovariaatin vaikutuksesta. Tässä artikkelissa esitellään mallipohjainen lähestymistapa, jonka avulla voidaan arvioida eloonjäämisennusteen ja ajassa muuttuvan kovariaatin välinen funktionaalinen yhteys, kun tiedot on ryhmitelty ja sensuroitu ajallisesti. Lähestymistapa perustuu taustalla olevaan malliin, joka koostuu epästationaarisista Markov-prosesseista ja kuvaa yksilöiden selviytymistä. Taustalla oleva malli aggregoidaan ajallisesti ja ryhmätasolla, jotta voidaan käsitellä tietojen ryhmärakennetta ja sensurointia. Aggregoinnin tuloksena saadaan yleistetty epälineaarinen sekamalli. Tämän jälkeen Bayes-menettelyn avulla estimoidaan mallin parametrit ja kuvataan eloonjäämistodennäköisyyden ja ajassa muuttuvan kovariaatin välinen yhteys. Tätä lähestymistapaa sovelletaan hyttyskalojen (Gambusia holbrooki) päivittäisen eloonjäämistodennäköisyyden ja niiden ajassa muuttuvan pituuden välisen suhteen tutkimiseen (pienet hyttyskalat kuolevat suuremmalla nopeudella kuin suuret, koska saalistus, kannibalismi ja ympäristöstressi vaikuttavat niihin enemmän).

**Tulos**

Päivittäisen eloonjäämistodennäköisyyden ja ajassa muuttuvan muuttujan välisen yhteyden mallipohjainen estimointi, soveltaminen hyttyskalojen eloonjäämistietoihin.

**Esimerkki 1.2475**

MIRACLE-tutkimuksessa (MERS-CoV Infection tReated with A Combination of Lopinavir/ritonavir and intErferon-β1b) tutkitaan lopinaviirin/ritonaviirin ja rekombinantti-interferoni-β1b:n yhdistelmähoidon tehoa tavanomaisen tukihoidon yhteydessä verrattuna tavanomaisen tukihoidon yhteydessä annettuun lumelääkkeeseen sairaalahoidossa olevilla potilailla, joilla on laboratoriossa vahvistettu MERS. MIRACLE-tutkimus on suunniteltu rekursiiviseksi, kaksivaiheiseksi, ryhmäkohtaiseksi, monikeskuksiseksi, lumelääkekontrolloiduksi, kaksoissokkoutetuksi satunnaistetuksi kontrolloiduksi tutkimukseksi. Tämän artikkelin tarkoituksena on kuvata MIRACLE-tutkimuksen tilastollinen analyysisuunnitelma. Ensisijainen tulos on 90 päivän kuolleisuus. Ensisijaisessa analyysissä noudatetaan intention-to-treat-periaatetta. MIRACLE-tutkimus on ensimmäinen satunnaistettu kontrolloitu tutkimus MERS-hoidosta.

**Tulos**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän hoito lopinaviirin/ritonaviirin ja interferoni-β1b:n yhdistelmällä (MIRACLE-tutkimus): tilastollinen analyysisuunnitelma toistuvaa kaksivaiheista, peräkkäistä, satunnaistettua, satunnaistettua, kontrolloitua kaksivaiheista ryhmätutkimusta varten.

**Esimerkki 1.2476**

Johdanto Sepsikseen johtava immuunivasteen häiriö on yleisin syy traumaperäisiin kuolemantapauksiin. Olemme löytäneet uudenlaisen anti-inflammatorisen reitin, jonka käynnistää akuutin faasin proteiini, C-reaktiivinen proteiini (CRP), joka on vuorovaikutuksessa monosyyttien Fcγ-reseptorin (FcγR) kanssa. Tämä reitti suojaa endotoksiinisokin eläinmalleissa. Oletimme, että FcγR:n geneettiset polymorfismit saattavat vaikuttaa monosyyttivasteisiin ja alttiuteen infektiokomplikaatioille vakavan trauman jälkeen. Menetelmät-Toteutimme havainnointitutkimuksen prospektiivisesti tunnistetulle aikuispotilaiden kohortille, joka otettiin sisään vakavan trauman jälkeen. Tutkimukseen osallistui 66 potilasta, ja heiltä kerättiin verinäytteet tutkimukseen osallistumisen yhteydessä ja uudelleen 48 ja 72 tunnin kuluttua. Potilaita seurattiin koko sairaalajakson ajan, ja kaikki septiset tapahtumat ennen 14 päivää kirjattiin ylös. Sytokiini- ja CRP-pitoisuudet määritettiin plasmasta kaikista kolmesta verinäytteestä. Lisäksi verestä uutettiin DNA:ta ja analysoitiin 131 H/R FcγRIIa-polymorfismi, joka vaikuttaa voimakkaasti IgG:n ja CRP:n sitoutumiseen tähän reseptoriin. Tulokset - Kohonneet IL-8-, IL-6-, IL-10 MCP-1- ja CRP-pitoisuudet liittyivät Coxin regressioanalyysissä lyhyempään aikaan traumaperäiseen sepsikseen. Monosyyttien HLA-DR:n alle 45 prosentin ilmentyminen potilaan monosyyteissä oli myös yhteydessä sepsikseen (HR = 3,15, 95 % CI 1,45-6,93). Geneettisessä analyysissä havaittiin, että henkilöillä, joilla oli FcγRIIa-reseptorin polymorfismi, joka sitoo huonosti CRP:tä, oli myös suurempi todennäköisyys saada alentunut monosyyttien HLA-DR ja posttraumaattinen sepsis. In vitro -tutkimukset osoittivat, että CRP voi heikentää monosyyttien deaktivoitumista vapaaehtoisilla, joilla on CRP:tä huonosti sitovan FcγRIIa-reseptorin polymorfismi. Johtopäätökset - Tuloksemme viittaavat siihen, että FcγRIIa-reseptorin yleinen geneettinen variaatio voi vaikuttaa infektioherkkyyteen traumapotilailla. In vitro -kokeet viittaavat siihen, että tämä yhteys liittyy CRP:n kyvyttömyyteen sitoutua tähän FcγRIIa-reseptorivarianttiin. Avainsanat traumaperäinen sepsis; monosyyttien deaktivoituminen; C-reaktiivinen proteiini; FcγRIIa-reseptori Olemme yhdessä muiden kanssa havainneet yhteyden traumaperäisen sepsiksen syntymisen välillä henkilöillä, joilla on traumaperäisen vamman jälkeen merkittävä monosyyttien deaktivoituminen (7-9). Monosyyttien deaktivoitumiselle näillä potilailla on ominaista 1) tuumorinekroositekijä (TNF)-α:n puute West ym.

**Tulos**

FcγRIIa-polymorfismi, jolla on vähentynyt C-reaktiivisen proteiinin sitoutuminen, liittyy sepsikseen ja vähentyneeseen monosyyttien HLA-DR-ekspressioon traumapotilailla.

**Esimerkki 1.2477**

Vaikka erittäin patogeeniset lintuinfluenssa H5N1-virukset eivät ole vielä saaneet kykyä tarttua tehokkaasti ihmisiin, näiden virusten lisääntyvä geneettinen monimuotoisuus ja jatkuvat taudinpurkaukset lintulajeissa korostavat tarvetta tehokkaampiin toimenpiteisiin ihmisten H5N1-virustartuntojen torjumiseksi ja ehkäisemiseksi. Tarvitaan lisää pieniä eläinmalleja, joilla voidaan arvioida terapeuttisia lähestymistapoja virulentteja influenssaviruksia vastaan. Tässä tutkimuksessa käytimme marsumallia arvioidaksemme valittujen lintu- ja ihmisinfluenssa A -virusten suhteellista virulenssia. Osoitamme, että marsut voidaan infektoida lintu- ja ihmisinfluenssaviruksilla, jolloin virus irtoaa nenähuuhtelussa korkeina pitoisuuksina jopa 5 päivää inokulaation jälkeen (p. Ehdotamme, että marsu voi olla hyödyllinen pieneläinmalli viruslääkkeiden tehon testaamiseen ja että ␣-IFN-hoito voi olla hyödyllinen viruslääkkeisiin perustuva strategia pandemiapotentiaalia omaavia erittäin virulentteja kantoja vastaan.

**Tulos**

Vuoden 1918 pandemian ja H5N1-influenssaviruksen aiheuttamien infektioiden patogeneesi marsumallissa: Eksogeenisen alfainterferonin antiviraalinen potentiaali vähentää viruksen irtoamista ᰔ

**Esimerkki 1.2478**

Välikorvatulehdus on yksi yleisimmistä lastentaudeista, ja siihen liittyy useita mikrobiperäisiä patogeenejä välikorvassa. Vallitsevien bakteeripatogeenien maailmanlaajuinen ja ajallinen seuranta on tärkeää uusien hoitostrategioiden ja rokotteiden kehittämisen kannalta sekä rokotteiden käyttöönoton vaikutusten seuraamiseksi, jotta voidaan parantaa OM:n maailmanlaajuista ehkäisyä. Akuutin välikorvatulehduksen (AOM) ja välikorvatulehduksen, johon liittyy välikorvaerite (OME), mikrobiologiaa koskevista julkaistuista raporteista tammikuun 1970 ja elokuun 2014 väliseltä ajalta tehtiin järjestelmällinen katsaus PubMed-tietokantoja käyttäen. Katsauksessa vahvistettiin, että Streptococcus pneumoniae ja Haemophilus influenzae ovat edelleen vallitsevia bakteeripatogeeneja, ja S. pneumoniae on vallitseva bakteeri useimmissa AOM-potilaiden kertomuksissa. Sitä vastoin H. influenzae oli vallitseva bakteeri kroonista OME:tä, toistuvaa AOM:ää ja AOM:ää sairastavilla potilailla, joiden hoito oli epäonnistunut. Tämä tulos oli johdonmukainen, vaikka bakteeriviljelyn sijasta käytettiin polymeraasiketjureaktiota (PCR), jonka herkkyys oli parantunut. PCR-analyysit lisäsivät S. pneumoniae- ja H. influenzae -bakteerien havaitsemistiheyttä keskimäärin 3,2-kertaiseksi viljelyyn verrattuna, kun taas Moraxella catarrhalis havaittiin PCR:llä 4,5-kertaisesti. Molekyylimenetelmät voivat myös parantaa S. pneumoniae- ja H. influenzae -bakteerien serotyyppien ja tunnistustiheyden alueellisten muutosten seurantaa ajan mittaan tai rokotteiden käyttöönoton jälkeen, kuten 7-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen käyttöönoton jälkeen.

**Tulos**

Välikorvatulehdusta sairastavien lasten keskikorvanesteestä havaitut vallitsevat bakteerit: Systemaattinen katsaus

**Esimerkki 1.2479**

Viroporiinit ovat pieniä, hydrofobisia transmembraanisia virusproteiineja, jotka oligomerisoituvat muodostaen hydrofiilisiä huokosia isäntäsolun kalvoihin. Nämä proteiinit ovat ratkaisevan tärkeitä virusten patogeenisuuden ja lisääntymisen kannalta, sillä ne auttavat viruksen elinkaaren eri vaiheissa genomin irrottamisesta viruksen vapautumiseen. Lisäksi viroporiinin ionikanava-aktiivisuus aiheuttaa häiriöitä solun ionihomeostaasissa, erityisesti kalsiumionissa. Kalsiumtason vaihtelu laukaisee isännän puolustavien ohjelmoidun solukuoleman polkujen sekä inflammasomin aktivoitumisen, jotka puolestaan kumotaan virusten replikaatiohyötyjen vuoksi. Tässä katsausartikkelissa esitetään yhteenveto viimeaikaisesta kehityksestä eri viruksista peräisin olevien viroporiinien toiminnallisessa tutkimuksessa ja niiden osuudesta viruksen replikaatioon ja virulenssiin. Viimeaikaisessa luokittelussa viroporiinit jaetaan kahteen pääluokkaan TMD:n määrän perusteella, jotka sitten edelleen luokitellaan A- tai B-alaluokkiin niiden membraanitopologian perusteella [2] . A-alaluokkaan kuuluvien yhden TMD:n viroporiinien N-terminaalit ovat ER-luumeniin päin, kun taas B-alaluokkaan kuuluvien viroporiinien C-terminaaliset hännät ovat ER-luumenissa. Luokkien IIA ja IIB viroporiineilla sekä N- että C-terminaalit ovat ER-luumenin tai sytoplasmamatriisin sisällä (kuva 1 ). Kolmas viroporiiniluokka saattaa olla tarpeen, sillä on ehdotettu viroporiineja, joilla on kolmiportainen TMD, kuten rotaviruksen ei-rakenteellinen proteiini 4 (NSP4) [49] ja vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän SARS-CoV:n 3a [31]. Koska viroporiinien rakenne vaihtelee suuresti eri olosuhteissa, niiden rakenteen selvittäminen fysiologisessa ympäristössä on ollut vaikeaa. Viimeaikainen teknologinen kehitys, kuten kyky luonnehtia proteiinien rakennetta atomiresoluutiolla ydinmagneettisen resonanssin (NMR) avulla, on kuitenkin mahdollistanut, että

**Tulos**

Virusten kalvokanavat: rooli ja toiminta viruksen elinkaaressa.

**Esimerkki 1.2480**

Hyttysten levittämä chikungunya-virus (CHIKV) aiheuttaa chikungunya-kuumetta, jonka kliiniset oireet ovat vaikeita selkä- ja pieniä nivelkipuja sekä invalidisoivaa niveltulehdusta, johon liittyy rampauttavia kipuja, jotka kestävät viikkoja ja jopa vuosia. Vaikka CHIKV:n vastaisten lääkkeiden tehoa on arvioitu useissa tutkimuksissa, chikungunya-kuumeen hoito perustuu pääasiassa oireisiin, eikä tehokasta lisensoitua rokotetta tai viruslääkettä ole saatavilla. Tässä tutkimme kolmen flavonoidityypin antiviraalista aktiivisuutta CHIKV:n in vitro -replikaatiota vastaan. Kolmen yhdisteen: silymariinin, kversetiinin ja kaempferolin in vitro -antiviraalista vaikutusta CHIKV:tä vastaan arvioitiin käyttämällä CHIKV-replikonisolulinjaa ja keski- ja itäafrikkalaisen genotyypin kliinistä CHIKV-isolaattia. Sytopaattisen vaikutuksen estomääritystä käytettiin niiden vaikutusten määrittämiseksi CHIKV-viruksen replikaatioon, ja kvantitatiivista käänteistä transkriptiota PCR:ää käytettiin virustuoton laskemiseen. Tehokkaiden yhdisteiden antiviraalista aktiivisuutta tutkittiin edelleen arvioimalla CHIKV-proteiinien ilmentymistä käyttämällä Western blotting -menetelmää CHIKV:n nsP1-, nsP3- ja E2E1-proteiinien osalta. Lyhyesti sanottuna silymariini osoitti merkittävää antiviraalista aktiivisuutta CHIKV:tä vastaan vähentämällä sekä CHIKV:n replikaatiotehokkuutta että alentamalla replikaatioon osallistuvien virusproteiinien tuotantoa. Tällä tutkimuksella voi olla tärkeitä seurauksia CHIKV-infektion tehokkaan viruslääkkeen saamisen mahdollisuuksien laajentamiseksi.

**Tulos**

Silymariinin antiviraalinen aktiivisuus chikungunya-virusta vastaan

**Esimerkki 1.2481**

Tavoitteet: A(H7N9)-influenssavirusinfektiota sairastavien potilaiden vasta-ainevasteiden pitkän aikavälin dynamiikkaa ei tunneta hyvin. Menetelmät: Teimme pitkittäisen serologisen seurantatutkimuksen potilaille, jotka joutuivat sairaalahoitoon A(H7N9)-virusinfektion vuoksi vuosina 2013-2018. A(H7N9)-virusspesifisiä vasta-ainevasteet arvioitiin hemagglutinaation esto- (HAI) ja neutralisaatiomäärityksillä (NT). HAI-vasta-ainevasteiden käyrän sovittamiseksi ajan funktiona käytettiin satunnaista leikkausmallia. HAI-vasta-ainevasta-aineita verrattiin kliinisen vakavuuden mukaan. Tulokset: A(H7N9)-virusinfektion saaneista 67 potilaasta HAI-vasta-ainetitterit olivat keskimäärin 40 11 päivää sairauden puhkeamisen jälkeen ja saavuttivat huippunsa 290 titterissä kolmen kuukauden kuluttua, ja keskimääräiset titterit olivat ≥80 ja ≥40 11 kuukauteen ja 22 kuukauteen asti. HAI-vasta-ainevasteet olivat huomattavasti korkeammat potilailla, joilla oli vakava sairaus, mukaan lukien hengitysvajaus ja akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä, verrattuna potilaisiin, joilla oli lievempi sairaus. Päätelmät: A(H7N9)-virusinfektiota sairastavilla potilailla, jotka selvisivät vaikeasta taudista, oli korkeampi vasta-ainevaste, joka säilyi pidempään verrattuna potilaisiin, joilla oli keskivaikea tauti. A(H7N9)-viruspotilaiden toipumisplasmahoitoa koskevissa tutkimuksissa olisi harkittava luovuttajien plasman keräämistä vakavasta taudista selviytyneiltä henkilöiltä 1-11 kuukauden kuluttua taudin puhkeamisesta.

**Tulos**

Lintuinfluenssa A(H7N9)-virusinfektion aiheuttamien vasta-ainevasteiden spesifisyys, kinetiikka ja pitkäikäisyys ihmisillä.

**Esimerkki 1.2482**

Antibioottiresistenssin jyrkkä lisääntyminen on maailmanlaajuinen uhka ihmisten terveydelle, ja tehokkaiden mikrobilääkkeiden vaihtoehtojen löytäminen on välttämätöntä. Probioottien käyttö bakteeripatogeenien torjunnassa on herättänyt yhä enemmän kiinnostusta. Patogeeninen Escherichia coli aiheuttaa useita kliinisiä oireyhtymiä, kuten ripulitauteja, aivokalvontulehduksia ja virtsatieinfektioita. Tässä työssä arvioimme probioottien tehokkuutta moniresistentin E. coli -bakteerin hallinnassa ja niiden kyvyn vähentää biofilmien muodostamista. Tässä työssä eristettiin kuusi E. coli -bakteeria, jotka olivat resistenttejä vähintään viidelle antibiootille (keftratsidiimi, amppisilliini, klaritromysiini, amoksisilliini + klavulaanihappo ja keftriaksoni). Kuuden Bifidobacterium- ja Lactobacillus-sukuun kuuluvan probiootin soluttomasta käytetystä elatusaineesta (CFSM) tehdyt valmisteet, joita kasvatettiin Man-Rogosa-Sharpe (MRS) -liemessä, osoittivat voimakasta antibakteerista aktiivisuutta (inhibitiovyöhykkeet 11,77-23,10 mm) kaikkia E. coli -isolaatteja vastaan. Kahdelle E. coli -isolaatille, nimittäin E. coli WW1:lle ja IC2:lle, jotka olivat vastustuskykyisimpiä kaikille antibiooteille, tehtiin antibiofilmikokeita. Mielenkiintoista oli, että kaikkien probioottien fermentoima MRS:n CFSM johti biofilmin muodostumisen estymiseen, kun taas B. longum aiheutti suurimman estymisen (57,94 %) E. coli IC2:n biofilmin osalta ja L. plantarum vähensi E. coli WW1:n biofilmiä 64,57 %. Toisaalta L. helveticusin ja L. rhamnosusin fermentoiman rasvattoman maidon CFSM:llä oli vähäinen inhiboiva vaikutus IC2-isolaattiin (inhibitioprosentti 31,52 ja 17,68), kun taas WW1-isolaatin biofilmit vähenivät B. longumin ja L. helveticusin fermentoiman maidon CFSM:llä (70,81 ja 69,49 %). Nämä tulokset tukevat probioottien tehokasta käyttöä mikrobilääkkeiden vaihtoehtoina ja moniresistenttien E. coli -bakteerien muodostamien biofilmien hävittämisessä.

**Tulos**

Probioottien soluvapailla valmisteilla oli antibakteerisia ja antibiofilmitoimintoja moniresistenttiä E. coli -bakteeria vastaan.

**Esimerkki 1.2483**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Toxoplasma gondii -infektion ja samanaikaisen tartunnan sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV), klassisen sikaruttoviruksen (CSFV) ja sian sirkoviruksen tyypin 2 (PCV-2) kanssa esiintyvyyttä sioissa Kiinassa. Yhteensä 372 kudos- tai seeruminäytettä, jotka kerättiin sioista yhdeksässä Kiinan maakunnassa/kunnassa helmikuun 2011 ja marraskuun 2012 välisenä aikana, tutkittiin T. gondii -antigeenien ja -vasta-aineiden varalta käyttäen entsyymiin sidottua immunosorbenttimääritystä (ELISA), kun taas PCR-menetelmä suunniteltiin PRRSV:n, CSFV:n ja PCV-2:n osoittamiseksi. T. gondii-, PRSSV-, CSFV- ja PCV-2-vasta-aineiden kokonaispositiivisuus oli 9,14 % (34/372), 50,00 % (186/372), 37,10 % (138/372) ja 3,23 % (12/372). T. gondii -positiivisista 34 näytteestä 26 näytteessä oli samanaikaisesti T. gondii ja virukset, kun taas lopuissa kahdeksassa näytteessä oli pelkkä T. gondii -tartunta. Lisäksi T. gondii:n ja PRSSV:n, T. gondii:n ja PRSSV:n ja CSFV:n, T. gondii:n ja PRSSV:n ja PCV-2:n, T. gondii:n ja CSFV:n ja PCV-2:n, T. gondii:n ja PRSSV:n, CSFV:n ja PCV-2:n samanaikaisen tartunnan osuus oli 1,61 % (6/372), 4,03 % (15/372), 0,27 % (1/372), 0,27 % (1/372) ja 0,81 % (3/372) vastaavasti. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että PRRSV ja CSFV olivat yleisiä patogeenejä, joita esiintyy samanaikaisesti sikojen toksoplasmoosin kanssa Kiinassa, ja molemmat niistä voivat lisätä T. gondii -infektion mahdollisuutta sioissa. Tämä on ensimmäinen raportti T. gondii -virusten ja virusten yhteisinfektioista sioilla. Se on erittäin tärkeää loisen ja viruksen vuorovaikutuksen ymmärtämiseksi, ja sitä voidaan käyttää vertailutietona T. gondii -tartuntojen ja virusten yhteisinfektioiden valvonnassa ja ehkäisyssä sioissa.

**Tulos**

ScienceDirect Tutkimus Toxoplasma gondii -bakteerin ja PRRSV:n, CSFV:n tai PCV-2:n samanaikaisista tartunnoista sioissa osassa Kiinaa.

**Esimerkki 1.2484**

Taustaa: Maahantuodut tapaukset uhkaavat raivotaudin uusiutumista raivotaudista vapailla alueilla. Vuosina 2000-2005 Ranskaan, joka on ollut raivotautivapaa maa vuodesta 2001 lähtien, tuotiin viisi koiran ja yhden ihmisen raivotautitapausta. Kesän 2004 tapaus johti Ranskan kansanterveysjohtajan ennennäkemättömiin varoituksiin tiedotusvälineissä. Tutkimme lääketieteellisen käytännön kehitystä sen jälkeen, kun raivotauti oli virallisesti hävitetty vuonna 2001; myöhempien raivotautitapausten ja valtakunnallisen sanomalehtikirjoittelun vaikutusta raivotautiprofylaksian kysyntään ja antamiseen; epidemiologisen kehityksen säännöllistä välittämistä Ranskan raivotautien torjuntakeskusten (ARMC) verkostossa; ja ARMC:ssä käytyjä keskusteluja raivotautialtistuksen jälkeisen altistumisen jälkeisen ennaltaehkäisyn (RPEP, rabies post-exposure prophylaxis) käyttöaiheista. Menetelmät/pääasialliset tulokset: Analysoitiin kansallisen raivotautien vertailukeskuksen NRCR:n keräämiä vuosittaisia tietoja (1989NRCR ( -2006) ja 56 ARMC:n kattavaa tietokantaa (2000-2005). ARMC:ssä viikoittain konsultoivien potilaiden määrä ja heidän RPEP- ja raivotauti-immunoglobuliinin (ARIG) määräämismääränsä määritettiin. Autoregressiivisen integroidun liukuvan keskiarvon mallintamista ja regressiota autokorreloitujen virheiden kanssa sovellettiin sen tutkimiseen, miten vuosien 2000-2005 raivotautitapahtumat ja niihin liittyvä kansallinen sanomalehtijulkisuus vaikuttivat RPEP:n kysyntään ja antamiseen. Vuosina 2000-2004 havaittiin, että raivotautiin erikoistuneiden julkisten terveydenhuoltolaitosten käyntimäärät vähenivät hieman ja jatkuvasti. Kesän 2004 raivotautitapahtuman aikana potilaskonsultaatiot ja RPEP- ja ARIG-määräykset lisääntyivät vastaavasti 84 prosenttia, 19,7 prosenttia ja 43,4 prosenttia. Vuonna 2005 lääkinnällisten resurssien käyttö lisääntyi edelleen tiedotustoimista huolimatta, eikä uusia ihmis- tai eläintautitapauksia esiintynyt. Päätelmät: Tuloksemme osoittivat, että raivotautitapauksiin reagoitiin asianmukaisesti ja että tiedotus oli tehokasta, sillä uusia tapauksia ei esiintynyt. Tästä seuranneella lääketieteellisten resurssien kysynnällä oli kuitenkin välittömiä ja pitkäaikaisia vaikutuksia raivotautiin liittyviin kansanterveysresursseihin ja -kustannuksiin. Tästä lähtien päätöksentekijöiden on tällaisen tapahtuman kohdatessaan ennakoitava mediaviestintänsä laaja vaikutus, jotta he voivat torjua optimaalisen kansanterveysorganisaation ylläpitämiseen kohdistuvan riskin ja toteuttaa kriisin jälkeisen viestintästrategian.

**Tulos**

Maahantuotu episodinen raivotauti lisää potilaiden kysyntää ja lääkäreiden suorittamaa raivotautiprofylaksiaa.

**Esimerkki 1.2485**

Monimutkaisten verkkojen ymmärtämisessä saavutettu edistys on lisännyt kiinnostusta niissä tapahtuvia dynaamisia prosesseja kohtaan. Kuvioiden muodostumista aktivaattori-inhibiittori-järjestelmissä on tutkittu verkostoissa, mikä paljastaa eroja klassisiin jatkuviin väliaineisiin verrattuna. Tässä tutkimme kuvionmuodostusta uudessa kehyksessä, nimittäin multipleksiverkoissa. Nämä ovat järjestelmiä, joissa aktivaattori- ja inhibiittorilajit sijaitsevat erillisissä solmuissa eri kerroksissa. Lajit reagoivat kerrosten yli, mutta diffundoituvat vain oman kerroksensa sisällä, jolla on erillinen verkkotopologia. Tämä monikerroksisuus tuottaa heterogeenisia kuvioita, joilla on merkittäviä eroja yksikerroksisissa verkoissa havaittuihin kuvioihin verrattuna. Huomionarvoista on, että diffuusion aiheuttamaa epävakautta voi esiintyä, vaikka kahden lajin liikkuvuusnopeudet olisivat samat; tämä on ehto, joka ei koskaan voi horjuttaa yksikerroksisia verkkoja. Epävakauden ehto paljastuu häiriöteorian avulla ja ilmaistaan eri kerroksissa olevien asteiden yhdistelmänä. Teoriamme osoittaa, että tällaisten topologiasta johtuvien epävakaisuuksien olemassaolo on yleistä monikerrosverkoissa, mikä tarjoaa uuden mekanismin kuvioiden muodostumiselle. Hajautetut aktiiviset väliaineet tukevat erilaisia itseorganisoituneita kuvioita, kuten paikallaan pysyviä ja värähteleviä rakenteita, spiraaliaaltoja ja turbulenssia 1-3 . Tällaisia väliaineita kuvataan usein reaktio-diffuusiosysteemeillä, ja ne koostuvat elementeistä, jotka noudattavat aktivaattori-inhibiittori-dynamiikkaa, jossa on paikallinen kytkentä. Turing osoitti uraauurtavassa artikkelissaan 1 , että yhtenäinen vakaa tila voi spontaanisti destabiloitua, mikä johtaa jaksollisen alueellisen kuvion spontaaniin muodostumiseen, kun reagoivat lajit diffundoituvat eri liikkuvuuksilla. Gierer ja Meinhardt 4 ehdottivat myöhemmin, että aktivaattori-inhibiittori-kemiallinen reaktio on tyypillinen esimerkki Turingin skenaarion toteutumisesta. Turingin epävakaus on klassinen itseorganisoitumisen mekanismi kaukana tasapainosta, ja sillä on tärkeä rooli biologisessa morfogeneesissä. Sitä on tutkittu laajasti biologisissa 4-6 ja kemiallisissa 7 järjestelmissä sekä todellisissa ekosysteemeissä 8, 9 . Aktiiviset elementit voivat myös kytkeytyä toisiinsa monimutkaisemmilla tavoilla muodostaen monimutkaisia verkkoja 10, 11 . Kompleksiset verkostot ovat kaikkialla luonnossa 12 ; kaksi tyypillistä esimerkkiä ovat liikennejärjestelmissä leviävät epidemiat 13 ja ekologiset järjestelmät, joissa erilaiset elinympäristöt kommunikoivat keskenään leviämisyhteyksien kautta [14] [15] [16] [17] . Monimutkaisten verkostojen reaktio-diffuusioprosessien teoreettiset tutkimukset ovat viime aikoina herättäneet paljon huomiota 12,18-21 . Othmer ja Scriven 22,23 kehittivät yleisen matemaattisen kehyksen Turingin epävakauden kuvaamiseksi verkoissa ja antoivat useita esimerkkejä pienistä säännöllisistä ristikoista. Tämän jälkeen Turingin malleja tutkittiin pienissä kemiallisten reaktoreiden verkoissa 24,25 . Viimeaikaisempiin alan töihin kuuluu yksityiskohtaisia tutkimuksia Turingin haarautumisesta ja siihen liittyvistä hystereesi-ilmiöistä suurissa monimutkaisissa verkoissa 26, 27 ja värähtelevistä Turingin kuvioista monilajisissa ekologisissa verkoissa 28 . Luonnossa järjestelmän aktiiviset elementit voivat kommunikoida erityyppisten reittien kautta, joilla on erilainen arkkitehtuuri. Tällainen järjestelmä, jossa on monenlaisia yhteyksiä, voidaan esittää erityisenä kompleksisen verkon tyyppinä, jota kutsutaan multipleksiverkoksi 29 . Viimeaikaiset teoreettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että multipleksiverkkojen spektriominaisuudet eroavat merkittävästi yksikerroksisten verkkojen ominaisuuksista 29-33 ja että nämä erot vaikuttavat verkossa tapahtuviin diffuusioprosesseihin 30,31 . Näin ollen emergentissä dynamiikassa voi esiintyä uudenlaisia kuvioita. Esimerkkeinä voidaan mainita ristiinkytkettyjen vaiheoskillaattoreiden hengittävä synkronointi 34 ja metakriittisen pisteen syntyminen epidemian aikana.

**Tulos**

Kuvioiden muodostuminen multipleksiverkoissa AVOIN

**Esimerkki 1.2486**

Arteriviruksen genomisen 5-kirjaimettoman alueen (UTR) uskotaan olevan ratkaisevassa asemassa viruksen genomisen replikaation, subgenomisen mRNA:n transkription ja proteiinien translaation kannalta, mutta sen rakenne ja toiminta ovat edelleen suurelta osin tuntemattomia. Tässä tutkimuksessa suoritimme sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) infektiivisen täyspitkän cDNA-kloonin pAPRRS:n 5 UTR:n sarjanukleotidikatkoksia, jotka vaihtelivat 1:stä 190:een nukleotidiin. In vitro synteettiset RNA:t transfektoitiin MARC-145-soluihin geneettistä ja virologista analyysia varten. Tuloksemme osoittivat, että PRRSV:n 5 UTR:n kolme ensimmäistä nukleotidia olivat tarpeettomia viruksen elinkelpoisuuden kannalta, mikä kuitenkin korjattiin vierailla sekvensseillä. Sen arvioimiseksi, onko primaarisekvenssillä vai rakenneosalla tärkeämpi säätelyrooli, CMV-promoottorilla ohjatut 5 UTR:n katkaisumutantti-cDNA-kloonit transfektoitiin suoraan BHK-21-solulinjoihin. Havaitsimme, että PRRSV sieti 5 UTR:n 16 ensimmäisen nukleotidin sekvenssimuutoksen menettämättä viruksen elinkelpoisuutta. Nämä revertanttivirukset sisälsivät kuitenkin erilaisia ei-templatoituja ja alkuperältään tuntemattomia eksogeenisia nukleotideja korjatussa 5-päässä. Lisäanalyysit paljastivat, että erittäin strukturoidun 5 UTR:n 5 proksimaalinen stem-loop 1 (SL1) oli poikkeuksetta välttämätön viruksen infektiivisyyden kannalta. Kaiken kaikkiaan voimme päätellä, että aito 5 -proksimaalinen alkusekvenssi ei ole välttämätön, mutta siitä johtuvat rakenteelliset elementit ovat todennäköisesti välttämättömiä PRRSV:n infektiivisyydelle.

**Tulos**

Cis-toimiva rakenneosa 5 UTR:ssä on olennainen sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen infektiivisyydelle.

**Esimerkki 1.2487**

Paralichthys olivaceus interferoni-indusoituva transmembraani 1 (PoIFITM1) Antiviraalinen vaikutus Rana grylio -virus (RGV) Scophthalmus maximus rhabdovirus (SMRV) Golgin lokalisaatio a b s t r a c t Interferoni-indusoituva transmembraaniproteiiniperhe (Interferon-indusoituva transmembraani (IFITM) on uusi viruksen rajoitustekijä, jolla on edustava transmembraanirakenne. Näitä proteiineja esiintyy myös kaloissa, mutta niiden roolia synnynnäisessä immuunivasteessa ei tunneta. Tässä raportoimme kampelan Paralichthys olivaceus -lajin (PoIFITM1) teleostin IFITM1:n karakterisoinnista, jolla on IFITM-perheelle ominainen konservoitunut rakenne, mutta joka sisältää suhteellisen pidemmän N-terminaalisen alueen. PoIFITM1:n ilmentymistä ja promoottoriaktiivisuutta indusoivat selvästi vesieläinten virukset: Rana grylio -virus (RGV) ja Scophthalmus maximus rhabdovirus (SMRV). Yliekspressio ja siRNA-välitteinen knockdown osoittavat, että PoI-FITM1:llä on voimakkaita antiviraalisia vaikutuksia sekä DNA-virusta (RGV) että RNA-virusta (SMRV) vastaan, mikä laajentaa IFITM-proteiinien estämien virusten kirjoa. Lisäanalyysi osoittaa, että PoIFITM1 estää viruksen pääsyn isäntäsoluihin, mikä vahvistaa, että IFITM-välitteinen rajoitus on konservoitunut alemmista selkärankaisista nisäkkäisiin. Deleetio-mutageneesi paljastaa, että PoIFITM1 harjoittaa viruksenvastaista aktiivisuutta kohdentumalla Golgi-kompleksiin ja että N-terminaalinen alue on välttämätön sen subcellulaariseen lokalisaatioon, mitä ei ole havaittu muilla tunnetuilla IFITM-perheen jäsenillä. Nykyiset tietomme tarjoavat ensimmäiset todisteet siitä, että IFITM1 toimii synnynnäisen immuunijärjestelmän keskeisenä vaikuttajana, joka rajoittaa viruksen replikaatiota alemmissa selkärankaisissa estämällä viruksen pääsyn.

**Tulos**

Todisteet Paralichthys olivaceus IFITM1:n antiviraalisesta vaikutuksesta estämällä viruksen pääsy kohdesoluihin.

**Esimerkki 1.2488**

Tämä tutkimus tehtiin suolistovirusten [rotavirus, kalkkunan astrovirus-2 (TAstV-2), reovirus ja kalkkunan koronavirus] havaitsemiseksi ja karakterisoimiseksi Minnesotan kalkkunoiden poulttienteriitti-oireyhtymästä (PES). 43 PES-tapauksesta kerätystä suolen sisällöstä 25 oli positiivinen rotavirukselle ja 13 pienille pyöreille viruksille elektronimikroskopian (EM) perusteella. EM-mittauksessa suolistoviruspositiivisista tapauksista (n = 27) 16:ssa oli pelkkiä rotaviruksia tai pieniä pyöreitä viruksia ja lopuissa 11:ssä molempia viruksia. Yksikään tapauksista ei ollut positiivinen reoviruksen tai koronaviruksen suhteen EM-mittauksessa. Käänteisellä transkriptio-PCR:llä (RT-PCR) 40 tapausta (93 %) oli kuitenkin positiivinen rotavirukselle, 36 (84 %) TAstV-2:lle ja 17 (40 %) reovirukselle. Yksikään tapauksista ei ollut positiivinen kalkkunan koronavirukselle RT-PCR:llä. Kaikkien tapausten virukset havaittiin RT-PCR:llä joko yksinään tai yhdistelmänä 2 tai 3 virusta. Näin ollen 8 (19 %) tapausta oli positiivinen yhdelle virukselle, kun taas lopuissa 35 (81 %) tapauksessa havaittiin virusten yhdistelmä. Rota-TAstV-2-yhdistelmä oli vallitsevin (n = 18 tapausta). Viidessätoista tapauksessa kaikki kolme virusta olivat positiivisia. Rotavirusten sekvenssihomologia oli 89,8-100 prosenttia aiemmin julkaistujen kalkkunan rotavirusten sekvenssien kanssa nukleotiditasolla. TAstV-2:n sekvenssihomologia oli 84,6-98,7 % aiemmin julkaistujen TAstV-2:n sekvenssien kanssa, kun taas reovirusten sekvenssihomologia oli 91,6-99,3 % aiemmin julkaistujen kalkkunan reovirusten sekvenssien kanssa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että rota- ja reovirukset ryhmittyivät yhteen ryhmään, kun taas TAstV-2 ryhmittyi kahteen eri ryhmään. Yhteenvetona voidaan todeta, että suurempi määrä PES-tapauksia oli positiivisia rotaviruksen, TAstV-2:n ja reoviruksen suhteen RT-PCR:llä kuin EM:llä. Useamman kuin yhden viruksen esiintyminen ja muutokset viruksen geneettisellä tasolla voivat vaikuttaa PES:n vakavuuteen kalkkunaparvissa.

**Tulos**

Kalkkunoiden poulttienteriitti-oireyhtymästä peräisin olevien suolistovirusten havaitseminen ja molekyylitason karakterisointi.

**Esimerkki 1.2489**

Akuutti kuumeinen sairaus on yleinen syy sairaalahoitoon joutumiseen, ja siihen liittyvät infektioperäiset syyt aiheuttavat merkittävää sairastuvuutta ja kuolemaa lasten keskuudessa maailmanlaajuisesti, erityisesti alhaisen ja keskitulotason maissa. Malarian leviämisen väheneminen monilla alueilla ja malarian pikatestien yleistyminen ovat johtaneet siihen, että leptospiroosi, riketsioosit, hengitystievirukset ja arbovirukset on yhä useammin tunnustettu kuumeen aiheuttajiksi. Näiden etiologioiden kliininen erottaminen toisistaan voi kuitenkin olla vaikeaa. Malarialääkkeiden ylihoito on yleistä, vaikka testitulos olisi negatiivinen, samoin kuin antibakteeristen lääkkeiden ylihoito. Virusperäiset etiologiat ovat edelleen aliarvioituja ja huonosti tutkittuja. Lisääntynyt diagnostinen herkkyys on lisännyt ongelmia sen erottamisessa, kuvastaako positiivinen testitulos aiheuttavaa patogeeniä. Seuraavassa tarkastellaan ja esitetään yhteenveto nykyisestä epidemiologiasta ja keskitytään erityisesti lapsiin sekä tulevien tutkimusten haasteisiin.

**Tulos**

Lasten akuutin kuumeisen sairauden etiologiaan ja diagnosointiin liittyvät haasteet matalan ja keskitulotason maissa.

**Esimerkki 1.2490**

Taustaa. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ja koota yhteen hätäkeskuspäivystäjien psyykkistä terveyttä koskevaa saatavilla olevaa näyttöä ja tunnistaa hätäkeskuspäivystäjien kokemat keskeiset stressitekijät. Menetelmät. Tutkimuksessa etsittiin kahdeksasta sähköisestä tietokannasta (Embase, PubMed, Medline, CINAHL, PsycInfo, PsycArticles, The Psychology and Behavioural Sciences Collection ja Google Scholar). Kaikki tutkimusmallit otettiin mukaan, eikä päivämäärää rajoitettu. Tutkimukset otettiin mukaan, jos ne oli julkaistu englanniksi ja jos niissä tutkittiin kaikkien EDC-työntekijöiden psykologista terveyttä palo-, poliisi- ja ensihoitopalveluissa. Tutkimukset jätettiin pois, jos ne koskivat ainoastaan muita hätätyöntekijöitä, kuten poliiseja tai ensihoitajia. Mukaan otettujen tutkimusten metodologinen laatu arvioitiin Critical Appraisal Skills Programme -ohjelmasta mukautettujen tarkistuslistojen avulla. Tutkimuksista tehtiin narratiivinen synteesi käyttämällä temaattista analyysia. Tulokset. Katsaukseen otettiin mukaan yhteensä 16 artikkelia. Narratiivisessa synteesissä tunnistettiin kaksi yleistä teemaa: "organisatoriset ja toiminnalliset tekijät" ja "vuorovaikutus muiden kanssa". Stressitekijöiksi tunnistettiin muun muassa traumaattisille puheluille altistuminen, suuren työmäärän hallitsemattomuus sekä työskentely aliresursoidussa ja paineistetussa ympäristössä. Johdon tuen puute ja emotionaalisesti vaativan palvelun tarjoaminen olivat muita stressin lähteitä. Vertaistuki ja sosiaalinen tuki ystäviltä ja perheeltä auttoivat työhön liittyvän stressin hallinnassa. Keskustelu. EDC-työntekijät kokevat työstään johtuvaa stressiä, joka näyttää olevan yhteydessä kielteisiin psyykkisiin terveysvaikutuksiin. Tulevassa tutkimuksessa olisi selvitettävä stressin pitkäaikaisvaikutuksia ja mahdollisuuksia työpaikalla toteutettaviin toimenpiteisiin psyykkiseen terveyteen kohdistuvien kielteisten vaikutusten lieventämiseksi. PROSPEROn rekisterinumero. CRD42014010806. How to cite this article Golding et al. (2017), Exploring the psychological health of emergency dispatch centre operatives: a systematic review and narrative synthesis. PeerJ 5:e3735; DOI 10.7717/peerj.3735 Asiasanat Hätä- ja tehohoito, psykiatria ja psykologia . Dean AM, Rainnie A. 2009. Etulinjan työntekijöiden näkemykset organisaatiotekijöistä, jotka vaikuttavat palvelun laadun tuottamiseen puhelinkeskuksissa. Journal of Services Marketing 23(5):326-337. Deery S, Iverson R, Walsh J. 2002. Työsuhteet puhelinpalvelukeskuksissa: emotionaalisen uupumuksen ja työntekijöiden vetäytymisen ymmärtäminen. Journal of Management Studies 39(4):471-496. M. 2012. Stressi terveydenhuollon puhelinneuvontapalvelussa työskentelevien sairaanhoitajien keskuudessa: yhteys työtyytyväisyyteen, aikomukseen lähteä, sairauspoissaoloihin ja suoritukseen. Journal of Advanced Nursing 68(7):

**Tulos**

Jakelu Creative Commons CC-BY 4.0 Hätäkeskuspäivystäjien psykologisen terveyden tutkiminen: systemaattinen katsaus ja narratiivinen synteesi.

**Esimerkki 1.2491**

Bakteerien DD-peptidaasien estäjät ovat potentiaalisia antibiootteja. Etsiessämme vaihtoehtoja β-laktameille olemme tutkineet useita yhdisteitä, jotka on suunniteltu tuottamaan siirtymätilan analogisia rakenteita reagoidessaan DD-peptidaasien kanssa. Yhdisteet sisältävät yhdistelmän peptidoglykaania jäljittelevää spesifisyyskahvaa ja taistelukärkeä, joka kykenee toimittamaan tetraedrisen anionin entsyymin aktiiviseen kohtaan. Jälkimmäisiin kuuluvat boorihappo, kaksi alkoholia, aldehydi ja trifluoroketoni. Yhdisteitä testattiin kahta alhaisen molekyylimassan C-luokan DDpeptidaasia vastaan. Kuten aiempien havaintojen perusteella oli odotettavissa, boorihappo oli voimakas inhibiittori, mutta melko yllättäen trifluoriketoni [D-α-aminopimelyyli-(1,1,1-trifluoro-3amino)butan-2-oni] oli myös erittäin tehokas. Kun otetaan huomioon kilpaileva hydrataatio, trifluoriketoni oli Actinomadura R39 DD-peptidaasin voimakkain inhibiittori, jonka inhibitiovakio oli subnanomolaarinen (vapaa ketoni). Trifluoriketonin ja R39-entsyymin välisen kompleksin kiderakenne osoitti, että aktiivisen alueen seriininukleofiilin kanssa oli todellakin muodostunut tetraedrinen addukti. Trifluoroketoniryhmää olisi näin ollen pidettävä boorihappojen ja fosfonaattien ohella taistelukärjenä, joka voidaan sisällyttää uusiin ja tehokkaisiin DD-peptidaasin estäjiin ja siten ehkä myös antibiootteihin. Bakteerien DD-peptidaaseilla on huomattava merkitys lääketieteellisessä käytännössä, koska ne ovat β-laktaamiantibioottien kohteita. (1) Nämä entsyymit katalysoivat bakteerien soluseinien biosynteesin viimeistä transpeptidaatioreaktiota, ja ne ovat välttämättömiä bakteerien selviytymiselle. Mekanismiin perustuvina/siirtymätilan analogisina inhibiittoreina (2-4) toimivat β-laktamiinit ovat täsmällisesti rakenteeltaan sellaisia, että ne inaktivoivat DD-peptidaaseja tavalla, jota nämä entsyymit eivät ole pystyneet välttämään hydrolyyttisen reitin evoluution myötä. Bakteerit ovat kuitenkin pystyneet saavuttamaan resistenssin β-laktameja vastaan useilla tavoilla, jotka eivät liity DD-peptidaasin aktiivisen alueen rakenteeseen, ja erityisesti kehittymällä β-laktamaaseja DD-peptidaaseista (2,4). Toisin kuin DD-peptidaasit, β-laktamaasit pystyvät katalysoimaan nopeaa β-laktamiinien hydrolyysiä ja siten tuhoamaan niiden antibioottiaktiivisuuden (5).

**Tulos**

DD-peptidaasien estäminen spesifisellä trifluoriketonilla: DD-peptidaasin Actinomadura R39 kanssa muodostaman kompleksin kiderakenne † NIH Public Access Author Manuscript (Käsikirjoitus)

**Esimerkki 1.2492**

RNA-RNA-rekombinaatio pelastaa viruksen RNA:t ja edistää niiden genomista vaihtelua. Brome mosaic -bromoviruksen (BMV) RNA3:ssa on kartoitettu rekombinaatioaktiivinen subgenominen promoottori (sgp) (Wierzchoslawski et al., 2004. J. Virol.78, 8552-8864) ja mRNA:n kaltainen 5′ sgRNA3a karakterisoitiin (Wierzchoslawski et al., 2006. J. Virol. 80, 12357-12366). Tässä artikkelissa kuvaamme sgRNA3a-välitteistä rekombinaatiota sekä in vitro- että in vivo -kokeissa. BMV:n replikaasiohjattu (-) RNA3:n yhteiskopiointi wt-sgRNA3a:n kanssa tuotti RNA3-rekombinaatteja in vitro, mutta se ei onnistunut, kun 3′-trunkoitu sgRNA3a korvattiin, mikä osoittaa 3′-polyA-hännän roolin. Ohran protoplastien yhteistransfektiot osoittivat, että i) wt sgRNA3a rekombinoi 3′- ja sisäisissä kohdissa, ii) 3′-trunkoitu sgRNA3a rekombinoi enemmän ylävirtaan ja iii) 5′-trunkoitu sgRNA3 rekombinoi heikosti. In planta -koinokulaatiot vahvistivat RNA3-sgRNA3a:n risteytymisen. Yhteenvetona voidaan todeta, että ei-replikoituva sgRNA3a rekombinoi replikoituvan RNA3:n kanssa todennäköisesti alukkeen pidennyksen ja/tai sisäisen templaatin vaihtamisen kautta.

**Tulos**

Brome mosaic -bromoviruksen 5′-subgenomisen RNA3a:n ja genomisen RNA3:n rekombinaatio in vitro ja in vivo

**Esimerkki 1.2493**

Coronaviruksen (CoV) kuoren (E) proteiinin ionikanava-aktiivisuus määritettiin kanavissa, jotka muodostettiin planaarisissa lipidipidikerroksissa peptideillä, jotka edustavat joko vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän CoV:n (SARS-CoV) E-proteiinin transmembraanidomeenia tai E-proteiinin täyttä pituutta. Molemmat muodostivat jännitteestä riippumattoman ionijohtavan huokosen, jolla oli symmetriset ionikuljetusominaisuudet. Transmembraanidomeenissa sijaitsevat mutaatiot N15A ja V25F estivät ionijohtokyvyn. E-proteiinista johdetut kanavat eivät osoittaneet kationipreferenssiä varauksettomissa lipidikalvoissa, kun taas ne käyttäytyivät huokosina, joilla oli lievä kationiselektiivisyys negatiivisesti varautuneissa lipidikalvoissa. Ionijohtokykyä kontrolloi myös kalvon lipidikoostumus. Lipidien varaus sääteli myös HCoV-229E E-proteiinista johdetun peptidin selektiivisyyttä. Nämä tulokset viittasivat siihen, että lipidit osallistuvat toiminnallisesti E-proteiinin ionikanava-aktiivisuuteen ja muodostavat proteiini-lipidihuokosen, joka on uusi käsite CoV:n E-proteiinin ionikanavakokonaisuudelle.

**Tulos**

Coronavirus E -proteiini muodostaa ionikanavia toiminnallisesti ja rakenteellisesti vaikuttavien kalvolipidien kanssa.

**Esimerkki 1.2494**

Yksi biologisen sekvenssianalyysin tärkeimmistä tehtävistä on biologisten sekvenssien vertailu. Sekvenssivertailuun on kehitetty lukuisia tehokkaita menetelmiä. Perinteinen sekvenssivertailu perustuu sekvenssikohdistukseen. Tässä raportissa ehdotamme biologisten sekvenssien vertailemiseksi uudenlaista, kohdistuksesta vapaata menetelmää, joka perustuu suhteelliseen Lempel-Zivin kompleksisuuteen. Selkärankaisten siirtävien genomit ja piikkiproteiinisekvenssit valmistetaan ja testataan menetelmän pätevyyden arvioimiseksi. Käytämme tätä menetelmää kahden sekvenssiryhmän fylogeneettisen puun rakentamiseen. Tulos osoittaa, että menetelmämme on tehokas ja tehokas.

**Tulos**

Suhteellinen Lempel-Zivin monimutkaisuus: Sovellus biologisten sekvenssien vertailuun

**Esimerkki 1.2495**

Tässä artikkelissa käytetään nykyaikaista paneelin kynnysarvomallia, jossa otetaan huomioon järjestelmien väliset häiriöt, jotta saadaan uutta tietoa paikallisten ja maailmanlaajuisten tunnetilojen epäsymmetrisistä/epälineaarisista vaikutuksista odotettuihin osaketuottoihin 11 Aasian maassa vuosina 1996-2010. Empiiriset todisteet osoittavat, että kun järjestelmä otetaan huomioon, globaalin tunnelman epäsymmetriset vaikutukset öljy- ja kaasualan, rahoitusalan ja terveydenhuoltoalan tuottoihin vähenevät optimismissa verrattuna pessimismiin. Vielä kriittisempää on, että globaalin tunnelman positiivinen (negatiivinen) vaikutus muuttuu kynnysarvon ylä- tai alapuolella merkitseväksi, mikä osoittaa, että globaali optimismi johtaa toimialan tuottojen yliarvostukseen, kun taas pessimismi johtaa niiden aliarvostukseen. Paikallisen markkinatunnelman osalta tuloksemme tukevat sitä, että korkeampi paikallinen tunnelma parantaa perusmateriaalien, televiestinnän ja yleishyödyllisten laitosten tuottoja. Empiiriset tulokset vahvistavat, että toimialan tuottojen ja sijoittajien mielialojen välinen yhteys voi muuttua eri mielialavälien välillä.

**Tulos**

Sijoittajien mielialan epäsymmetriset vaikutukset toimialan osaketuottoihin: Paneeliaineisto

**Esimerkki 1.2496**

Teimme kokeita määrittääksemme PKR:n aktivaation vaikutuksen hengitysteiden synktioviruksen (RSV) replikaatioon. Määritimme ensin, että RSV-infektio aktivoi PKR:n, joka indusoi eIF2α:n fosforylaatiota, mikä johtaa isännän stressirakeiden muodostumiseen. Käytimme RNA-interferenssiä vähentämään endogeenisen PKR:n tasoja. RSV:n replikaatio ei muuttunut soluissa, joissa PKR:n ilmentyminen oli puutteellista. RSV:n välittämä stressirakeiden muodostuminen väheni kuitenkin merkittävästi PKR:n heikentämissä soluissa. Vaihtoehtoisena menetelmänä PKR:n aktivaation estämiseksi käytimme käsittelyä kinaasi-inhibiittorilla 2-aminopuriinilla (2-AP). Havaitsimme, että 2-AP-hoito vähensi merkittävästi viruksen replikaatiota. Käsittelimme PKR-knockdown-soluja myös 2-AP:llä ja inokuloimme RSV:llä. Näissä olosuhteissa 2-AP-hoito vähensi viruksen replikaatiota ilman PKR:n ilmentymistä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että PKR:n aktivaatiolla on minimaalinen vaikutus RSV:n replikaatioon ja että 2-AP:n antiviraalinen vaikutus RSV-infektion aikana tapahtuu todennäköisesti PKR:stä riippumattoman mekanismin kautta.

**Tulos**

Proteiinikinaasi R:n aktivoituminen on välttämätöntä hengitysteiden synktioviruksen aiheuttamien stressirakeiden induktiolle, mutta se on välttämätön viruksen replikaatiolle.

**Esimerkki 1.2497**

Taustaa: Sairaalapotilaiden sairastuvuus, kuolleisuus ja kustannukset ovat merkittäviä haittatapahtumia. Haittatapahtumien mittaaminen on välttämätöntä laadun parantamiseksi, mutta nykyiset havaitsemismenetelmät ovat epätarkkoja, epähetkellisiä ja kalliita. Sähköisten terveyskertomusten yleistyminen ja automaattisten menetelmien, kuten luonnollisen kielen käsittelyn, kehittäminen sähköisten kertomustietojen koodaamiseksi ja luokittelemiseksi tarjoavat mahdollisuuden löytää mahdollisesti parempia menetelmiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena on määrittää, kuinka tarkasti automaattisia menetelmiä käytetään kolmen erittäin yleistyneen haittatapahtuman havaitsemiseksi: a) sairaalassa esiintyvä keuhkokuume, b) katetriin liittyvät verenkiertoinfektiot ja c) sairaalassa tapahtuvat kaatumiset. Menetelmät/suunnittelu: Tämä validointitutkimus tehdään kahdessa suuressa kanadalaisessa akateemisessa terveyskeskuksessa: McGill University Health Centre (MUHC) ja The Ottawa Hospital (TOH). Tutkimusjoukko koostuu kaikista lääketieteellisistä, kirurgisista ja teho-osastopotilaista, jotka on otettu näihin keskuksiin vuosina 2008-2014. Kullekin kolmelle haittatapahtumalle kehitetään ja validoidaan automaattinen havaitsemisalgoritmi käyttäen useista kliinisistä tietokannoista poimittuja sähköisiä tietoja. Automaattisten havaitsemisalgoritmien kehittämiseen käytetään satunnaisotosta MUHC-potilaita (kohortti 1, kehitysjoukko). Näiden algoritmien tarkkuutta arvioidaan käyttämällä vertailustandardina sairauskertomusten tarkastelua. Tämän jälkeen käytetään vastaanottimen käyttöominaiskäyriä optimaalisten leikkauspisteiden määrittämiseksi kullekin tietolähteelle. Monimuuttujaista logistista regressiota ja käyrän alle jääviä pinta-aloja (AUC) käytetään tunnistamaan tietolähteiden optimaalinen yhdistelmä, joka maksimoi haittatapahtumien havaitsemisen tarkkuuden. Tarkimmat algoritmit validoidaan sitten toisella satunnaisotannalla MUHC-potilaista (kohortti 1, validointijoukko), ja tarkkuus mitataan käyttämällä vertailustandardina sairauskertomuksen tarkastelua. Tarkimpia MUHC:ssä validoituja algoritmeja sovelletaan sitten TOH-tietoihin (kohortti 2), ja niiden tarkkuus arvioidaan käyttämällä vertailustandardina sairauskertomuksen arviointia. Keskustelu: Akuuttisairaaloiden haittatapahtumien tarkempia, oikea-aikaisempia ja tehokkaampia mittareita tarvitaan. Tämä on kriittinen edellytys ennaltaehkäisevien toimenpiteiden tehokkuuden arvioimiseksi ja potilasturvallisuuden edistymisen seuraamiseksi ajan myötä.

**Tulos**

Automaattisten menetelmien käytön tarkkuus haittatapahtumien havaitsemisessa sähköisistä terveyskertomustiedoista: tutkimusprotokolla.

**Esimerkki 1.2498**

Krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD) on merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden aiheuttaja. Nykyiset hoitomuodot tuottavat osittaista hyötyä joko parantamalla ilmavirran rajoittumista puutteellisesti tai vähentämällä akuutteja pahenemisvaiheita, joten uudet hoitomuodot ovat toivottavia. Koska kliinistä tehoa koskevia vankkoja varhaisia ennustetekijöitä ei ole, uusien COPD:n hoitoon tarkoitettujen terapeuttisten aineiden potentiaalinen menestys selviää täysin vasta, kun lääkkeet otetaan mukaan suhteellisen laajoihin ja kalliisiin kliinisiin tutkimuksiin. Uusia ennustemalleja ihmisillä ja uusia tutkimusasetelmia etsitään, jotta farmakodynaamiset ja mahdollisesti kliinisesti merkittävät vaikutukset voitaisiin vahvistaa jo varhaisessa kehitysvaiheessa. Tässä katsauksessa keskitytään ihmisiin kohdistuviin haasteellisiin malleihin, joissa käytetään lipopolysakkaridi-endotoksiinia, otsonia ja rinovirusta keuhkoahtaumataudin pahenemisvaiheiden hoidossa ja vähentämisessä käytettävien uusien terapeuttisten aineiden varhaisessa kliinisessä kehitysvaiheessa.

**Tulos**

Haastemallit kroonisen obstruktiivisen keuhkosairauden uusien hoitomuotojen arvioimiseksi

**Esimerkki 1.2499**

bioRxiv preprint 2 Uudet ja uudelleen ilmenevät tartuntataudit, kuten SARS, MERS, Zika ja erittäin patogeeninen influenssa, ovat merkittävä uhka kansanterveydelle 1-3 . Huolimatta intensiivisestä 26 tutkimustoiminnasta on edelleen huomattavaa 27 epävarmuutta siitä, miten, milloin ja missä uusia tauteja ilmaantuu. Äskettäin raportoitiin vakavasta hengitystiesairaudesta Wuhanin kaupungissa, 28 Hubein maakunnassa Kiinassa. Tätä kirjoitettaessa on raportoitu ainakin 62 epäiltyä tapausta 29 sen jälkeen, kun ensimmäinen potilas joutui sairaalaan 12. joulukuuta 2019. Paikallisen tautienvalvonta- ja ehkäisykeskuksen (CDC) tekemät epidemiologiset 30 tutkimukset viittaavat 31 siihen, että taudinpurkaus liittyi Wuhanissa sijaitsevaan meriruokamarkkinaan. Tutkimme seitsemää 32 potilasta, jotka olivat työntekijöitä markkinoilla, ja keräsimme bronkoalveolaarista huuhtelunestettä 33 (BALF) yhdeltä potilaalta, jolla esiintyi vaikea hengitystieoireyhtymä, johon kuului kuumetta, 34 huimausta ja yskää, ja joka otettiin Wuhanin keskussairaalaan 35 26. joulukuuta 2019. Seuraavan sukupolven metagenominen RNA-sekvensointi 4 tunnisti uuden Coronaviridae-heimoon kuuluvan 36 RNA-viruksen, joka on suunniteltu WH-Human-1-koronavirukseksi (WHCV). 37 Täydellisen viruksen genomin (29 903 nukleotidia) fylogeneettinen analyysi osoitti, että 38 WHCV oli läheisimmin sukua (89,1 prosentin nukleotidien samankaltaisuus samankaltaisuus) 39 SARSin (Severe Acute Respiratory Syndrome) kaltaisten koronavirusten ryhmälle (Betacoronavirus-suku, 40 Sarbecovirus-suvun alasuku), josta on aiemmin otettu näytteitä lepakoista Kiinassa ja jolla on 41 ollut genomista rekombinaatiota. Tämä taudinpurkaus osoittaa, että eläimistä peräisin olevat virukset voivat edelleen aiheuttaa vakavia tauteja ihmisissä. 43 44 Seitsemän potilasta, joista viisi oli miehiä ja kaksi naista, joutui sairaalahoitoon keskus 45 : bioRxiv preprint 3 potilasta oli 43, iältään 31-70-vuotiaita. Potilaiden 47 kliiniset ominaisuudet on esitetty taulukossa 1. Kuume ja yskä olivat yleisimmät oireet. Kaikilla potilailla oli 48 kuumetta, ja ruumiinlämpötila vaihteli 37,2 o C:sta 40 o C:een. Potilailla 1, 2, 5, 6 ja 7 oli 49 yskää, ja potilailla 1, 2 ja 7 esiintyi voimakasta yskää, johon liittyi limaa sairauden alkaessa. 50 Potilaat 4 ja 5 valittivat myös rintakehän ahtautta ja hengenahdistusta. Potilailla 1, 3, 4 ja 6 51 oli huimausta, ja potilas 3 tunsi heikkoutta. Neurologisia oireita ei havaittu 52 yhdelläkään potilaalla. Bakteeriviljelyssä todettiin Streptococcus-bakteerien esiintyminen 53 potilaiden 3, 4 ja 7 kurkunäytteissä. Potilaille annettiin yhdistelmäantibiootti-, antiviraali- ja glukokortikoidihoitoa 54 . Valitettavasti potilailla 1 ja 4 ilmeni hengitysvajaus: potilaalle 55 1 annettiin noninvasiivinen suurivirtausventilaatio, kun taas potilaalle 4 annettiin nenä- tai kasvonaamioventilaatio (taulukko 1). Wuhanin CDC:n tekemä epidemiologinen tutkimus osoitti, että kaikki epäillyt tapaukset 58 liittyivät paikallisilla mereneläviä myyvillä sisätiloissa työskenteleviin henkilöihin. Kalan ja äyriäisten lisäksi markkinoilla oli ennen taudinpurkauksen alkua myytävänä erilaisia eläviä luonnonvaraisia eläimiä, kuten siilejä, mäyriäisiä, käärmeitä ja 60 lintuja (kilpikyyhkyjä), sekä 61 eläinten ruhoja ja lihaa. Lepakoita ei ollut myynnissä. Potilaat saattoivat olla 62 kosketuksissa markkinoilla olleisiin villieläimiin, mutta kukaan ei muistanut altistuneensa elävälle siipikarjalle. Potilas 1 oli 41-vuotias mies, jolla ei ollut aiemmin ollut hepatiittia, tuberkuloosia tai diabetesta. Hänet otettiin sairaalaan Wuhanin keskussairaalaan 6 päivää sairauden puhkeamisen jälkeen. Potilas ilmoitti kuumeesta, rintakehän ahtaudesta, tuottamattomasta yskästä, kivusta ja heikkoudesta, jotka olivat kestäneet 66 viikkoa sairauden ilmaantuessa. Sydän- ja verenkiertoelimistön, vatsan ja neurologian 67 fyysinen tutkimus oli normaali. Lievä lymfopenia (alle 900 solua kuutiomillimetrissä) oli todettu.

**Tulos**

Wuhanissa esiintyvään vakavaan ihmisen hengitystiesairauteen liittyvän uuden koronaviruksen 4 täydellinen genomin karakterisointi.

**Esimerkki 1.2500**

Taustaa: Verihiutaleet liittyvät HIV:hen tartunnan saaneiden henkilöiden veressä, ja ne saattavat vaikuttaa viruksen leviämiseen, erityisesti jos virus siirtyy suoraan verenkiertoon. Verihiutaleet ilmentävät C-tyypin lektiiniä DC-SIGN ja uutta HIV-kiinnitystekijää CLEC-2, jotka helpottavat HIV:n siirtymistä verihiutaleista T-soluihin. Tässä tutkimuksessa selvitimme CLEC-2-välitteisen HIV-1:n siirtymisen taustalla olevia molekyylimekanismeja. Liukoisilla proteiineilla tehdyt sitoutumistutkimukset osoittivat, että toisin kuin DC-SIGN, CLEC-2 ei tunnista viruksen kuoriproteiinia, vaan solutekijän, joka ilmentyy munuaisperäisissä 293T-soluissa. Myöhemmät analyysit osoittivat, että solun musiinin kaltainen kalvomainen glykoproteiini podoplaniini, joka on CLEC-2:n ligandi, ilmentyi 293T-soluissa ja sisällytettiin näistä soluista vapautuviin virioneihin. Podoplaniinin vähentäminen 293T-soluissa shRNA:lla osoitti, että podoplaniinin sisällyttäminen virioniin on välttämätöntä tehokkaille CLEC-2:sta riippuvaisille HIV-1:n vuorovaikutuksille solulinjojen ja verihiutaleiden kanssa. Virtaussytometriassa ei havaittu merkkejä podoplaniinin ilmentymisestä elinkelpoisissa T-soluissa ja perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa (PBMC). Podoplaniinia ei havaittu myöskään HIV-1-infektoituneissa T-soluissa. HIV-1-infektoitujen viljelmien apoptoottiset sivusolut reagoivat kuitenkin anti-podoplaniinivasta-aineiden kanssa, ja samankaltaisia tuloksia saatiin, kun solulinjassa ja PBMC:ssä indusoitiin apoptoosi, mikä viittaa odottamattomaan yhteyteen apoptoosin ja podoplaniinin ilmentymisen välillä. Vaikka podoplaniinin ilmentymistä ei ollut havaittavissa, PBMC:ssä tuotettu HIV-1 siirtyi T-soluihin CLEC-2:sta riippuvaisella tavalla, mikä osoittaa, että T-solut saattavat ilmentää toistaiseksi tunnistamatonta CLEC-2:n ligandia. Päätelmät: Podoplaniinin sisällyttäminen viruksiin välittää 293T-soluista peräisin olevan HIV-1:n CLEC-2-vuorovaikutusta, kun taas toisen solutekijän sisällyttäminen näyttää olevan vastuussa PBMC:stä peräisin olevien virusten CLEC-2-riippuvaisesta sieppauksesta. Lisäksi saatiin näyttöä siitä, että podoplaniinin ilmentyminen on yhteydessä apoptoosiin, mikä ansaitsee lisätutkimuksia.

**Tulos**

Open Access TUTKIMUS Podoplaniinin sisällyttäminen HEK-293T-soluista, mutta ei PBMC:stä, vapautuvaan HIV:ään vaaditaan tehokkaaseen sitoutumiseen kiinnittymistekijään CLEC-2:een.

**Esimerkki 1.2501**

Taustaa: Taiwan koki yhden vakavimmista vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) taudinpurkauksista vuoden 2003 epidemian aikana. Kansanterveyshoitajat joutuivat kohtaamaan ennennäkemättömiä haasteita pannessaan täytäntöön laajan karanteenipolitiikan taudin leviämisen estämiseksi. Heidän ammatillinen luottamuksensa kuitenkin murtui SARS-kriisin aikana. Tässä artikkelissa arvioidaan tekijöitä, jotka liittyvät terveydenhoitajien luottamukseen yhteisön SARS-torjuntaohjelmien hallinnoinnissa. Menetelmät: Toukokuussa 2003 lähetimme strukturoidut kyselylomakkeet kaikkiin 361 terveyskeskukseen Taiwanissa ja pyysimme epidemioiden torjunnasta vastaavia terveydenhoitajia täyttämään ne. Kyselyyn palautettiin yhteensä 312 täytettyä kyselyä, joten vastausprosentti oli 86,4 %. Tietojen analysointiin käytettiin kuvailevia menetelmiä ja logistista regressiota. Tulokset: Useimmat terveydenhoitajat (71,9 %) ilmaisivat yleisen luottamuspulan SARS-epidemian käsittelyssä. Luottamus oli merkittävästi yhteydessä koettuun epidemian vakavuuteen (OR, 0,58; 95 % CI: 0,35-0,99), päivittäisiin päivityksiin epidemiasta (OR, 2,26; 95 % CI: 1,28-3,98) ja tapausten määrään yhteisössä (OR, 2,21; 95 % CI: 1,13-4,31). Päätelmät: Sairaanhoitajien yksilöllinen riskinäkemys ja epidemiatietojen nopea päivittäminen vaikuttavat merkittävästi ammatillisen luottamuksen tasoon, joka on keskeinen tekijä karanteenin täytäntöönpanon onnistumisen kannalta. Tartuntatautiepidemioiden tehokkaaseen hallintaan tarvitaan strategioita, joilla edistetään tuottavaa eri virastojen välistä yhteistyötä ja edistetään osallistavaa päätöksentekoa, johon terveydenhuollon työntekijät osallistuvat kaikilla tasoilla. (Am J Infect Control 2006;34:176-81.)

**Tulos**

Luottamus SARS-epidemian hallintaan: Kansanterveyshoitajien kokemukset kotikaranteenitoimenpiteiden hallinnoinnista Taiwanissa.

**Esimerkki 1.2502**

Taustaa. SFTS-oireyhtymän (SFTS) aiheuttaa SFTS-virus (SFTSV), joka on uusi bunyavirus, jonka on raportoitu olevan endeeminen Keski- ja Koillis-Kiinassa. Tässä artikkelissa kuvataan ensimmäinen tunnistettu SFTS-potilas ja SFTS:ää koskeva takautuva tutkimus Japanissa. Menetelmät. Potilaan näytteistä tehtiin virologiset ja patologiset tutkimukset. SFTS:n laboratoriodiagnoosi tehtiin eristämällä/genomin monistamalla ja/tai osoittamalla seerumissa SFTSV:n vasta-aineita immunoglobuliini G:tä vastaan. Lääkäreitä varoitettiin alkuperäisestä diagnoosista ja heiltä kysyttiin, olivatko he aiemmin hoitaneet potilaita, joilla oli ollut SFTS:n kaltaisia oireita. Tulokset. Vuonna 2012 kuollut naispotilas sai SFTS-diagnoosin. Tämän jälkeen tunnistettiin takautuvasti kymmenen muuta SFTS-potilasta. Kaikki potilaat olivat ≥50-vuotiaita ja asuivat Länsi-Japanissa. Kuusi tapausta johti kuolemaan. Miesten ja naisten suhde oli 8:3. SFTSV eristettiin 8 potilaasta. Fylogeneettiset analyysit osoittivat, että kaikki japanilaiset SFTSV-isolaatit muodostivat genotyypin, joka oli riippumaton Kiinasta peräisin olevista. Useimmilla potilailla oireet johtuivat verenvuodosta, mahdollisesti disseminoituneesta intravaskulaarisesta koagulaatiosta ja/tai hemofagosytoosista. Päätelmät. SFTS on ollut endeeminen Japanissa, ja SFTSV on kiertänyt luonnollisesti maassa.

**Tulos**

Vakavan kuumeen ja trombosytopenian oireyhtymän ensimmäinen tunnistaminen ja retrospektiivinen tutkimus Japanissa.

**Esimerkki 1.2503**

Zikavirusinfektio (ZIKV) voi aiheuttaa vakavia synnynnäisiä sairauksia, kuten mikrokefaliaa, silmävikoja ja nivelrikkoa sikiöillä sekä Guillain-Barrén oireyhtymää aikuisilla. ZIKV-infektion torjumiseksi tarvitaan tehokkaita terapeuttisia hoitoja tartunnan saaneille potilaille sekä ennaltaehkäiseviä hoitoja uusien tartuntojen ehkäisemiseksi. Tässä raportoimme, että transkromosomaalisessa naudassa (TcB) aikaansaadut ZIKV-spesifiset ihmisen polyklonaaliset vasta-aineet (SAB-155) antavat merkittävän suojan ZIKV-infektiolta STAT2-kadonnantorjunnan (KO) omaavissa kultaisissa syyriankamstereissa sekä ennaltaehkäisevästi että terapeuttisesti. Nämä vasta-aineet estävät myös kivesten vaurioita tässä hamsterimallissa. Tietomme osoittavat, että vasta-ainevälitteinen immunoterapia on tehokasta ZIKV-infektion hoidossa. Koska TcB-järjestelmästä voidaan tuottaa nopeasti sopivia määriä erittäin voimakkaita ihmisen polyklonaalisia vasta-aineita ZIKV:tä vastaan, ja koska niillä on osoitettu terapeuttinen teho pieneläinmallissa, niillä on potentiaalia tehokkaana vastatoimenpiteenä ZIKV-infektiota vastaan.

**Tulos**

Transkromosomaalisesta naudasta tuotetut ihmisen polyklonaaliset vasta-aineet tarjoavat profylaktisen ja terapeuttisen suojan Zika-virusinfektiota vastaan STAT2 KO -syyrialaisissa hamstereissa.

**Esimerkki 1.2504**

Kuvaamme ensimmäisen Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (MERS-CoV) genomin eristämisen Keniassa. Tämä kuolemaan johtava zoonoosin aiheuttaja kuvattiin ensimmäisen kerran Saudi-Arabian kuningaskunnassa vuonna 2012. Epidemiologiset ja molekyylinäytteet osoittivat zoonoosin siirtyvän kameleista ihmisiin ja ihmisten välillä. Tällä hetkellä WHO on luokitellut MERS-CoV:n erittäin pandemian mahdolliseksi, mikä edellyttää tehostettua seurantaa. Aiemmat tutkimukset MERS-CoV:stä Keniassa keskittyivät pääasiassa paikkakohtaisiin ja arkistoituihin kamelien ja ihmisten seeruminäytteisiin vasta-aineiden määrittämiseksi. Suoritimme Keniassa aktiivista valtakunnallista kameleiden ja ihmisten poikkileikkausvalvontaa, joka kohdistui sekä nenänäytteisiin että plasmanäytteisiin 1 163 kamelilta ja 486 ihmiseltä, jotka kerättiin tammikuusta 2016 kesäkuuhun 2018. Yhteensä 792 kamelin plasmanäytettä oli ELISA-testissä positiivisia. Seroprevalenssi kasvoi iän myötä, ja korkein esiintyvyys havaittiin aikuisilla kameleilla (82,37 %, 95 prosentin luottamusväli (CI) 79,50-84,91). Naaraspuolisista kameleista oli huomattavasti enemmän seropositiivisia (74,28 %, 95 prosentin CI 71,14-77,19) kuin urospuolisista kameleista (P \ 0,001) (53,74 %, 95 prosentin CI 48,48-58,90). Ainoastaan 11 kamelin nenänenäpyyhkäisynäytettä oli positiivisia MERS-CoV:n suhteen käänteisen transkriptio-kvantitatiivisen PCR:n avulla. Koko genomin sekvenssien fylogeneettinen analyysi osoitti, että Kenian MERS-CoV klusteroitui alaluokkaan C2, joka liittyy afrikkalaiseen kladiin, mutta ei sisältänyt afrikkalaisille viruksille tyypillisiä orf4b:n deletioita. Yhdessäkään tutkitussa ihmisplasmassa ei ollut neutraloivia vasta-aineita MERS-CoV:tä vastaan. Tämä tutkimus vahvistaa MERS-CoV:n maantieteellisesti laajalle levinneen esiintymisen Kenian kameleissa. Tarvitaan lisää yhden terveystarkastuksen lähestymistapoja kameleissa, luonnonvaraisissa eläimissä ja ihmispopulaatioissa.

**Tulos**

Geneettiset todisteet Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksesta (MERS-Cov) ja laajalle levinnyt seroprevalenssi kameleilla Keniassa.

**Esimerkki 1.2505**

Lähes 60 funktionaalista geeniä käsittävä sian interferoni (IFN)-kompleksi edustaa kotieläiminä pidettävien sorkkaeläinlajien IFN:n evolutiivisen kehityksen aallonharjalla. Verrattaessa ihmisiin ja hiiriin, kullakin näistä lajeista on noin 20 toiminnallista IFN-geeniä, jotka on paremmin luonnehdittu käyttämällä esimerkkeinä perinteisiä IFN-α/β-alatyyppejä. Sian IFN-kompleksi edustaa näin ollen optimaalista mallia IFN:n evoluution tutkimiseen, joka on seurausta lisääntyvästä viruspaineesta kotieläinjalostuksen ja teollistumisen aikana. Oletamme ja perustelemme, että sikojen IFN-kompleksi voi laajentaa toimintakykyään viruslääkkeiden ja immunomodulatorisen aktiivisuuden osalta sen paremman molekyylisen monimuotoisuuden ansiosta. Lisäksi nämä epätavanomaiset IFN:t voisivat jopa antaa jonkin verran toiminnallista ja signalointia koskevaa uutuutta, joka ylittää hyvin tutkittujen IFN-α/β-alatyyppien uutuuden. Sian IFN-kompleksin tutkiminen lisää ymmärrystä IFN:n biologiasta ja edistää IFN-pohjaisia terapeuttisia suunnitelmia sikojen virussairauksien torjumiseksi.

**Tulos**

virukset Sian interferonikompleksi ja yhteiskehitys lisääntyvän viruspaineen kanssa kotieläinjalostamisen jälkeen

**Esimerkki 1.2506**

Kehitettiin ja optimoitiin käänteisen transkription silmukkavälitteinen isoterminen monistusmääritys (RT-LAMP) naudan virusripuliviruksen (BVDV) RNA:n havaitsemiseksi. RT-LAMP-määritys on erittäin herkkä, ja sillä voidaan havaita 4,67 × 10 0 BVDV-RNA-kopiota. Lisäksi RT-LAMP-menetelmällä voidaan havaita BVDV:n molemmat genotyypit. Ristireaktioita muiden nautavirusten kanssa ei havaittu. RT-LAMP-menetelmän kykyä havaita BVDV:n RNA:ta naudan ulosteperäisistä pyyhkäisynäytteistä arvioitiin myös. Ulosteen 88:sta pyyhkäisynäytteestä 38:n todettiin olevan positiivisia RT-LAMP-määrityksellä, kun taas 39:n todettiin olevan positiivisia reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Kaiken kaikkiaan BVDV-spesifinen RT-LAMP-menetelmä on erittäin spesifinen ja herkkä, ja sitä voidaan käyttää nopeana ja suorana diagnostisena määrityksenä kliinisten näytteiden testauksessa.

**Tulos**

Käänteisen transkriptiosilmukan välityksellä tapahtuva isoterminen monistusmenetelmä naudan virusripuliviruksen nopeaa osoittamista varten.

**Esimerkki 1.2507**

Taustaa - Hengitystievirusten siirtyminen terveydenhuoltoon on potilasturvallisuuteen liittyvä ongelma. Suunnittelu - Terveydenhuollon työntekijöiden kohortin influenssaviruksen seurantaa toteutettiin tertiäärisessä lastensairaalassa marraskuusta 2009 huhtikuuhun 2010 kahden viikon välein tapahtuvalla nenänäytteenotolla. Jos tutkittava ilmoitti hengitystieoireista, häneltä otettiin lisänäyte. Sairastuneilta terveydenhuollon työntekijöiltä otetut näytteet ja satunnaisesti valittu näyte oireettomilta tutkittavilta testattiin muiden hengitystievirusten varalta multiplex-PCR:llä. Tulokset: 170:ltä ilmoittautuneelta henkilöltä kerättiin 1404 nenänäytettä. Influenssaa esiintyi hyvin vähän seurantajakson aikana, ja 74,2 prosenttia tutkittavista oli saanut influenssarokotuksen. Influenssaa ei havaittu yhdessäkään näytteessä. Kaikista 119:stä oireilevista henkilöistä otetusta näytteestä ja 200:sta oireettomista henkilöistä otetusta näytteestä tehdyssä multiplex-hengitystieviruksen PCR-analyysissä saatiin yhteensä 42 positiivista näytettä, joista 7 (16,7 %) oli oireettomilta henkilöiltä. Viruksen irtoaminen oli yhteydessä minkä tahansa oireen ilmoittamiseen (OR 13,06, p<0,0001,) ja nuorempaan ikään (OR 0,96, p=0,023, 95 % CI 0,92-0,99), kun sukupuolen ja lääkärin tai sairaanhoitajan ammatin suhteen tehtiin kontrolli. Seurantajakson jälkeen 46 prosenttia tutkittavista ilmoitti työskentelevänsä influenssan kaltaiseen sairauteen sairastuneena edellisen influenssakauden aikana.

**Tulos**

Hengitystievirusten irtoaminen työssä olevien terveydenhuollon työntekijöiden kohortissa, joka on prospektiivisessa seurannassa.

**Esimerkki 1.2508**

Viime vuosikymmenen aikana on käynyt selväksi, että angiotensiini II:n merkitys ulottuu paljon pidemmälle kuin tunnustetut munuais- ja sydän- ja verisuonivaikutukset. Autologisen reniini-angiotensiinijärjestelmän olemassaolo on osoitettu lähes kaikissa elimistön kudoksissa. Nyt tiedetään, että angiotensiini II vaikuttaa sekä itsenäisesti että synergiassa TGF-beetan kanssa aiheuttaen fibroosia angiotensiinin tyypin 1 reseptorin (AT 1 ) välityksellä monissa kudoksissa sydän- ja verisuonijärjestelmän ja munuaisjärjestelmän ulkopuolella, kuten keuhkofibroosissa, vatsan sisäisessä fibroosissa ja systeemisessä skleroosissa. Mielenkiintoista on, että viimeaikaisissa tutkimuksissa on kuvattu angiotensiinijärjestelmän paradoksaalista uudistavaa vaikutusta angiotensiinin tyypin 2 reseptorin (AT 2 ) stimulaation kautta. AT 2:n aktivaation on osoitettu parantavan fibroosia luustolihas-, ruoansulatuskanavan ja neurologisten sairauksien eläinmalleissa. Kliiniset raportit viittaavat siihen, että angiotensiini II -signaalin moduloinnilla on hyödyllinen rooli ihon arpeutumisessa. Tässä artikkelissa tarkastellaan nykytietämystä angiotensiini II:n roolista kudosfibroosissa sekä nykyisiä ja mahdollisia hoitoja, jotka kohdistuvat tähän järjestelmään.

**Tulos**

Angiotensiini II -signaalin modulointi fibroosin ehkäisyssä

**Esimerkki 1.2509**

Miinus yksi ribosomaalinen kehystensiirto on translatorinen uudelleenkoodausmekanismi, jota monet RNA-virukset käyttävät laajalti tuottamaan tarkat suhteet rakenteellisia ja katalyyttisiä proteiineja. Simian Retrovirus tyyppi 1:n (SRV-1) gag- ja pro-geenien päällekkäisellä alueella sijaitseva RNA:n pseudoknot-rakenne stimuloi frameshiftingiä. SRV-1:n pseudoknotin (epä)taittumisdynamiikan ja emäskolmion muodostumisen vaikutuksen kokeellinen karakterisointi puuttuu kuitenkin. Tässä raportoimme tulokset, jotka saimme yksittäisten molekyylien nanomanipulaatiosta optisilla pinseteillä ja teoreettisesta simuloinnista ohjatun molekyylidynamiikan avulla. Tuloksemme paljastavat suoraan, että silmukan 2 ja varren 1 välinen energeettinen kytkentä minorgrooven emäskolmion muodostumisen kautta lisää mekaanista vakautta. Varren 1 terminaalinen emäspari (joka on suoraan kosketuksissa kääntyvän ribosomin kanssa liukukohdassa) vaikuttaa myös pseudoknotin mekaaniseen vakauteen. Kehysten -1 siirtymisen tehokkuus korreloi positiivisesti yhteistoiminnallisen yhden askeleen avautumisvoiman kanssa ja käänteisesti yhden askeleen mekaanisen avautumisnopeuden kanssa nollavoimalla. Merkittävästi parempi korrelaatio havaittiin -1 frameshifting-tehokkuuden ja taittumisnopeuden välillä 15-35 pN:n voimilla, mikä on johdonmukaista sen kanssa, että ribosomi on voimaa tuottava molekyylimoottori, jolla on helikaasiaktiivisuus. Lämpöstabiilisuuden ja -1 frameshifting-tehokkuuden välillä ei havaittu korrelaatiota. Viimeaikaiset edistysaskeleet monimutkaisten RNA:n rakenteiden, dynamiikan ja toimintojen löytämisessä ja ymmärtämisessä ovat muuttaneet dramaattisesti käsitystämme RNA:n roolista biologiassa. RNA:lla on havaittu olevan yhä tärkeämpiä ja monipuolisempia säätely- ja katalyyttisiä tehtäviä monissa biologisissa prosesseissa replikaatiosta, transkriptiosta, splikoinnista ja translaatiosta 1 . Tässä tutkimuksessa keskitymme ymmärtämään, miten käännöslukukehystä voidaan säädellä cis-toimivilla mRNA-rakenteilla. Translaatioprosessi on erittäin säännelty ja huomattavan tarkka. Normaalisti lukukehys on pidettävä vakiona (0-kehys), koska lukukehyksen siirtyminen johtaa täysin erilaisten proteiinituotteiden syntymiseen. Miinus yhden ribosomaalisen lukukehyksen siirtyminen on cis-toimivien mRNA-rakenteiden ohjelmoima translaation säätelymekanismi, jota virukset ja solut hyödyntävät laajalti 2-13 . - 1 -ribosomaalisen kehystensiirron aikana ribosomi asettuu tiettyyn mRNA:n sekvenssiin, jota kutsutaan liukusekvenssiksi, ja sillä on tietty todennäköisyys siirtyä yhden nukleotidin taaksepäin, ennen kuin se jatkaa translaatiota uudessa lukukehyksessä (- 1 -kehys) 11, 14, 15 . Miinus yhden lukukehyksen siirtyminen on tärkeää i) tiettyjen geenituotteiden kiinteän suhdeluvun ylläpitämiseksi fuusioproteiinin kääntämisen avulla ohittamalla alkuperäinen 0-kehyksen stop-kodoni ja ii) mRNA:n puoliintumisaikojen säätelemiseksi käyttämällä mRNA:n hajoamisreittejä ennenaikaisen translaation lopettamisen avulla - 1-kehyksen stop-kodonissa 11, 13 .

**Tulos**

SRV-1 gag-pro mRNA:n pseudoknootin mekaaninen taittumiskinetiikka: mahdolliset vaikutukset -1 ribosomaalisen kehyksensiirron stimulointiin OPEN

**Esimerkki 1.2510**

Newcastlen tautia pidetään siipikarjatuotantoa rajoittavana tautina numero yksi matalan ja keskitulotason maissa, mutta resurssiköyhillä alueilla kasvatettu siipikarja kohtaa usein useita ympäristöhaasteita. Lämpöstressi vaikuttaa kielteisesti tuotantoon, ja lämpöstressi voi vaikuttaa kielteisesti patogeeneihin kohdistuvaan immuunivasteeseen. Tähän tutkimukseen valitut kandidaattigeenit ja -alueet perustuivat aiemmin raportoituihin assosiaatioihin, jotka liittyvät vasteeseen immuunivastetta stimuloiville aineille, patogeeneille tai kuumuudelle, mukaan lukien: TLR3, TLR7, MX, MHC-B (päähistokompatibiliteettikompleksi, geenikompleksi), IFI27L2, SLC5A1, HSPB1, HSPA2, HSPA8, IFRD1, IL18R1, IL1R1, AP2A2 ja TOLLIP. Kaupalliseen munivaan linjaan kuuluvat kanat tartutettiin NDV:n (Newcastlen tautivirus) lentogeenisellä kannalla; puolet linnuista pidettiin lämpöneutraalissa lämpötilassa ja toinen puoli altistettiin korkealle ympäristön lämpötilalle ennen NDV-haastetta ja koko tutkimuksen loppuajan. Fenotyyppiset vasteet lämpöön, NDV:hen tai lämpöön + NDV:hen mitattiin. Valitut SNP:t (yhden nukleotidin polymorfismit) 14 kohdegeenissä tai -alueella genotyypiteltiin, ja genotyypin vaikutukset fenotyyppisiin vasteisiin NDV:lle tai kuumuudelle + NDV:lle testattiin kussakin yksittäisessä käsittelyryhmässä ja yhdistetyissä ryhmissä. Seitsemäntoista merkittävää haplotyyppivaikutusta havaittiin seitsemässä geenissä ja seitsemässä fenotyypissä NDV:n tai kuumuuden tai NDV:n + kuumuuden vasteen osalta. Näillä tuloksilla tunnistetaan erityisiä geneettisiä variantteja, jotka liittyvät vasteeseen kuumuudelle ja/tai NDV:lle, mikä voi olla hyödyllistä kanojen geneettisessä parantamisessa, jotta ne suoriutuisivat suotuisasti taudinaiheuttajien ja lämpöstressin kohtaamisesta.

**Tulos**

Kandidaattigeenien assosiaatio lämpö- ja Newcastlen tautiviruksen vasteeseen

**Esimerkki 1.2511**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia jälkeläisten pitkän aikavälin tuloksia lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttamassa äidin immuunijärjestelmän aktivoitumisen (MIA) mallissa ja äidin molekyylivetyn (H 2 ) antamisen vaikutusta. Olemme aiemmin osoittaneet MIA-hiirimallissa, että äidin antama H 2 -annos heikentää oksidatiivisia vaurioita ja neuroinflammaatiota, mukaan lukien indusoituneet pro-inflammatoriset sytokiinit ja mikroglia-aktivaatio, sikiön aivoissa. Lyhytaikaismuistia, sosiaalisuutta ja sosiaalista uutuutta sekä sensomotorista ohjautumista arvioitiin Y-sulku-, kolmikammio- ja prepulssi-inhibitiotesteillä (PPI) vastaavasti syntymän jälkeisillä 3- tai 4-viikoilla. Neuronien ja oligodendrosyyttien määrä analysoitiin myös syntymän jälkeisellä 5 viikon iällä immunohistokemiallisella analyysillä. LPS:lle altistuneiden emojen jälkeläisillä oli puutteita lyhytkestoisessa muistissa ja sosiaalisessa vuorovaikutuksessa, kun neuronit ja oligodendrosyytit olivat hävinneet amygdalassa ja aivokuoressa. Äidin H 2 -hoito lievitti huomattavasti näitä LPS:n aiheuttamia poikkeavuuksia. Lisäksi arvioimme H 2:n vaikutusta LPS:n aiheuttamaan astrosyyttien aktivoitumiseen sekä in vivo että in vitro. Hypertrofisen morfologian omaavien aktivoituneiden astrosyyttien määrä lisääntyi LPS:lle altistuneissa jälkeläisissä, mutta väheni H 2 -hoitoa saaneiden emojen jälkeläisissä. Primaariviljellyissä astrosyyteissä LPS:n aiheuttamat pro-inflammatoriset sytokiinit vähenivät H 2 -annostelun vaikutuksesta. Kaiken kaikkiaan nämä havainnot osoittavat, että äidin H 2 -annoksella on neuroprotektiivisia vaikutuksia ja että se lievittää MIA:n aiheuttamia jälkeläisten neurologisia kehityshäiriöitä myöhemmin elämässä. Julkaistu: xx xx xxxx OPEN www.nature.com/scientificreports/ 2 ScIENtIfIfIc REPORTS | (2018) 8:9221 | johtavat suoraan ja epäsuoraan kuolemaan tai toimintahäiriöön hermosolu- ja oligodendrosyyttisoluissa 10 , joita pidetään sikiön aivovaurion tärkeimpinä kohteina 11 . Olemme aiemmin ehdottaneet, että äidin antamalla molekyylivetymolekyylillä (H 2 ) on sikiön aivoissa neuroprotektiivinen rooli oksidatiivisen stressin ja tulehduksen aiheuttamia vaurioita vastaan 12-14 . Ohsawa et al. havaitsivat, että H 2 toimii antioksidanttina, joka neutraloi selektiivisesti hydroksyyliradikaaleja (-OH) ja suojaa aivoja vaurioilta 15 . H 2 reagoi voimakkaiden hapettimien, kuten -OH:n, kanssa, mutta se pysyy riittävän maltillisena, jotta se ei häiritse metabolisia redox-reaktioita eikä vaikuta ROS-signaalin välittämiseen. Useissa myöhemmissä tutkimuksissa on selvitetty H 2 :n terapeuttisia ja ennaltaehkäiseviä vaikutuksia, ja ne ovat osoittaneet, että H 2 :lla on myös muita ominaisuuksia, kuten anti-inflammatorisia ja anti-apoptoottisia vaikutuksia 16, 17 . H 2 :n turvallisuus ja jotkin lupaavat hyödyt on jo osoitettu paitsi eläinmalleissa myös potilailla, kuten Parkinsonin tautia 18, diabetes mellitusta 19 ja lievää kognitiivista heikentymistä 20 sairastavilla, vaikka tähän mennessä ei ole tehty laajoja satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Osoitimme äskettäin, että H 2 -annos tiineille hiiren emoille lisäsi merkittävästi H 2 -pitoisuutta sikiön aivoissa äidin ja sikiön rajapinnan kautta hiiren lipopolysakkaridi (LPS) -indusoiman MIA:n hiirimallissa 12 . Sikiövauriot tässä MIA-mallissa ja äidin antaman H 2 :n vaikutus näihin vaurioihin voidaan tiivistää seuraavasti 12 : (1) MIA-sikiöiden korkea kuolleisuus, (2) aivovaurio, johon liittyy kohonneita pro-inflammatoristen sytokiinien pitoisuuksia, poikkeavaa mikroglia-aktivaatiota ja oksidatiivisia vaurioita MIA-sikiön aivoissa, ja (3) näiden haitallisten seurausten lieventäminen äidin antamalla H 2 :lla. Näin ollen on osoitettu äidin H 2 -annostelun suojaava vaikutus MIA:n jälkeläisten lyhyen aikavälin tuloksiin. Eloonjääneiden jälkeläisten pitkän aikavälin tuloksia ei kuitenkaan ole vielä tutkittu. Siksi tässä tutkimuksessa tutkittiin MIA-hiirimallin pitkän aikavälin neurologisia tuloksia ja H 2 -annostelun tehokkuutta raskaana oleville emoille sekä histologisten että käyttäytymistutkimusten avulla. Astrosyytit, jotka ovat CNS:n runsain solupopulaatio, ovat avainasemassa aivojen normaalissa kehityksessä 21, 22 . Kun astrosyytit kuitenkin altistuvat MIA-malleissa äidistä peräisin oleville sytokiineille, ne erittävät erilaisia sytokiineja, jotka johtavat neurokehityksen häiriöihin 23 . Lisäksi astrosyyttien aktivoitumisen tiedetään olevan tekijä aivovaurion pitkittymisessä, ja se vaikuttaa osaltaan sellaisten gliaalisten arpien muodostumiseen, jotka rajoittavat hermosolujen plastisuutta 24 . Niinpä tässä tutkimuksessa tutkittiin myös MIA:han liittyvää astrosyyttien aktivaatiota ja sen muuttamista H 2 -annostelulla sekä in vivo että in vitro. Äidin H 2 -hoito palautti jälkeläisten kasvun. Tutkimme postnataalista kasvua, joka voi olla yhteydessä neurologiseen lopputulokseen. Postnataalipäivästä (P) 6 P10 jälkeläisten kasvu hidastui merkittävästi LPS-ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään (p < 0,05). Vaikka merkittäviä eroja ei havaittu LPS- ja LPS + HW-ryhmän välillä, äidin antama vesivety (HW) palautti jälkeläisten kasvun kontrollitasolle (kuva 1) .

**Tulos**

Molekyylivedyn antaminen raskauden aikana parantaa jälkeläisten käyttäytymispoikkeavuuksia äidin immuunivasteen aktivointimallissa OPEN

**Esimerkki 1.2512**

Kaupungistuminen kiihtyy maailmanlaajuisesti, ja kahden kolmasosan väestöstä odotetaan asuvan kaupungeissa 30 vuoden kuluessa. Kaupunkien rooli ihmisten tartuntataudeissa on hyvin tunnettu, mutta vähemmän tiedetään siitä, miten kaupunkimaisemat vaikuttavat luonnonvaraisten eläinten ja taudinaiheuttajien vuorovaikutukseen. Tässä tutkimuksessa hyödynnetään luonnonvaraisten eläinten epidemiologian viimeaikaisia saavutuksia ja pohditaan, miten kaupungistumiseen liittyvät ympäristömuutokset voivat muuttaa isäntien, taudinaiheuttajien ja vektoreiden biologiaa. Vaikka kaupungistuminen vähentää monien villieläinten loisten runsautta, tarttuvuus voi joissakin tapauksissa lisääntyä kaupunkiin sopeutuneiden isäntien keskuudessa, millä on vaikutuksia harvinaisempiin villieläimiin tai kaupungin rajojen ulkopuolella eläviin eläimiin. Jatkuva nopea kaupungistuminen ja moni-isäntäisten patogeenien ihmisille ja haavoittuville villieläinpopulaatioille aiheuttamat riskit korostavat tarvetta tutkia tulevaisuudessa villieläinten tauteja kaupunkimaisemissa.

**Tulos**

Kaupungistuminen ja luonnonvaraisten eläinten tautien ekologia

**Esimerkki 1.2513**

DNA-aptameereilla, jotka tunnistavat erityisesti mikrobisoluja ja viruksia, on monia analyyttisiä ja terapeuttisia sovelluksia. Tässä artikkelissa kuvataan viimeaikaisia edistysaskeleita, joita on saavutettu sellaisten aptameerien kehittämisessä, jotka kohdistuvat tiettyihin patogeeneihin (esim. eläviin bakteereihin, kokonaisiin virushiukkasiin ja virustartunnan saaneisiin nisäkässoluihin). Spesifisiä patogeeneihin kohdistuvia aptameereja on käytetty affiniteettireagensseina sandwich-määritysten kehittämisessä, solujen merkitsemisessä ja kuvantamisessa, solujen sitomisessa virtaussytometria-analyysejä varten ja koettimina kokosolu-biosensoreiden kehittämisessä. Aptameerien tulevat sovellukset patogeeneihin hyötyvät viimeaikaisista edistysaskelista paremmassa valinnassa ja uusista aptameereista, jotka sisältävät muunnettuja nukleotideja, erityisesti hitaasti pois päältä kulkevia muunnettuja aptameereja (SOMAmeerit).

**Tulos**

Mikrobipatogeeneja sitovien aptameerien valinta ja analyyttiset sovellukset

**Esimerkki 1.2514**

sanamäärä: 91 Käsikirjoituksen sanamäärä: Tiivistelmä Terveydenhuoltohenkilöstön hyvinvointi on jokaisen hyvin toimivan terveydenhuoltojärjestelmän kulmakivi. Pandemian seurauksena terveydenhuollon ammattihenkilöstöön kohdistuu valtavia työtaakkapaineita yhdessä lisääntyneiden terveydenhuollon kokonaismenojen kanssa. COVID-19-sairauksien aiheuttama ylivoimainen taakka voi johtaa hoitohenkilökunnan loppuunpalamiseen. Suoraan kuluttajille suunnattu etälääketiede voi antaa potilaille mahdollisuuden pitää yhteyttä terveydenhuollon tarjoajiinsa etäältä. Tätä virtuaalista alustaa voitaisiin käyttää älypuhelimilla tai webbikameralla varustetuilla tietokoneilla, ja sen avulla lääkärit voivat tehokkaasti seuloa potilaita, joilla on COVID-19:n varhaisia merkkejä, ennen kuin he joutuvat sairaalaan.

**Tulos**

Lehti Pre-proof COVID-19 ja telelääketiede: COVID-19 ja telelääketiede: Välittömät toimet terveydenhuollon tarjoajien hyvinvoinnin ylläpitämiseksi: Välittömät toimet terveydenhuollon tarjoajien hyvinvoinnin ylläpitämiseksi

**Esimerkki 1.2515**

Herpesvirukset muodostavat suuren DNA-virusperheen, joka on laajalti levinnyt selkärankaisissa ja aiheuttaa erilaisia sairauksia. Niiden dsDNA-genomit ovat 120-240 kbp:n kokoisia ja koodaavat 70-170 avointa lukukehystä. Olemme aiemmin raportoineet kahden herpesviruksen, varicella-zoster-viruksen (VZV) ja Kaposin sarkoomaan liittyvän herpesviruksen (KSHV), proteiinien vuorovaikutusverkostot. Tässä tutkimuksessa testasimme systemaattisesti kolmen muun herpesviruslajin, herpes simplex -virus 1:n (HSV-1), hiiren sytomegaloviruksen ja Epstein-Barr-viruksen, proteiinien välisiä vuorovaikutussuhteita voidaksemme tehdä vertailevan analyysin kaikista kolmesta herpesvirusten alaperheestä. Tunnistimme 735 interaktiota genominlaajuisilla yeasttwo-hybridiseuloilla (Y2H), ja yhdessä VZV:n ja KSHV:n interaktomien kanssa analyysiin sisällytettiin yhteensä 1 007 viruksen sisäistä proteiinien interaktiota. Vaikka suurta osaa vuorovaikutuksista ei ole aiemmin raportoitu, pystyimme tunnistamaan keskeisen joukon erittäin konservoituneita proteiinien vuorovaikutuksia, kuten HSV-1:n UL33:n ja ydinvälitteisten UL31/UL34-proteiinien välisen vuorovaikutuksen. Vuorovaikutukset säilyivät ortologisten proteiinien välillä, vaikka sekvenssien samankaltaisuus oli yleensä vähäinen, mikä viittaa siihen, että toiminta voi olla sekvenssiä enemmän säilynyt. Yhdistämällä eri lajien interaktomeja pystyimme systemaattisesti puuttumaan Y2H-järjestelmän heikkoon kattavuuteen ja poimimaan biologisesti merkityksellisiä vuorovaikutuksia, jotka eivät näkyneet yksittäisistä lajeista.

**Tulos**

Evolutiivisesti säilyvät herpesvirusproteiinien vuorovaikutusverkostot

**Esimerkki 1.2516**

Taustaa: Yksi kansanterveysviranomaisten käytettävissä oleva strategia pandemian aikana on lääkärien suositukset tartunnan saaneiden henkilöiden eristämisestä. Tässä tutkimuksessa mitattiin Australian vuoden 2009 pandemian (H1N1) puhkeamisen huippuvaiheessa itse ilmoitettua halukkuutta noudattaa lääkärin suosituksia pysyä kotona seitsemän päivän ajan ja verrattiin vastauksia nykyiseen pandemiakantaan, lintuinfluenssaan, kausi-influenssaan ja tavalliseen flunssaan. Menetelmät: Tiedot kerättiin osana Queenslandin sosiaalitutkimusta (Queensland Social Survey, QSS) 2009, joka koostui standardoidusta johdantokappaleesta, 37 demografisesta kysymyksestä ja tutkimuskysymyksistä, jotka sisällytettiin kustannusten jakamista koskevaan järjestelyyn. QSS 2009:ään sisällytettiin neljä kysymystä, jotka liittyivät siihen, miten vastaajat ennakoivat noudattavansa lääkärin neuvoa jäädä kotiin, jos heillä on tavallinen flunssa, kausi-influenssa, vuoden 2009 influenssapandemia (H1N1) tai lintuinfluenssa, ja vastaukset kirjattiin tasapainoisella Likert-asteikolla, joka vaihteli "erittäin epätodennäköisestä" "erittäin todennäköiseen". Eri tauteja koskevien vastausten väliset erot analysoitiin McNemarin testillä. Demografisten muuttujien ja ennakoidun noudattamisen väliset yhteydet analysoitiin Pearsonin khiin neliön tai lineaarisesti lineaarisen yhteyden osalta chisquare-menetelmällä, ja ne vahvistettiin käyttämällä monimuuttujaista logistista regressiota; tilastollisen merkitsevyyden määrittämiseksi käytettiin p < 0,05. Tulokset: Itseraportoitu odotettu vaatimustenmukaisuus lisääntyi 59,9 prosentista flunssan osalta 71,3 prosenttiin kausi-influenssan osalta (p < 0,001) ja 95,0 prosenttiin vuoden 2009 pandemian (H1N1) influenssan osalta ja 94,7 prosenttiin lintuinfluenssan osalta (p < 0,001 molempien osalta verrattuna kausi-influenssaan). Ennakoitu vaatimustenmukaisuus ei eronnut toisistaan vuoden 2009 pandemian (H1N1) ja lintuinfluenssan osalta (p = 0,815). Ikä ja sukupuoli olivat molemmat yhteydessä odotettuun noudattamiseen kausi-influenssan ja flunssan yhteydessä. Huomattavaa on, että 27,1 prosenttia terveydenhuollon ja yhdyskuntapalvelujen työntekijöistä ei noudattaisi lääkärin neuvoa jäädä kotiin kausi-influenssan vuoksi. Päätelmät: Yhdeksänkymmentäviisi prosenttia ihmisistä ilmoittaa noudattavansa lääkärin neuvoa pysyä kotona seitsemän päivää, jos heillä todetaan vuoden 2009 pandemia (H1N1) tai lintuinfluenssa, mutta vain 71 prosentin voidaan odottaa noudattavansa neuvoa kausi-influenssan yhteydessä, ja vielä harvemman voidaan odottaa noudattavansa neuvoa, jos heillä todetaan tavallinen flunssa. Kausi-influenssan vuoksi itse määrättyyn eristykseen osallistumisen lisäämiseen tähtäävien kansanterveysviestien kohderyhmät voivat olla miehiä, nuorempia ihmisiä ja terveydenhuollon työntekijöitä.

**Tulos**

Itsearvioitu ennakoitu noudattaminen lääkärin kehotuksen jäädä kotiin vuoden 2009 pandemian (H1N1) aikana: Queenslandin vuoden 2009 sosiaalitutkimuksen tulokset

**Esimerkki 1.2517**

Vaikka patogeenien vaikutuksesta nisäkkäiden immuunijärjestelmän evoluutioon keskustellaan edelleen, proteiinien, jotka sekä säätelevät immuunivastetta että toimivat patogeenien solureseptoreina, pitäisi olla patogeenien aiheuttaman isännän evoluution eturintamassa. CEA-geeniperhe (carcinoembryonic antigen) koodaa tällaisia proteiineja, ja siinä onkin valtavaa lajikohtaista vaihtelua ihmisen ja jyrsijöiden välillä. Koska CEA-geeniperheestä muissa istukkanisäkkäiden sukulinjoissa tiedetään vain vähän, odotimme saavamme uutta tietoa nopeasti eroavan CEA-geeniperheen evoluutiosta analysoimalla koiran CEA-geeniperhettä. Tässä kuvaamme koiran koko CEA-geeniperheen. Havaitsimme, että ITIM:ää kantavaa immunoregulatorista molekyyliä CEACAM1 koodaava geeni synnytti koiran CEA-geeniperheen hiljattaisen laajentumisen geeniduplikaation kautta, joka on samanlainen kuin aiemmin ihmisillä ja hiirillä havaittu. Kuitenkin, kun hiiren ja ihmisen CEACAMit (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules) ovat pääasiassa erittyviä ja GPI-ankkuroituneita, koiralla useimmat CEACAMit edustavat ITAM-kantaisia transmembraaniproteiineja. Yhdellä näistä proteiineista, CEACAM28:lla, on lähes täydellinen sekvenssiidentiteetti CEACAM1:n ligandia sitovan N-domeenin kanssa, mutta sytoplasman hännässä on antagonisoivia signalointimotiiveja. Nonsynonyymisten ja synonyymisten substituutioiden vertailu osoittaa, että CEACAM28:n N-domeeni on kaikkien koiran CEACAM1:een liittyvien CEACAMien voimakkaimman puhdistusvalinnan kohteena. Lisäksi CEACAM28:lla on samanlainen ilmentymismalli lepotilassa olevissa immuunisoluissa ja kudoksissa kuin CEACAM1:llä. Aktivoituessaan CEACAM28:n mRNA ja CEACAM1:n mRNA ovat kuitenkin eri tavoin säänneltyjä. Johtopäätökset: CEACAM1 ja CEACAM28 ovat siis ensimmäiset CEA-geeniperheestä tunnistetut parittaiset immuunireseptorit, jotka ilmentyvät T-soluissa ja osallistuvat todennäköisesti T-soluvasteiden hienosäätöön. Geenimuunnoksen suunta, johon liittyy puhdistava valinta ja ilmentyminen immuunisoluissa, viittaa siihen, että CEACAM28 on mahdollisesti kehittynyt vastauksena lajispesifisten patogeenien aiheuttamaan valikoivaan paineeseen.

**Tulos**

Lajikohtainen evoluutio immuunireseptorien tyrosiinipohjaisten aktivointimotiivia sisältävien CEACAM1-sukupuolisten immuunireseptoreiden kehittyminen koiralla.

**Esimerkki 1.2518**

Tässä artikkelissa esitellään systemaattinen kehys, joka sisältää 12 tieteeseen perustuvan politiikan keskeistä osaa tai peruselementtiä. Nämä 12 olennaista asiaa on ryhmitelty kolmeen luokkaan tai osa-alueeseen seuraavasti: 1) tiedon tuottaminen, johon kuuluvat uskottava suunnittelu, tarkat tiedot, vankka analyysi ja kattava synteesi; 2) tiedonvaihto, johon kuuluvat olennainen sisältö, asianmukainen käännös, oikea-aikainen levitys ja säädelty julkaiseminen; ja 3) tiedon omaksuminen, johon kuuluvat helposti saatavilla oleva tieto, luettava viesti, motivoitunut käyttäjä ja palkitseva tulos.

**Tulos**

Tieteeseen perustuvan politiikan kaksitoista perusperiaatetta - Centers for Disease Control and Prevention 7

**Esimerkki 1.2519**

Lehti Pre-proof 1 kuten hengityskoneet ovat rajallisesti saatavilla, olisi valmisteltava etukäteen, miten nämä rajalliset resurssit kohdennetaan. Lisätietoja COVID-19:stä on saatavilla [2], [3] ja [7] . Paras toimintatapa "käyrän tasoittamiseksi" on noudattaa WHO:n ohjeita. Paras tapa pitää sairaalat kapasiteetin alapuolella on sosiaalinen etäisyys: suurten kokoontumisten rajoittaminen tai peruuttaminen, matkustaminen vain tarvittaessa ja etäisyyden pitäminen muihin auttavat estämään leviämistä. Esitetty heuristiikka perustuu eksponentiaaliseen kasvuun kerätyistä tiedoista Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o f 4 WWK, MAM, WP, AW-D, PFZ, DS, TA, AHZ, MD, AND JM WHO:n tilanneraporttien perusteella päiviltä 31-57. Kuten [4] huomautetaan, ennustettavuutta voitaisiin parantaa abduktiiviseen päättelyyn perustuvilla pareittaisilla vertailuilla [5]. Abduktiota käytetään usein diagnostisissa asiantuntijajärjestelmissä. Tässä tutkimuksessa käytettiin abduktiivista päättelyä (tai päättelyä). Se on eräänlainen looginen päättely, joka lähtee liikkeelle joukosta havaintoja ja etsii sitten Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o f 1 000 000 COVID-19 CASES X Journal Pre-proof J o u r n a l P r e -p r o o o f

**Tulos**

Journal Pre-proof 1000 000 tapausta COVID-19:tä Kiinan ulkopuolella: Yksinkertaisen heuristiikan ennustama päivämäärä 1 000 000 COVID-19-tapausta Kiinan ulkopuolella: yksinkertaisen heuristiikan ennustama päivämäärä.

**Esimerkki 1.2520**

Helicobacter pylori 51 -kannan cag7-geenin 3 0 -alue (1152 bp), joka koodaa Cag7-proteiinin C-terminaalista 383 aminohapon (ct383 aa) aluetta, jonka tiedetään kattavan T4SS:n neulan alueen, ekspressoitiin elävässä Lactococcus lactis -kuljetusvälineessä, cag7-ct383-geeni monistettiin PCR:llä. DNA-sekvenssianalyysi osoitti, että H. pylori 51:n Cag7-ct383:n aminohapposekvenssi oli 98,4-prosenttisesti identtinen H. pylori 26695:n ja 97,4-prosenttisesti identtinen H. pylori J99:n kanssa. GST-Cag7-ct383-fuusioproteiinin lihaksensisäinen injektio rotalle pystyi nostamaan anti-Cag7-vasta-aineen, mikä osoittaa Cag7-ct383-proteiinin immunogeenisuutta. Kun cag7-ct383-geeni kloonattiin Escherichia coli-L. lactis -sukkulavektoriin (pMG36e) ja transformoitiin L. lactis -bakteeriin, transformantti pystyi tuottamaan Cag7-ct383-proteiinia, kuten Western blot -analyysi osoitti. Cag7-ct383-proteiinin taso L. lactis -muuntajassa saavutti maksimin varhaisessa stationaarivaiheessa ilman solunulkoista eritystä. L. lactis -muuntajan antaminen hiirille suun kautta tuotti anti-Cag7-vasta-aineita seerumissa viidellä hiirellä viidestä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että Cag7-ct383-proteiinia ilmentävää L. lactis -muuntajaa voidaan käyttää suun kautta annettavana rokotteena, jolla voidaan saada aikaan limakalvojen ja systeeminen immuniteetti H. pyloria vastaan.

**Tulos**

Helicobacter pylori Cag7-ct383 -proteiinia ilmentävän Lactococcus lactis -bakteerin oraalinen antaminen aiheuttaa systeemisen anti-Cag7-immuunivasteen hiirillä.

**Esimerkki 1.2521**

Käsienpesu on tärkein tapa ehkäistä tartuntatautien leviämistä. Oikealla käsienpesulla voidaan ehkäistä 50-70 prosenttia vesitartunnoista ja elintarvikevälitteisistä tartunnoista. Raportoimme Korean tasavallan yleistä käsienpesuasennetta ja -käytäntöä koskevan selvitystutkimuksen tulokset analysoimalla aikuisten ja oppilaiden (luokat 4-12) tottumuksia ja tietoisuutta vuosien 2006-2014 kansallisten käsienpesututkimusten ja havainnointitutkimusten perusteella. Tietoisuustutkimus toteutettiin puhelinhaastatteluilla, joihin osallistui aikuisia ja oppilaita 16 kunnassa ja maakunnassa, joiden otos oli kiintiöity alueen, sukupuolen ja iän mukaan. Havainnointitutkimus tehtiin metrossa, rautateillä ja muissa julkisissa käymälöissä seitsemässä kunnassa, jotka valittiin systemaattisella otannalla. Aikuiset pesivät kätensä saippualla/desinfiointiaineella keskimäärin 6,6 ja opiskelijat 5,2 kertaa päivässä vuonna 2014, mikä on enemmän ja vähemmän kuin vuonna 2006 (4,8) ja 2013 (6,8). Heidän keskimääräinen päivittäinen käsienpesutiheytensä vuonna 2014, 9,8 ja 8,3, oli korkeampi kuin vuonna 2006 (7,6), mutta alhaisempi kuin vuonna 2013 (10,3).Niiden osallistujien prosenttiosuus, jotka pesivät kätensä saippualla WC-käynnin jälkeen (29,5 %), on kasvanut vuodesta 2009, mutta on edelleen hitaampi kuin muissa maissa (42-49 %). Vedellä käsihuuhdetta käyttävien osuus oli 57,5 % vuonna 2014, 72,6 % vuonna 2013 ja 71,4 % vuonna 2011. Käsienpesu saippualla on tärkeä kansallinen kansanterveyskysymys, ja sitä edistävät kansalliset hankkeet olisi asetettava etusijalle. Tutkimustuki on tarpeen, jotta saadaan tieteellistä näyttöä saippualla käsien pesun tärkeydestä ja jotta voidaan kehittää ja panna täytäntöön näyttöön perustuvia toimintalinjoja.

**Tulos**

Open Access Käsienpesu saippualla ja kansalliset käsienpesuhankkeet Koreassa: painopisteenä kansallinen käsienpesututkimus, 2006-2014.

**Esimerkki 1.2522**

Kaikki koronavirukset (CoV:t), mukaan lukien vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaja, koodaavat nukleokapsidiproteiinia (N-proteiinia), jossa on kaksi toisistaan riippumatonta RNA:ta sitovaa domeenia, joiden rakenne tunnetaan, mutta joiden RNA:n sitoutumisominaisuudet ovat huonosti karakterisoituja. Näytämme tässä, että hiiren hepatiittiviruksen (MHV), SARS-CoV:n kanssa läheisimmin sukua olevan viruksen, N-proteiinin N-terminaalinen domeeni (NTD) käyttää aromaattisia aminohappo-nukleobaasipinointivuorovaikutuksia kolminkertaisen adenosiinimotiivin kanssa välittääkseen korkeaa affiniteettia sitouduakseen yksisäikeisiin RNA:hin, jotka sisältävät transkriptiota säätelevän sekvenssin (TRS) tai sen komplementin (cTRS). Stoikiometrinen NTD purkaa täysin TRS-cTRS-dupleksin, joka jäljittelee transkription väliaikaista välivaihetta viruksen subgenomisen RNA:n synteesissä. Mutaatio liuottimelle altistuvassa Y127:ssä, joka sijaitsee 1,75 Å:n rakenteen β-alustan pinnalla, sitoo TRS:ää paljon vähemmän tiukasti ja sen RNA:n purkuaktiivisuus on vakavasti rampautunut. Sitä vastoin C-terminaalinen domeeni (CTD) ei osoita RNA:n purkautumisaktiivisuutta. Y127A N -mutaatiota sisältävät virukset valikoituvat voimakkaasti, eikä Y127A N tue liitännäistoimintoa MHV:n replikaatiossa. Ehdotamme, että koronaviruksen N-proteiinin NTD:n kierteitä sulattavalla aktiivisuudella on kriittinen liitännäisrooli subgenomisessa RNA-synteesissä ja muissa RNA:n uudelleenmuokkausta vaativissa prosesseissa.

**Tulos**

Coronavirus N-proteiinin N-terminaalinen domeeni (NTD) sitoo erityisesti transkriptiota säätelevää sekvenssiä (TRS) ja sulattaa TRS-cTRS RNA-dupleksit.

**Esimerkki 1.2523**

Taustaa. Huolimatta hengitystieinfektioiden suuresta taakasta ja varhaisen ja tarkan diagnoosin tärkeydestä ei ole olemassa yksinkertaista diagnostista testiä, jolla voitaisiin sulkea pois virusinfektio hengitystieoireiden aiheuttajana. Menetelmät. Suoritimme RNA-sekvensointia ihmisen nenän epiteelisoluissa solunsisäisen virustunnistusreseptorin RIG-I:n stimuloinnin jälkeen. Seuraavaksi arvioimme, voisiko tunnistettujen isännän mRNA:iden ja proteiinien mittaaminen potilaan nenänielun pyyhkäisynäytteistä ennustaa hengitystieviruksen esiintymistä näytteessä. Tulokset. Ensimmäinen tutkimuksemme osoitti, että kolmen mRNA:n, CXCL10:n, IFIT2:n ja OASL:n, muodostama allekirjoitus ennusti hengitystieviruksen havaitsemista 97 prosentin tarkkuudella (95 prosentin luottamusväli [CI], 0,9-1,0) ja tunnisti viruksen havaitsemisen kanssa korreloivia proteiineja. Toisessa tutkimuksessa kohonneet CXCL11- tai CXCL10-proteiinipitoisuudet tunnistivat hengitystieviruksia sisältäviä näytteitä, mukaan lukien virukset, jotka eivät sisältyneet alkuperäiseen testipaneeliin. Käyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) kokonaisarvot olivat: CXCL11 AUC = 0,901 (95 % CI, 0,86-0,94); CXCL10 AUC = 0,85 (95 % CI, 0,80-0,91). Päätelmät. Nenänielun pyyhkäisynäytteistä havaittavat isännän antiviraaliset mRNA:t ja yksittäiset isännän proteiinit ennustavat tarkasti virusinfektion esiintymistä. Tämä lähestymistapa on lupaava nopeiden ja kustannustehokkaiden testien kehittämiseksi hengityselinsairauksista kärsivien potilaiden hoidon parantamiseksi.

**Tulos**

Nenänielun virusvaste tunnistaa potilaat, joilla on hengitystievirusinfektio.

**Esimerkki 1.2524**

Nitatsoksanidi on laajakirjoinen viruslääke, jota kehitetään parhaillaan kliinisesti influenssan ja muiden virusperäisten hengitystieinfektioiden hoitoon. Nitatsoksanidi vaikuttaa in vitro Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirusta (MERS-CoV) ja muita koronaviruksia vastaan estämällä viruksen N-proteiinin ilmentymistä. Nitatsoksanidi estää myös pro-inflammatoristen sytokiinien tuotantoa perifeerisen veren mononukleaarisoluissa ja hillitsee interleukiini 6:n tuotantoa hiirillä. Koska nitatsoksanidia on käytetty laajalti kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa, se on houkutteleva lääkeehdokas Lähi-idän hengitystieoireyhtymän hoitoon. Tulevaan tutkimukseen olisi sisällyttävä in vitro -mekanismitutkimuksia, MERS-CoV-infektion eläinmalleja, kliinisiä tutkimuksia, mukaan lukien annosmittauskokeet, ja yhdistelmähoidon arviointia muiden mahdollisten MERS-CoV-viruslääkkeiden kanssa.

**Tulos**

Nitatsoksanidi, uusi lääkeehdokas Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronaviruksen hoitoon.

**Esimerkki 1.2525**

Kissan kalikivirus (FCV) aiheuttaa usein kissojen hengitysteiden ja suun sairauksia, ja se on erittäin tarttuva virus. Laajamittainen rokottaminen ei estä FCV:n leviämistä. Lisäksi FCV:n RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin alhainen uskollisuus johtaa uusien varianttien syntyyn, joista joillakin on lisääntynyt virulenssi. Tällä hetkellä saatavilla on vain vähän tehokkaita FCV-lääkkeitä. Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että germakroni, yksi kurkuma-juuren haihtuvan öljyn pääaineista, pystyi tehokkaasti vähentämään FCV-kannan F9 kasvua in vitro. Yhdisteellä oli voimakas FCV:n vastainen vaikutus pääasiassa viruksen elinkaaren alkuvaiheessa. Antiviraalinen vaikutus riippui lääkeaineen pitoisuudesta. Lisäksi germakronikäsittelyllä oli merkittävä estovaikutus kahta muuta vertailukantaa, 2280:tä ja Bolinia, vastaan, ja se vähensi merkittävästi Kiinassa äskettäin eristettyjen kantojen WZ-1 ja HRB-SS lisääntymistä. Tämä on ensimmäinen raportti germakronin antiviraalisista vaikutuksista calicivirusta vastaan, ja tarvitaan laajoja in vivo -tutkimuksia, jotta tätä lääkettä voidaan arvioida FCV:n antiviraalisena terapeuttisena aineena.

**Tulos**

Germacronin in vitro antiviraalinen vaikutus kissan kalikivirukseen.

**Esimerkki 1.2526**

COVID 19:n maailmanlaajuiset vaikutukset tuntuvat edelleen, kun sairaalat kaikissa maissa vähentävät elektiivisiä ja ei-kiireellisiä tapauksia, jotta henkilöstöä ja resursseja voidaan käyttää muualla. Kiireelliset gynekologiset ja syöpätoimenpiteet jatkuvat, ja on ehdottoman tärkeää, että kaikki leikkaussalien henkilökunta on suojattu ja että SARS-CoV-2 -viruksen leviämisriskiä vähennetään, kun leikataan oireettomia, epäiltyjä tai vahvistettuja COVID 19 -potilaita. Erityisesti COVID 19 -viruksen tarttuminen gynekologisen laparoskooppisen leikkauksen aikana on huolestuttavaa, koska hiilidioksidivuodosta ja energialaitteiden käytöstä aiheutuvasta savunmuodostuksesta voi aiheutua SARS-CoV-2:n saastuttamia aerosoleja. Tämän asiakirjan tavoitteena on tarkastella kaikkea viimeisintä näyttöä, mukaan lukien kokemukset Kiinasta ja Italiasta, jotta voidaan ohjata tällaisten potilaiden turvallista hoitoa gynekologisissa toimenpiteissä.

**Tulos**

Covid 19 -pandemia ja gynekologinen laparoskooppinen kirurgia: tunnetut ja tuntemattomat asiat

**Esimerkki 1.2527**

Genominlaajuinen transkriptioprofilointi antaa kokonaisnäkemyksen solujen tilasta ja siitä, miten tämä tila muuttuu eri hoitojen (esim. lääkkeiden) tai olosuhteiden (esim. terveet ja sairaat) yhteydessä. Tässä esitellään ProTINA (Protein Target Inference by Network Analysis), verkostoperturbaatioanalyysimenetelmä, jolla voidaan päätellä yhdisteiden proteiinikohteita geenien transkriptioprofiileista. ProTINA käyttää solutyyppikohtaisen proteiini-geenin transkriptiosäätelyn dynaamista mallia päätelläkseen verkon häiriötekijöistä tasaisen tilan ja aikasarjan differentiaalisista geeniekspressioprofiileista. Ehdokasproteiinikohde pisteytetään geeniverkon säätelyhäiriön perusteella, mukaan lukien proteiinin transkriptionaalisen säätelyaktiivisuuden vahvistuminen ja heikkeneminen sen myöhemmän ketjun geeneissä lääkehoitojen vaikutuksesta. Kolmesta lääkehoitotutkimuksesta peräisin olevien vertailutietoaineistojen osalta ProTINA pystyi tuottamaan erittäin tarkkoja proteiinikohde-ennusteita ja paljastamaan yhdisteiden vaikutusmekanismin erittäin herkästi ja spesifisesti. Lisäksi ProTINAn soveltaminen influenssa A -virusinfektion geeniekspressioprofiileihin johti uusiin näkemyksiin infektion varhaisista tapahtumista. Kuva 1. Proteiinikohteiden ennustaminen ProTINAn avulla. (A) Proteiini-geeniverkko kuvaa transkriptiotekijöiden (TF) ja niiden proteiinikumppaneiden (P) suoraa ja epäsuoraa geeniekspression säätelyä. Lääkkeen vuorovaikutuksen proteiinin kanssa odotetaan aiheuttavan PGN:ssä seuraavien geenien erilaista ilmentymistä. (B) Geenien transkriptioprosessin kineettisen mallin perusteella ProTINA päättelee proteiini-geenisäätelysärmien painot, joita merkitään a kj , geeniekspressiotietojen avulla. Muuttuja a kj kuvaa proteiinin j säätelyä geenissä k, jossa a kj:n suuruus ja merkki ilmaisevat vastaavasti säätelyvuorovaikutuksen voimakkuuden ja moodin (+a kj : aktivointi, -a kj : repressio). (C) Ehdokas proteiinikohde pisteytetään sen perusteella, miten paljon myöhempien geenien ilmentyminen poikkeaa PGN-mallin ennusteesta (P j : proteiinin j log 2 FC-ekspressio, G k : geenin k log 2 FC-ekspressio). Värilliset pisteet kuvaajissa havainnollistavat tietyn lääkehoidon log 2 FC -tietoja, kun taas viivat osoittavat (lineaarisen) PGN-mallin ennustaman geenin k ilmentymisen. Muuttuja z k tarkoittaa geenin k ilmentymisen poikkeaman z-arvoa PGN-mallin ennusteesta. Lääkkeen aiheuttama proteiinin ja geenin säätelyvuorovaikutusten tehostuminen näkyy positiivisena (negatiivisena) z k:na niiden geenien ilmentymisessä, joita proteiini aktivoi (tukahduttaa) (eli kj z k > 0). Päinvastoin, lääkkeen aiheuttamaa heikentymistä osoittaa negatiivinen (positiivinen) z k niiden geenien ilmentymisessä, joita proteiini aktivoi (tukahduttaa) (eli a kj z k < 0). (D) Ehdokkaan proteiinikohteen pisteet määritetään yhdistämällä PGN:ssä proteiiniin liittyvien säätelyreunojen joukon z-pisteet. Positiivinen (negatiivinen) pistemäärä osoittaa lääkkeen aiheuttamaa tehostumista (heikentymistä). Mitä suurempi pistemäärä on, sitä johdonmukaisempia ovat lääkeaineen aiheuttamat häiriöt (tehostuminen/vaimennus) proteiinin ja geenin välisissä säätelyreunoissa.

**Tulos**

Geenien transkriptioprofiilien verkkohäiriöanalyysi paljastaa lääkkeiden ja influenssa A -virusinfektion proteiinikohteet ja vaikutusmekanismit.

**Esimerkki 1.2528**

Nisäkkäiden silmä on suojattu taudinaiheuttajilta ja tulehduksilta suhteellisen immuuniylivoimaisessa ympäristössä. Aktivoituvat tiukat mekanismit, jotka säätelevät ulkoisia vammoja, infektioita ja autoimmuniteettia. Silmässä on erilaisia soluja, jotka ilmentävät vasoaktiivisia neuropeptidejä (VN) ja niiden reseptoreita ja jotka sijaitsevat kovakalvolla, sarveiskalvolla, iiriksellä, sädekehällä, sädekehän ulokkeella ja verkkokalvolla. VN:t ovat tärkeitä adenylaattisyklaasin aktivaattoreita, jotka tuottavat syklistä adenosiinimonofosfaattia (cAMP) adenosiinitrifosfaatista (ATP). VN-toiminnan heikentyminen estäisi todennäköisesti cAMP-tuotantoa ja vaikeuttaisi ATP:n hyödyntämistä. Näin ollen VN:n autoimmuniteetti voi olla etiologinen tekijä retinopatiassa, johon liittyy purinergisen signaloinnin häiriöitä. Terve verenkierto on välttämätöntä verkkokalvon olemassaololle ja toiminnallisille ominaisuuksille. Tässä artikkelissa esitetään, että endoteeliesteiden ja veri-verkkokalvon esteen heikkeneminen sekä tietyt tulehdusreaktiot voivat johtua VN:n toiminnan häiriöistä. Fosfodiesteraasin estäjillä ja purinergisillä modulaattoreilla voi olla merkitystä oletetun VN:n autoimmuuniretinopatian hoidossa.

**Tulos**

Vasoaktiiviset neuropeptidit kliinisessä silmälääketieteessä: Retinopatia: yhteys autoimmuuniretinopatiaan?

**Esimerkki 1.2529**

Saffold-virus (SAFV) luokitellaan Picornaviridae-heimon Cardiovirus-sukuun. Tähän mennessä on tunnistettu yksitoista genotyyppiä, mutta niiden kliininen merkitys on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa selvitimme SAFV:n esiintymistä oireettomilla potilailla, jotka otettiin adenoidektomiaan. Yhteensä 70 adenoidikudosnäytettä kerättiin lapsilta, joilla oli adenoidien liikakasvun aiheuttamia kliinisiä oireita mutta ei hengitystieinfektion oireita. Näytteet tutkittiin SAFV:n varalta RT-nested PCR:llä ja sekvenssianalyysillä. Yksitoista näytettä 70:stä (15,7 %) oli positiivisia SAFV:n suhteen. Nenänielun pyyhkäisynäytteet olivat saatavilla 45 lapselta juuri ennen leikkausta. SAFV:tä löydettiin harvoin ja vain lapsilta, joilla oli SAFV-positiiviset adenoidit 2/8. Tuloksemme osoittavat, että SAFV:n esiintyminen adenoidikudoksessa näyttää olevan odotettua yleisempää. Tämä voisi tukea ajatusta SAFV-nukleiinihappojen pidemmästä pysyvyydestä hengitysteissä ja mahdollisesti kroonisesta infektiosta kuin aiemmin on oletettu. Lisätutkimukset ovat tarpeen SAFV-infektion merkityksen selvittämiseksi ihmisillä.

**Tulos**

Saffoldin kardioviruksen yleinen havaitseminen adenoideissa.

**Esimerkki 1.2530**

Ilman viruksen kuoriproteiineja virukset eivät pääse soluihin aloittaakseen tartunnan. Viruksen kuoriproteiinit ovat virionien pinnalla olevia tärkeimpiä virusproteiineja, ja ne ovat isännän immuunijärjestelmän merkittävä kohde virusinfektion ehkäisemisessä ja lopulta sen eliminoimisessa. Hyvin arvostetun adaptiivisen immuniteetin lisäksi, joka tuottaa kuoriproteiinispesifisiä vasta-aineita ja T-soluvasteet, viimeaikaiset tutkimukset ovat alkaneet paljastaa runsaasti isännän synnynnäisiä immuunimekanismeja, jotka rajoittavat viruksen pääsyä. Tässä katsauksessa keskitytään jännittävään edistymiseen tässä uudessa tutkimussuuntauksessa käsittelemällä erilaisia tunnettuja esimerkkejä isännän rajoittamisesta viruksen pääsyssä ja erilaisia viruksen torjuntastrategioita, erityisesti viruksen kuoriproteiinien nousevaa roolia isännän synnynnäisen immuunijärjestelmän tukahduttamisen välttämisessä. Korostamme myös synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin välistä tehokasta yhteistyötä, jonka avulla voidaan saavuttaa synergistinen virustartunnan hallinta kohdistamalla toimet viruksen kuoriproteiiniin ja valvomalla viruksen pakenemista. Koska monet asiaan liittyvistä havainnoista tehtiin HIV-1:n avulla, käytämme HIV-1:tä malliviruksena havainnollistamaan perusperiaatteita ja molekyylimekanismeja, jotka koskevat HIV-1:n kuoriproteiiniin kohdistuvaa isännän rajoitusta.

**Tulos**

HIV-1 Envelope Glycoprotein isännän rajoituksen ja viruksen väistämisen rajapinnassa.

**Esimerkki 1.2531**

Taustaa: Geneettisen ja genomisen varianssin mallit ovat informatiivisia ihmisten, mallilajien ja uhanalaisten populaatioiden populaatiohistorian päättelyssä. Tulokset: Tässä luonnonvaraisina syntyneiden afrikkalaisten gepardien genomisekvenssi paljastaa äärimmäistä genomista köyhtymistä SNV-esiintyvyyden, SNV-tiheyden, koodaavien geenien, MHC-luokan I ja II geenien SNV:iden ja mitokondriaalisen DNA:n SNV:iden osalta. Gepardien genomit ovat keskimäärin 95-prosenttisesti homotsygootteja verrattuna ulkokasvatetun kotikissan (24,08 % homotsygootteja), Virunga-vuorigorillan (78,12 %), sisäsiittoisen abessinialaiskissan (62,63 %), tasmanialaisen paholaisen, kotikoirasta ja muista nisäkäslajeista peräisin oleviin genomeihin. Väestöarviot osoittavat, että populaatioissa on kaksi pullonkaulaa: yksi yli 100 000 vuotta sitten, joka tapahtui samaan aikaan, kun gepardit vaelsivat Amerikasta Euraasiaan ja Afrikkaan, ja toinen 11 084-12 589 vuotta sitten Afrikassa, joka tapahtui samaan aikaan, kun suuret nisäkkäät hävisivät pleistoseenin loppupuolella. MHC-luokan I geenien häviäminen ja MHC-geenien toiminnallisen monimuotoisuuden dramaattinen väheneminen selittäisivät, miksi gepardit hylkäävät ihosiirrännäisiä, jotka eivät ole sukua keskenään. Merkittävä ei-synonyymien mutaatioiden ylimäärä AKAP4-geenissä (p < 0,02), joka on siittiöiden kehitystä välittävä geeni, osoittaa, että gepardit ovat kiinnittäneet viisi toimintaa vahingoittavaa aminohappovarianttia, jotka eroavat muiden Felidae-heimojen tai nisäkkäiden AKAP4-homologeista; AKAP4:n toimintahäiriö voi aiheuttaa gepardien erittäin suuren (>80 %) pleiomorfisen siittiöiden määrän. Tutkimus tarjoaa ennennäkemättömän genomisen näkökulman harvinaiseen gepardiin, ja sillä voi olla merkitystä lajin luonnonhistoriaan, fysiologisiin sopeutumisiin ja ainutlaatuiseen lisääntymishalukkuuteen. Afrikkalainen gepardi - maailman nopein maaeläin - on fyysisen suorituskyvyn malliesimerkki, jolla on lukuisia fysiologisia sopeutumisia, jotka mahdollistavat upeat suurnopeussprintit Afrikan tasankojen halki. Gepardit

**Tulos**

Afrikkalaisen gepardin, Acinonyx jubatus, genominen perintö Afrikkalaisen gepardin, Acinonyx jubatus, genominen perintö.

**Esimerkki 1.2532**

RNA-helikaasi- ja translokaatioentsyymien tutkimus on aiemmin vaikuttanut alaviitteeltä DNA:n uudelleenmuokkausentsyymien tutkimuksessa tapahtuneen poikkeuksellisen edistyksen rinnalla. Viime vuosikymmenen aikana RNA-tutkimuksen lisääntyvä aktiivisuus on kuitenkin herättänyt voimakasta kiinnostusta RNA-molekyylejä uudelleenmuotoilevien erikoistuneiden motoristen entsyymien käyttäytymistä kohtaan. Näiden RNA-entsyymien toiminnalliset, mekanistiset ja rakenteelliset tutkimukset ovat alkaneet paljastaa molekyylipohjaa niiden keskeisille rooleille RNA-aineenvaihdunnassa ja signaloinnissa. Tässä luvussa korostamme monomeeristen RNA-translo-kase-entsyymien rakenteellisia ja mekanistisia yhtäläisyyksiä ja korostamme samalla niitä monia poikkeavia ominaisuuksia, joiden ansiosta tästä entsyymiperheestä on tullut yksi tärkeimmistä aineenvaihdunnan ja geeniekspression kannalta.

**Tulos**

RNA-translokaasien molekyylimekaniikka

**Esimerkki 1.2533**

Nisäkkäiden RIG-I:n kaltaiset reseptorit, RIG-I, MDA5 ja LGP2, ovat DExD/H-box RNA-eliksaasiperhe, joka vastaa viruksen RNA:n sytoplasmisesta havaitsemisesta. Nämä reseptorit havaitsevat erilaisia RNA-viruksia tai epätavallisia RNA-lajeja ilmentäviä DNA-viruksia, joista monet ovat vastuussa suuresta määrästä vakavia ja tappavia sairauksia. Patogeenien tunnistamiseen osallistuvien isännän synnynnäisten sentinelliproteiinien on kehityttävä nopeasti dynaamisessa asevarustelukilpailussa patogeenien kanssa, ja siten niihin kohdistuu pitkäaikaisia positiivisia valintapaineita mahdollisten infektioiden välttämiseksi. Käyttämällä kuutta koodonipohjaista Maximum Likelihood -menetelmää pystyimme tunnistamaan positiivisen valinnan kohteena olevat erityiset koodonit jokaisessa näistä kolmesta geenistä. Eniten positiivisesti valittuja koodoneja havaittiin MDA5:ssä, mutta suuri osa näistä koodoneista sijaitsi MDA5:lle tällä hetkellä määriteltyjen proteiinialueiden ulkopuolella, mikä todennäköisesti kuvastaa sekä toiminnallisten että rakenteellisten rajoitusten asettamista. Lisäksi tuloksemme tukevat sitä, että LGP2 on vähiten altis evolutiivisille muutoksille, koska tässä geenissä havaittiin vähiten valikoituneita koodoneja. Toisaalta RIG-I:n positiivisesti valittujen koodonien ylivoimainen enemmistö havaittiin tunnetuilla proteiinien toiminnallisilla alueilla, mikä viittaa siihen, että paineita on aiheuttanut se valtava määrä viruksia, jotka tämä RNA-helikaasi tunnistaa. Lisäksi RIG-I:n repressori-domeenissa, joka on alue, joka vastaa sen RNA-substraattien tunnistamisesta ja sitoutumisesta niihin, havaittiin voimakkaimmat todisteet valikoivista paineista. Haara-aluekohtaiset analyysit suoritettiin, ja useat lajihaarat kolmen reseptorigeenin puissa osoittivat todisteita episodisesta positiivisesta valinnasta. Yhteenvetona voidaan todeta, että etsimällä todisteita nisäkkäiden RIG-I:n kaltaisten reseptorigeenien positiivisesta evolutiivisesta valinnasta ehdotamme, että monet virukset ovat muokanneet reseptoreiden biologista tehtävää isännän puolustuksessa, erityisesti RIG-I-geenin osalta, mikä on osaltaan vaikuttanut synnynnäiseen lajispesifiseen vastustuskykyyn/herkkyyteen erilaisia viruspatogeenejä kohtaan.

**Tulos**

Positiivinen evolutiivinen valinta nisäkkäiden RIG-I:n kaltaisten reseptorien geeneissä

**Esimerkki 1.2534**

Ilmansaasteet ovat vakava uhka kansanterveydelle maailmanlaajuisesti, ja ne vaikuttavat kaikkiin sekä kehittyneissä että kehitysmaissa. Eri ilman epäpuhtauksista hiukkasilla (PM), erityisesti palamisessa syntyvillä pienhiukkasilla (PM 2.5 ), on osoitettu olevan merkittävä rooli erilaisten terveyshaittojen aiheuttajana. Epidemiologiset ja toksikologiset tutkimukset ovat osoittaneet vahvan yhteyden PM 2.5 -pitoisuuksien nousun ja ennenaikaisen kuolleisuuden, sydän- ja keuhkosairauksien, astman ja allergisen herkistymisen sekä keuhkosyövän välillä. Hiukkasten aiheuttamien toksikologisten vaikutusten mekanismit liittyvät hiukkasten kokoon, kemialliseen koostumukseen, keuhkojen puhdistumaan ja pidättymiseen, solujen hapetusstressivasteisiin ja tulehdusta edistäviin paikallisiin ja systeemisiin vaikutuksiin. Vaikka ultrapienten hiukkasten (< 100 nm) lukumäärä, pinta-ala ja orgaanisten kemikaalien pitoisuus ovat suurimmat, ne jätetään usein huomiotta, koska seuranta ja riskinarviointi ovat riittämättömiä. Useat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että ympäristön ultrapienten hiukkasten myrkyllisyyspotentiaali on suurempi kuin PM 2.5 -hiukkasten. Lisäksi nanoteknologian nopea kehitys, joka tuo mukanaan nanomateriaalien tuotannon jatkuvaan lisääntymiseen, on herättänyt huolta mahdollisesta altistumisesta ihmisille ja terveysvaikutuksista. Kaikki nämä lisäävät hiukkasten aiheuttamien terveysvaikutusten monimutkaisuutta, joka on suurelta osin vielä määrittelemättä, ja lähitulevaisuudessa tutkimuksissa keskitytään ympäristön ultrapienten hiukkasten ja nanomateriaalien toksikologisten vaikutusten mekanistiseen ymmärtämiseen.

**Tulos**

Ympäristön ultrapienten ja muokattujen nanohiukkasten aiheuttamat keuhkosairaudet 2000-luvulla.

**Esimerkki 1.2535**

Graafinen tiivistelmä Kohokohdat d PI4KB:n aktiivisuus nopeuttaa kokkasakkiviruksen replikaatio-organellien (RO:t) muodostumista d PI4KB:n esto heikentää polyproteiinien prosessointia, joka pelastuu 3A-mutaatiolla d PI4KB:n eston jälkeen tämä mutantti replikoituu Golgissa ilman RO:ita d Innate immuniteettivasteet eivät lisäänny, kun RO:n biogeneesi on viivästynyt Korrespondence m.barcena@lumc.nl (M.B.), f.j.m.vankuppeveld@uu.nl (F. Enterovirukset järjestävät solun endomembraanit uudelleen replikaatio-organelleiksi (RO) genomin replikaatiota varten. Vaikka enterovirusten replikaatio on riippuvainen fosfatidylinositoli-4-kinaasi tyyppi IIIb:stä (PI4KB), sen ja sen tuotteen, fosfatidylinositoli-4-fosfaatin (PI4P), rooli tunnetaan vain osittain. Hyödyntämällä PI4KB:n estolle vastustuskykyistä mutanttista coxsackievirusta osoitamme, että PI4KB:n aktiivisuudella on erillisiä tehtäviä sekä viruksen polyproteiinin proteolyyttisessä prosessoinnissa että RO:n biogeneesissä. Pakenemutaatio korjaa PI4KB:n eston aiheuttaman proteolyyttisen prosessoinnin puutteen, mikä viittaa mahdolliseen pakenemismekanismiin. Huomionarvoista on, että PI4KB:n eston alaisena mutanttivirus pystyi replikoimaan genominsa ilman RO:ita käyttämällä sen sijaan Golgin laitteistoa. Tämä heikentynyt RO:n biogeneesi tarjosi mahdollisuuden tutkia RO:iden ehdotettua roolia enteroviruksen RNA:n suojaamisessa solusensoreilta. Viruksen RNA:n nopeutunutta havaitsemista tai lisääntyneitä synnynnäisiä immuunivasteita ei havaittu. Yhdessä havaintomme kyseenalaistavat käsityksen, jonka mukaan RO:t ovat välttämättömiä enteroviruksen genomin monistumiselle ja immuunipuolustuksen välttämiselle.

**Tulos**

Isäntätekijä PI4KB:n eston välttäminen: Enteroviruksen genomisen RNA:n replikaatio replikaatio-organellien puuttuessa.

**Esimerkki 1.2536**

COVID-19 uhkaa vallata sairaaloita kaikkialla Yhdysvalloissa. Loimme interaktiivisen, kvantitatiivisen mallin, joka ennustaa COVID-19:ään liittyvän sairaalahoidon kysynnän piirikuntatason väestöominaisuuksien, COVID-19:tä koskevan kirjallisuuden tietojen ja verkkoaineistojen tietojen perusteella. Näiden tietojen ja käyttäjien syötteiden avulla malli arvioi tehohoito- ja akuuttihoitopaikkojen kysynnän aikasarjaa sekä näiden paikkojen saatavuutta. Verkkomalli on suunniteltu intuitiiviseksi ja vuorovaikutteiseksi, jotta paikalliset johtajat, joilla on vain vähän teknistä tai epidemiologista asiantuntemusta, voivat tehdä päätöksiä erilaisten skenaarioiden perusteella. Tämä täydentää yleisön käyttöön tarkoitettuja korkean tason malleja ja epidemiologien käyttöön tarkoitettuja teknisesti kehittyneitä malleja. Mallia käyttävät aktiivisesti useat akateemiset lääketieteelliset keskukset ja poliittiset päättäjät, ja uskomme, että mallin laajempi saatavuus auttaa jatkossakin yhteisöjen ja sairaaloiden johtajia vastaamaan COVID-19-tautiin.

**Tulos**

Malli COVID-19-tautiin liittyvien sairaalasänkyjen alueellisen kysynnän ennustamiseksi.

**Esimerkki 1.2537**

Inosiini-5 -monofosfaattidehydrogenaasin (IMPDH) estäjien, mizoribiinin ja ribaviriinin, aktiivisuus SARS-oireyhtymään (SARS-CoV) liittyvää vakavaa akuuttia hengitystieoireyhtymää (SARS-CoV) vastaan määritettiin plakkien pienentämis- ja saannon pienentämismäärityksillä. Mizoribiini ja ribaviriini estivät valikoivasti SARS-CoV:n replikaatiota. Mizoribiinin 50 %:n inhiboiva pitoisuus (IC 50 ) SARS-CoV Frankfurt-1:lle ja SARS-CoV HKU39849:lle plakkien reduktiolla määritettynä oli 3. SARS-CoV HKU39849:n inhiboiva pitoisuus (IC 50 ) oli 3.5 g/ml ja 16 g/ml, ja ribaviriinin IC 50 SARS-CoV Frankfurt-1:lle ja SARS-CoV HKU39849:lle oli 20 g/ml ja 80 g/ml, kun taas mizoribiinin ja ribaviriinin 50 %:n sytotoksinen pitoisuus Vero E6 -soluille oli yli 200 g/ml. Saannon vähentämismäärityksessä mizoribiini (10 g/ml) ja ribaviriini (40 g/ml) estivät SARS-CoV:n monistumisen ja vähensivät tarttuvan SARS-CoV:n titterit kymmenesosaan tai alle. Mizoribiini esti SARS-CoV:n replikaation voimakkaammin kuin ribaviriini. Kumpikaan lääke ei kuitenkaan pystynyt täysin estämään SARS-CoV:n replikaatiota edes 100 g/ml:n pitoisuuksilla.

**Tulos**

Mizoribiinin ja ribaviriinin estävä vaikutus SARSiin liittyvän vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaman koronaviruksen replikaatioon.

**Esimerkki 1.2538**

Peittyneiden virusten pääsyssä virukseen tapahtuu viruksen adsorptio, jota seuraa virus- ja plasmakalvojen tiivis liittyminen toisiinsa. Tämä monivaiheinen prosessi käynnistyy viruskuoren glykoproteiinien ja solun pinnalla olevien sopivien reseptorien välisestä erityisestä sitoutumisesta. HIV-1:n tapauksessa virionien kiinnittyminen solupinnalle johtuu kuoren piikkiglykoproteiinien (Env, joka koostuu pintaproteiinista gp120 ja transmembraaniproteiinista gp41) ja primaarisen CD4-reseptorin ja seitsemän transmembraanin yhteisreseptorin (esim. CXCR4 tai CCR5) muodostaman kompleksin välisestä korkea-affiniteettisesta vuorovaikutuksesta (ks. [1]). Tämän jälkeen tapahtuu dynaamisten tapahtumien ketju, joka mahdollistaa viruksen nukleokapsidin tunkeutumisen kohdesolun sisään kalvomikroympäristön epävakautumisen ja fuusiohuokosen muodostumisen jälkeen. Vaikka yleisesti hyväksytäänkin, että HIV-1:n kiinnittyminen tärkeimpiin soluvarastoihinsa (eli T-helper-soluihin ja makrofageihin) tapahtuu kaksivaiheisen reseptori-vuorovaikutusreitin kautta, yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että ensimmäinen kiinnittymisvaihe on monimutkaisempi ilmiö kuin alun perin luultiin. Näyttääkin siltä, että HIV-1:n adsorptiota solun pinnalle säätelevät monet erilaiset vuorovaikutukset viruksen ja kohdesolun pinnan välillä (ks. [2] ). Tämä retrovirus voi kiinnittyä joihinkin solutyyppeihin myös CD4:stä riippumattomilla vuorovaikutuksilla, joihin liittyy gp120:ssä esiintyviä voimakkaasti glykosyloituneita ryhmiä tai emäksisiä jäännöksiä ja polyanionisia sulfaattiketjuja tai lektiinin kaltaisia domeeneja joissakin tietyissä solunpinnan reseptoreissa (tarkasteltu artikkelissa [1]). Esimerkiksi heparaanisulfaattiproteoglykaanit, joita ilmentyy runsaasti eri solutyypeissä, kuten epiteeli- ja endoteelisoluissa, voivat olla vuorovaikutuksessa kuoren piikkiglykoproteiinin kanssa ja toimia HIV-1:n telakoitumisrakenteina [3]. Heparaanisulfaattiproteoglykaanit, kuten syndekaanit, toimivat HIV-1:n kiinnittymisreseptoreiden pääluokkana eri solutyypeissä, kuten makrofageissa ja endoteelisoluissa, ja niillä uskotaan olevan keskeinen rooli viruksen siirtymisessä Entry Inhibitors in HIV Therapy Edited

**Tulos**

Ihmisen immuunikatoviruksen kiinnittyminen soluihin ja sen estäminen

**Esimerkki 1.2539**

Dengue-virus aiheuttaa denguekuumetta, invalidisoivaa tautia, jonka esiintyvyys monilla trooppisilla ja subtrooppisilla alueilla on kasvussa. Toistaiseksi ei ole olemassa tehokkaita viruslääkkeitä, joilla voitaisiin hoitaa tätä virusta. Tässä kuvaamme kahden kinoliinirunkoon perustuvan yhdisteen synteesin ja antiviraalisen aktiivisuuden arvioinnin, sillä kinoliinirunko on osoittanut potentiaalia kehittää molekyylejä, joilla on erilaisia biologisia vaikutuksia. Kaksi testatuista yhdisteistä osoitti annosriippuvaista dengueviruksen serotyypin 2 estoa matalalla ja mikromolaarista pienemmällä alueella. Yhdisteet 1 ja 2 pystyivät myös heikentämään viruksen kuoriglykoproteiinin kertymistä infektoituneisiin soluihin, mutta niillä ei ollut merkkejä suorasta viruksen tappavasta vaikutuksesta, vaan ne toimivat mahdollisesti mekanismin kautta, joka liittyy infektion varhaisiin vaiheisiin. Tulokset ovat yhteneväiset aiemmin raportoitujen tietojen kanssa, jotka osoittavat kinoliinijohdannaisten olevan lupaava kehys uusien viruslääkkeiden kehittämiseksi tätä tärkeää virusta vastaan. Molecules 2018, 23, 672 2 of 11 viruslääkkeet voisivat olla erittäin hyödyllisiä vakavassa denguessa, sillä korkean viremian on osoitettu korreloivan vakavuuden kanssa [7]. Kinoliinit ovat heterosyklisiä molekyylejä, jotka koostuvat fuusioituneista bentseeni- ja pyridiinirenkaista. Kinoliineilla ja niiden johdannaisilla on osoitettu monenlaisia biologisia vaikutuksia, kuten antiproliferatiivisia [8], antiviraalisia [9], antibakteerisia [10], sienilääkkeitä [11], tulehduskipulääkkeitä [12] ja loislääkkeitä [13]. Kinoliiniperheen jäsenet, kuten klorokiini ja hydroksiklorokiini, ovat osoittaneet antiviraalista aktiivisuutta useita viruksia, kuten koronaviruksia [9], ihmisen immuunikatovirusta [14] ja hengitystieoireyhtymävirusta [15] vastaan. Flavivirusten osalta kinoliinijohdannaiset ovat osoittautuneet aktiivisiksi hepatiitti C -virusta [16], Länsi-Niilin virusta [17,18], Japanin enkefaliittivirusta [19], zikavirusta [20] ja denguevirusta [21] vastaan. Koska kinoliinirunko on osoittanut suurta potentiaalia sellaisten uusien molekyylien kehittämiseksi, joilla on viruslääkeaktiivisuutta, päätimme syntetisoida ja testata useita kinoliinijohdannaisia ja niihin liittyviä yhdisteitä. Tässä kuvaamme kahden uuden kinoliinijohdannaisen synteesiä, seulontaa ja viruksenvastaisen aktiivisuuden karakterisointia in vitro dengueviruksen serotyypin 2 (DENV2) suhteen. Kinoliiniyhdisteet ovat osoittaneet potentiaalia uusina telineinä sellaisten lääkkeiden kehittämiseksi, joilla on farmakologisia vaikutuksia erilaisia ihmisen patogeenejä, myös viruksia, vastaan. Tutkiaksemme useiden uusien kinoliinijohdannaisten mahdollista antiviraalista potentiaalia syntetisoimme useita johdannaisyhdisteitä ja testasimme niiden kykyä heikentää DENV2-infektiota solujen ATP:n havaitsemiseen perustuvassa keskinkertaisen läpivirtauksen määrityksessä. Synteettisesti substituoituja kinoliineja voidaan saada kinoliinin tai kinoliini-N-oksidin lähtöaineista. N-oksidit valmistetaan tyypillisesti kinoliinien N-oksidaatiolla [22] . Viime aikoina on kehitetty useita menetelmiä substituoitujen kinoliinien valmistamiseksi substituoimattomista lähtöaineista [23, 24] . Huomasimme, että äskettäin kehittämämme N,N,N,N ,N -tetrametyylieteenidiamiinin (TMEDA) katalysoiman 2-substituoitujen kinoliinien synteesin [25] modifiointi tuotti optimaalisen saannon ja puhtauden kinoliineille 4 ja 5 8-hydroksikinoliini-N-oksidista (3), vaikka kuparilla katalysoitu reaktio Grignard-reagensseilla [26] antoi samankaltaisia tuloksia (kaavio 1). TMEDA-katalysoidun reaktion avulla 2-alkyloidut kinoliinit 4 ja 5 eristettiin 54 ja 79 prosentin saannolla. Myöhemmin tapahtuva klooraus N-klorosukkinimidillä (NCS) happamissa olosuhteissa tuotti halutut kinoliinit 1 ja 2 78 ja 80 prosentin saannolla (Kaavio 1 ja täydentävät materiaalit). Sekä yhdisteiden 1 että 2 lopullinen puhtausaste todettiin yli 97 prosentiksi. Molecules 2018, 23, x FOR PEER REVIEW 2 of 11.

**Tulos**

molekyylit Uusien kinoliinijohdannaisten antiviraalinen aktiivisuus Dengue-viruksen serotyyppiä 2 vastaan

**Esimerkki 1.2540**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus (SARS-CoV) on osoittautunut endeemisen epätyypillisen keuhkokuumeen aiheuttajaksi, joka on tartuttanut tuhansia ihmisiä maailmanlaajuisesti. Vaikka SARS-CoV:tä vastaan on kuvattu useita lupaavia mahdollisia rokotteita ja terapeuttisia aineita, SARS-CoV:tä vastaan ei ole tällä hetkellä saatavilla tehokasta viruslääkettä. Viruksen sisäänpääsyprosessin monimutkainen, peräkkäinen luonne tarjoaa useita käyttökelpoisia kohteita lääkekehitykselle. Tässä kuvaamme nopean ja turvallisen solupohjaisen korkean läpimenon seulontajärjestelmän, dual envelope pseudovirion (DEP) -määrityksen, jolla voidaan seuloa erityisesti viruksen sisäänpääsyn estäjiä. Testausjärjestelmässä käytetään uutta kaksoiskuoristrategiaa, jossa käytetään kohteina lentiviraalisia pseudovirioneja, joiden sisäänpääsyä ohjaa SARS-CoV Spike -glykoproteiini. Toista, toisiinsa liittymätöntä viruskuorta käytetään sisäisenä kontrollina väärien positiivisten tulosten määrän vähentämiseksi. Esimerkkinä tämän määrityksen tehosta raportoidaan inhibiittoriluokka, joka voi estää SARS-CoV:n kahdessa replikaatiosyklin vaiheessa, viruksen sisäänpääsyssä ja hiukkasten kokoamisessa. Tämä määritysjärjestelmä voidaan helposti mukauttaa seulomaan sisäänpääsyn estäjiä muita viruksia vastaan, kunhan sopivat kumppaniviruskuoret valitaan huolellisesti.

**Tulos**

SARS-CoV:n kulkeutumisen estäjät - Tunnistaminen sisäisesti kontrolloidun kaksoiskuorisen pseudovirion määrityksen avulla.

**Esimerkki 1.2541**

Taustaa: Ensimmäiset A/H1N1-influenssatapaukset (sikainfluenssa) vahvistettiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa 27. huhtikuuta 2009 sen jälkeen, kun Meksikossa ensi kertaa havaittu uusi virus kehittyi nopeasti pandemiaksi. Sikainfluenssaepidemia oli ensimmäinen pandemia yli 40 vuoteen, ja monille se oli ensimmäinen kohtaaminen suuren influenssatapauksen kanssa. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan, miten yleisö ymmärsi pandemian ja miten ihmiset tulkitsivat uhan ja miten he uskoivat voivansa hallita riskejä. Menetelmät: Tarkoituksellisen otannan avulla rekrytoitiin 73 henkilöä (61 naista ja 12 miestä) osallistumaan 14:ään fokusryhmäkeskusteluun sikainfluenssatapausten toisen aallon aikaan. Tulokset: Keskusteluissa kävi ilmi, että yleisön ylireagoinnista ei ollut juurikaan näyttöä, että ihmiset uskoivat sikainfluenssaan sairastumisen uhan olevan väistämätön ja että he arvioivat oman itsetehokkuustasonsa suojautumisessa sitä vastaan olevan alhainen. Vastaajat arvioivat, että rokote aiheuttaa suuremman riskin heidän terveydelleen kuin tauti. Tällaiset havainnot ovat voineet johtaa siihen, että Yhdistyneen kuningaskunnan hallituksen suosittelemat terveyttä suojaavat käyttäytymismallit eivät ole olleet kiinnostavia ja rokotteiden käyttö on jäänyt optimaalista vähäisemmäksi. Yleisemmin ihmiset olivat hämmentyneitä kausi-influenssan ja sikainfluenssan ja niiden rokotteiden eroista. Päätelmät: Tämä tutkimus osoittaa, että yleisön käsityksissä on aukko, joka voi tulevaisuudessa haitata yrityksiä tiedottaa uusista influenssaviruksista. Yleisesti tuettiin hallituksen toimia pandemian torjumiseksi, vaikka sen tiedotuskampanjaa pidettiinkin tehottomana, sillä vain harvat muuttivat nykyisiä käsihygieniakäytäntöjään. Vähemmän kannatusta saivat tiedotusvälineet, joiden katsottiin uutisoineen sikainfluenssapandemiasta liikaa.

**Tulos**

Yleisön näkemykset Yhdistyneen kuningaskunnan tiedotusvälineistä ja hallituksen reaktioista vuoden 2009 sikainfluenssapandemiaan.

**Esimerkki 1.2542**

Tässä tutkimuksessa pyrimme havaitsemaan viruksia kovista punkkeista käyttämällä pienen RNA:n sekvensointiin perustuvaa menetelmää. 24 235-bp:n pituinen DNA-segmentti havaittiin Dermacentor nuttallissa (kova punkki) ja D. silvarumissa (kova punkki), jotka olivat peräisin 25 lampaasta ja naudasta. Havaittu 235-bp:n segmentti oli 99-prosenttisesti identtinen afrikkalaisen sikaruttoviruksen (ASFV) 26 235-bp:n DNA-segmentin kanssa, ja se sisälsi kolme yksittäistä nukleotidimutaatiota (C38T, 27 C76T ja A108C). C38T, joka johtaa yhden aminohapon mutaatioon G66D, viittaa uuden 28 ASFV-kannan olemassaoloon, joka eroaa kaikista NCBI:n GenBank-tietokannassa ilmoitetuista ASFV-kannoista. Nämä tulokset 29 viittaavat myös siihen, että ASFV:llä voi olla laaja valikoima isäntiä tai vektoreita, jotka eivät rajoitu vain tunnettuihin Suidae-heimon 30 ja pehmopunkkien kantajiin. Tuloksemme tasoittavat tietä ASFV:n leviämisen jatkotutkimuksille ja 31 ennaltaehkäisy- ja torjuntatoimenpiteiden kehittämiselle.

**Tulos**

Afrikkalaisen sikaruttoviruksen viruksen DNA-segmentti 1 havaittiin ensimmäisen kerran lampaiden ja nautojen kovista punkkeista.

**Esimerkki 1.2543**

Collisson, E.W., Li, J., Sneed, L.W., Peters, M.L. ja Wang, L., 1990. Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusinfektion osoittaminen in situ -hybridisaation ja rekombinantti-DNA:n avulla. Vet. Microbiol., 24: Rekombinantti-DNA-koettimen, joka on spesifinen tarttuvan keuhkoputkentulehdusviruksen (IBV) Ark 99 -kannan genomisen RNA:n 3'-päälle, havaittiin hybridisoituvan kolmen Ark-serotyyppiä edustavan kannan sekä IBV:n Mass41-, Ho1152-, Gray-, JMK-, Conn-, Fla- ja SE 17 -kantojen uutetun RNA:n kanssa. Virusinfektio havaittiin Mass41:llä, Ark99:llä, SE17:llä tai kahdella tuoreella IBV:n kenttäisolaatilla in situ -sytohybridisaatiolla ja biotinyloidulla koettimella inokuloitujen kanan alkion munuaissolujen sytoplasmassa. In vivo -infektioita havaittiin henkitorvien ja keuhkojen yksittäisissä soluissa 2, 4 ja 6 päivää sen jälkeen, kun kanoja oli inokuloitu Mass41:llä ja Ark99:llä. Ark99-infektoitujen kudosleikkeiden in situ -hybridisointi 32p-dATP-merkityllä koettimella osoitti, että henkitorvessa oli enemmän viruksen replikaatiota päivänä 4 kuin päivinä 2 tai 6. Keuhkoissa taas oli enemmän viruksen RNA:ta päivänä 6 kuin päivinä 2 tai 4 inokulaation jälkeen.

**Tulos**

Lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen virusinfektion toteaminen in situ -hybridisaation ja rekombinantti-DNA:n avulla.

**Esimerkki 1.2544**

Eukaryooteissa solun mRNA:n hajottamisesta huolehtivat Xrn1p ja 24 sytoplasman eksosomi. Koska virus-RNA:sta puuttuvat usein kanoniset capsit tai poly-A-hännät, 25 ne voivat myös olla alttiita näiden isännän eksonukleaasien hajotukselle. Hiivoilla ei ole 26 kehittyneitä synnynnäisen ja adaptiivisen immuniteetin mekanismeja, mutta ne käyttävät RNA:n 27 hajoamista virusten vastaisena puolustusmekanismina. Erään mallin mukaan hiivavirusten 28 RNA:ta hajotetaan yksinkertaisesti RNA-aineenvaihduntaan osallistuvien proteiinien 29 luontaisen eksonukleaasiaktiivisuuden sivuvaikutuksena. Vastoin tätä mallia löydämme erittäin 30 hienostuneen, lajikohtaisen suhteen Xrn1p:n ja eri 31 Saccharomyces-hiivalajien "L-A"-totivirusten välillä. Osoitamme, että XRN1-geeni on kehittynyt nopeasti 32 positiivisen luonnonvalinnan vaikutuksesta Saccharomyces-hiivassa, mikä on johtanut Xrn1p 33 -proteiinin sekvenssin suureen eroavaisuuteen hiivalajeittain. Osoitamme myös, että 34 nämä sekvensserierot johtavat erilaisiin vuorovaikutuksiin L-A-viruksen kanssa, jolloin 35 S. cerevisiae -hiiren Xrn1p on tehokkain S. cerevisiae -hiiren kroonisesti 36 infektoivan L-A-viruksen hallinnassa ja S. kudriavzevii -hiiren Xrn1p on tehokkain S. kudriavzevii -hiiren sisältämässä löytämämme L-37 A:n kaltaisen viruksen hallinnassa. Kaikki Xrn1p:n ortologit ovat 38 samanarvoisia vuorovaikutuksessa toisen viruksen kaltaisen loisen, Ty1-retrotransposonin, kanssa.

**Tulos**

Rajoitustekijä hiivoissa 2 3

**Esimerkki 1.2545**

IFIT-proteiinit (interferoni-indusoidut proteiinit, joissa on tetratrikopeptiditoistoja) ovat nisäkkäiden synnynnäisen virusimmuniteetin kriittisiä välittäjiä. Hiiren IFIT1 estää valikoivasti viruksia, joiden mRNA:n 5'-korkista puuttuu 2'ometylaatio. Ihmisen IFIT1:llä ei yllättäen ole tätä antiviraalista spesifisyyttä. Tässä tutkimuksessa selvitämme tämän ristiriidan osoittamalla, että ihmisen ja hiiren IFIT1:n toiminnot ovat kehittyneet erilaisiksi käyttämällä evolutiivisten, geneettisten ja virologisten analyysien yhdistelmää. Ensinnäkin osoitamme, että ihmisen IFIT1 ja hiiren IFIT1 (nimetty uudelleen IFIT1B:ksi) eivät ole ortologeja, vaan paralogeja, jotka erosivat toisistaan >100 mya. Toiseksi osoitamme hiivagenetiikan avulla, että IFIT1- ja IFIT1B-proteiinit eroavat toisistaan siinä, miten hyvin cap 2'O-metyylitransferaasi pystyy tukahduttamaan ne. Lopuksi osoitamme, että IFIT1:llä ja IFIT1B:llä on erilaiset antiviraaliset spesifisyydet, ja havaitsimme, että vain IFIT1-proteiinit estävät cap 2'O-metyylitransferaasia koodaavaa virusta. Nämä toiminnalliset tiedot yhdistettynä nisäkkäiden IFIT-geenien laajalle levinneeseen vaihtuvuuteen paljastavat dramaattisia lajikohtaisia eroja IFIT:n välittämissä viruslääkkeiden repertuaareissa.

**Tulos**

Evoluutio-ohjatut toiminnalliset analyysit paljastavat nisäkkäiden IFIT1-geenien koodaamat erilaiset antiviraaliset spesifisyydet.

**Esimerkki 1.2546**

Adenotonsillektomia (AT) on yksi yleisimmistä lapsille ja aikuisille tehtävistä kirurgisista toimenpiteistä. Tavoitteena on arvioida AT:n esiintyvyyden ja indikaatioiden muutoksiin liittyviä tekijöitä väestötason tietojen avulla. Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tutkittiin AT:n vuosina 1997-2010 suorittaneita potilaita käyttäen Taiwanin kansallisen sairausvakuutustutkimustietokannan tietoja. Tutkimme leikkausmäärät ja indikaatiot kalenterivuosittain sekä ikä, sukupuoli, sairaalataso ja vakuutettujen asuinalueet korreloivien tekijöiden osalta. AT:n keskimääräinen vuotuinen ilmaantuvuus oli 14,7 tapausta 100 000 henkilöä kohti vuosina 1997-2010. Pediatriset (<18-vuotiaat) potilaat edustivat 48,2 prosenttia AT:n kokonaispopulaatiosta. Yli 99 prosentille potilaista AT-toimenpiteet tehtiin sairaalahoitona. Pitkittäisaineisto osoitti, että lasten AT-tapausten määrä kasvoi vuodesta 1997 (4,3/100 000) vuoteen 2010 (5,7/100 000) (p = 0,029). Aikuisten alaryhmässä infektioperäisten indikaatioiden väheneminen (p = 0,014) ja kasvainindikaatioiden lisääntyminen (p = 0,001) osuivat samaan aikaan. Lasten alaryhmässä obstruktiivisten indikaatioiden esiintyvyys lisääntyi (p = 0,002). Logistiset regressioanalyysit osoittivat, että merkittävät tekijät, jotka liittyivät AT:n kirurgisten indikaatioiden muuttumiseen, olivat ikä aikuisten alaryhmässä ja sairaalataso lasten alaryhmässä. Tämä tutkimus paljasti, että AT:n osuus on Taiwanissa alhaisempi kuin muissa maissa. Lasten AT:n esiintyvyys kasvoi vuosina 1997-2010. Vaikka obstruktiivisen ja PLOS ONE | https://doi.

**Tulos**

Adenotonsillektomian indikaatioiden muuttumiseen liittyvät tekijät: Väestöpohjainen pitkittäistutkimus

**Esimerkki 1.2547**

θ-defensiinit muodostavat makrosyklisten peptidien perheen, joka ilmentyy yksinomaan vanhan maailman apinoissa. Peptidit ovat synnynnäisen immuniteetin pleiotrooppisia vaikuttajia, joilla on laajakirjoisia mikrobilääkkeitä ja immunoregulaatio-ominaisuuksia. Tässä raportoidaan, että rhesus θ-defensiini 1 (RTD-1) on erittäin tehokas niveltulehduksen pysäyttäjä ja kääntäjä jyrsijöiden nivelreumamallissa. Parenteraalinen RTD-1-hoito DA/OlaHsd-rotilla, joilla oli vakiintunut pristanin aiheuttama niveltulehdus (PIA), esti nopeasti nivelrikon etenemisen, palautti raajojen liikkuvuuden ja säilytti nivelten normaalin arkkitehtuurin. RTD-1 vähensi merkittävästi nivelten IL-1β-pitoisuuksia kontrolleihin verrattuna. RTD-1 esti annosriippuvaisesti fibroblastien kaltaisten synoviosyyttien (FLS) invasiivisuutta ja FLS:n IL-6-tuotantoa. FLS:n invasiivisuuden estämisen kanssa samansuuntaisesti RTD-1 oli voimakas niveltulehdusta aiheuttavien proteaasien, kuten TNFα:ta aktivoivien ADAM 17:n ja 10:n, estäjä ja esti matriksin metalloproteaaseja ja katepsiini K:ta. RTD-1 ei ollut myrkyllinen, ei ollut immunogeeninen ja se oli tehokas, kun sitä annosteltiin niinkin harvoin kuin kerran viidessä päivässä. Näin ollen θ-defensiineillä, joita ei esiinny ihmisillä, on potentiaalia retroevoluutiobiologisina lääkkeinä RA:n hoidossa.

**Tulos**

Autoimmuuniniveltulehduksen tukahduttaminen ja ratkaiseminen rhesus θ-defensiini-1:llä, immunomoduloivalla makrosyklisellä peptidillä.

**Esimerkki 1.2548**

Ihmisten liikkuvuus on keskeinen osa tartuntatautien laajamittaisia alueellisia leviämismalleja. Ihmisten liikkuvuuden asianmukainen mallintaminen ja kvantifiointi on ratkaisevan tärkeää epidemioiden hallinnan parantamiseksi, mutta tietojen puutteellisuus tai puuttuminen saattaa haitata sitä. Tässä tutkimuksessa selvitetään mahdollisuutta käyttää yksilön liikkuvuutta kuvaavia vertailukohtia kuvaamaan työmatkavirtoja ja ennustamaan influenssan kaltaisen taudin epidemian leviämistä. Tarkastelemme kolmea Euroopan maata ja niitä vastaavia työmatkaverkkoja eri resoluutioasteikolla, jotka on saatu i) virallisista väestölaskentatutkimuksista, ii) matkapuhelintiedoista poimituista liikkumista koskevista sijaistiedoista ja iii) väestölaskentatietojen avulla kalibroidusta säteilymallista. Näihin maihin määriteltyjä metapopulaatiomalleja, joihin on integroitu eri liikkuvuuskerrokset, verrataan epidemian havaintomuuttujien osalta. Osoitamme, että matkapuhelintiedoista saadut työmatkaverkot kuvaavat hyvin empiirisiä työmatkakuvioita, jotka kattavat yli 87 prosenttia kokonaisvirroista. Matkapuhelimista ja väestölaskentalähteistä saatujen työmatkavirtojen linkkikohtaiset jakaumat ovat samankaltaisia ja korreloivat voimakkaasti keskenään, mutta matkapuhelintiedoissa on havaittavissa työmatkaliikenteen systemaattinen yliarviointi. Tämä johtaa epidemioihin, jotka leviävät nopeammin kuin väestönlaskennan työmatkaverkoissa, kun matkapuhelinten työmatkaverkko otetaan huomioon epidemiamallissa, mutta jotka kuitenkin säilyttävät suurelta osin uusien tartuntapaikkojen tartuntajärjestyksen. Lähtötietojen kalibrointi vaikuttaa saapumisaikojen vastaavuuteen eri malleissa, ja havaitut topologiset ja liikenteelliset erot liikkuvuuslähteiden välillä muuttavat tuloksena syntyviä epidemian leviämismalleja. Tulokset viittaavat myös siihen, että välittäjät toimivat eri tavoin approksimoitaessa taudin leviämisen pendelöintimalleja eri resoluutioasteikoilla, kun säteilymalli osoittaa suurempaa tarkkuutta kuin matkapuhelintiedot, kun siemen sijaitsee verkon keskellä, ja päinvastoin, kun kyseessä ovat syrjäiset sijainnit. Lähtökohdat olisi siis valittava sen mukaan, millainen tarkkuus halutaan tutkittavassa epidemiatilanteessa.

**Tulos**

Ihmisten liikkuvuuden välitystietojen käytöstä epidemiamallinnuksessa.

**Esimerkki 1.2549**

Influenssa A -viruksia ilmaantuu ja ilmaantuu yhä uudelleen aiheuttaen taudinpurkauksia, epidemioita ja toisinaan pandemioita. Vaikka julkiseen käyttöön lisensioidut influenssarokotteet ovat yleensä tehokkaita kausi-influenssaa vastaan, pandemioita ja uusia influenssaviruksia ja erityisesti erittäin patogeenista lintuinfluenssavirusta vastaan tarkoitettujen rokotteiden valmistukseen, immunogeenisuuteen ja tehoon liittyy ongelmia. Näin ollen tarvitaan parempia influenssarokotteita ja rokotusstrategioita. Tässä katsauksessa käsitellään vaihtoehtoisten influenssarokotteiden edistymistä ja käsitellään lyhyesti lisensoituja rokotteita ja rokoteantigeeneja, minkä jälkeen tarkastellaan rekombinanttirokotteita, viruksen kaltaisia hiukkasrokotteita ja DNA-rokotteita, ja pääpaino on virusrokotteiden lähestymistavoissa.

**Tulos**

Kokeelliset rokotteet mahdollisesti pandemiaa aiheuttavia ja erittäin patogeenisiä lintuinfluenssaviruksia vastaan

**Esimerkki 1.2550**

Kaksiulotteista molekyylitunnisteiden nopeusmittausta (2D-MTV) on käytetty virtauksen nopeuskenttien mittaamiseen mikrosekoittimessa. Yleisesti käytettyjen mikrohiukkasten sijasta virtaus on merkitty optisesti käyttämällä häkkiin sidottua väriainetta. Kuvion tuottaminen on tehty kuvantamalla maski ensimmäistä kertaa. Näin voidaan tuottaa lähes mitä tahansa kuviteltavissa olevaa kuviota. Virtaus aiheuttaa optisesti kirjoitetun kuvion muodonmuutoksen, jota voidaan seurata laserindusoidulla fluoresenssilla. Tällä tavoin otettuja raakakuvasarjoja analysoitiin kvantitatiivisesti uudella optiseen virtaukseen perustuvalla tekniikalla. Suoritetut vertailumittaukset mahdollistavat johtopäätösten tekemisen tämän menettelyn tarkkuudesta. Lisäksi on tehty vertailu lPIV-standarditekniikkaan. Virtausnopeuksien mittaamisen lisäksi mikrofluidisissa sekoitusprosesseissa on mitattu myös eri lajien konsentraatiokenttien alueellista jakautumista. Tätä varten on kehitetty uusi tekniikka, jonka avulla voidaan tehdä paikkatietomittauksia Planar Spontaneous Raman Scattering (PSRS) -menetelmällä. Kyseisen lajin Raman-sirontavalo on valittu spektrisesti kapealla kaistanpäästösuodattimella, jolloin muiden lajien Raman-sirontavalo ei vaikuta siihen. Tämän mittausmenetelmän onnistunut toiminta mikrovirroissa osoitetaan esimerkkinä veden ja etanolin sekoitusprosessista.

**Tulos**

Mikrovirtausanalyysi molekyylimerkintöjen nopeusmittauksen ja tasomaisen Raman-sironnan avulla

**Esimerkki 1.2551**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. Termi "uudet tartuntataudit" (emerging infectious diseases, EID) on laaja ja kattaa äskettäin lajin vaihtaneiden taudinaiheuttajien aiheuttamat uudet taudit, vanhemmat taudinaiheuttajat, jotka ovat ilmaantuneet uusiin populaatioihin ihmisen käyttäytymisen tai luonnollisten elinympäristöjen muuttamisen vuoksi, sekä vanhemmat taudinaiheuttajat, jotka ovat nousemassa uudelleen esiin alueilla, jotka on jo saatu hallintaan, yleensä mikrobiologisen sopeutumisen ja muutoksen vuoksi. Tähän kuuluvat myös aiemmin tunnistetut mikro-organismit, joilla on uusia mikrobilääkeresistenssin ja patogeenisten ominaisuuksien malleja. Uudet tartuntataudit ovat tauteja, joiden esiintyvyys kasvaa paikallisella, alueellisella tai kansainvälisellä tasolla ja jotka leviävät epikeskuksista uusille maantieteellisille alueille. Tarttuvien uusien tartuntatautien valvonta, tutkimus ja torjunta on monimutkainen monitieteellinen tehtävä, joka ylittää kansainväliset rajat ja johon osallistuu tutkijoita, kliinikkoja ja poliittisia johtajia monilta tieteenaloilta ja taustoilta ihmisten terveyden suojelemiseksi. Edinburghin yliopiston trooppisen eläinlääketieteen keskuksessa Taylorin ja muiden (2001) tekemän kattavan kirjallisuuskatsauksen mukaan tunnistettiin 1415 lajia tartuntavaarallisia organismeja, joiden tiedetään olevan ihmiselle patogeenisiä. Tutkimuksessa lueteltuihin ihmispatogeeneihin kuului 217 virusta ja prionia, 538 bakteeria ja rickettsiaa, 307 sientä, 66 alkueläintä ja 287 helminttiä. Suurin osa näistä (61 %) oli eläimistä ihmisiin tarttuvia zoonoosi-infektioita. Niistä 175 patogeenilajista, jotka liittyivät tauteihin, joita pidettiin "kehittyvinä", 135 (75 %) oli zoonoottisia. Tutkimuksessa todettiin, että alkueläin- ja viruspatogeenit olivat erityisen todennäköisiä ja että helmintit olivat vähemmän todennäköisiä. Mielenkiintoista on, että tässä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä tartuntareitin ja ilmaantumisen välillä. Woolhouse ja Gowtage-Sequeria julkaisivat vuonna 2005 saman laitoksen (Edinburghin yliopisto) tartuntatautien keskuksen tekemän päivitetyn kirjallisuustutkimuksen. Tässä tutkimuksessa tunnistettiin 1407 ihmisen patogeenilajia, joista 58 prosenttia oli zoonoottisia. Niistä 177:ää pidettiin "nousevina" tai "uudelleen nousevina" patogeeneina. Uusilla ja uudelleen ilmenevillä zoonoottisilla taudinaiheuttajilla oli todennäköisesti laajimmat isäntäalueet. Kirjoittajat totesivat, että vaikka zoonoottiset taudinaiheuttajat muodostavat merkittävän lähteen uusille ja uudelleen leviäville taudeille, vain pieni vähemmistö niistä kykenee aiheuttamaan suuria epidemioita ihmisväestössä, mutta H5N1-influenssakanta voi osoittautua poikkeukseksi. Uusien taudinaiheuttajien ilmaantumiseen vaikuttavia syitä ovat muun muassa ihmisen väestönkasvu, joka johtaa ihmisen tunkeutumiseen luonnonvaraisten eläinten elinympäristöön, ihmisten lisääntynyt kontakti koti- ja luonnonvaraisten eläinten kanssa, muutokset maatalouskäytännöissä LUKU 3 SEKTIO 1 ä ENNAKKOTUTKIMUSOHJEET

**Tulos**

Kehittyvät taudit ja kansainväliset matkustajat

**Esimerkki 1.2552**

Aiempien tutkimusten mukaan kennelissä olevat koirat ovat todennäköisemmin CECoV-positiivisia kuin kotieläimet. Tässä kuvataan sekä poikkileikkaus- että pitkittäistutkimuksia kahdessa pelastuskennelissä ja kahdessa eläintarhakennelissä yhdessä molekyylidiagnostiikan kanssa, jotta saadaan uutta tietoa CECoV:n epidemiologiasta. Poikkileikkaustutkimuksissa CECoV:n esiintyvyys oli yleensä korkeampi pelastuskenneleissä (13,8 % ja 33,3 %) kuin eläintenhoitokenneleissä (5,3 % ja 13,5 %). Kussakin kennelissä tyypin I CECoV oli yleisempi kuin tyypin 2 CECoV. Tyypin I keskimääräinen havaittu määrä oli 6,3 Â 10 8 gc/gm (vaihteluväli = 5 Â 10 6 , 8,5 Â 10 11 ), kun taas tyypin II määrä oli 1,3 Â 10 8 gc/gm (vaihteluväli = 3 Â 10 6 , 2,4 Â 10 10 ). Eräässä pelastuskodissa, jossa koiria seurattiin pitkittäisleikkauksena, tartunta liittyi merkittävästi majoituslohkoon sekä oleskelun pituuteen (CECoV:n lisääntynyt riski viikkoa kohti oli 1,9 prosenttia). Niistä eläimistä, joista otettiin näytteet kahteen tai useampaan otteeseen, yksikään ei ollut positiivinen saapumisen yhteydessä, ja 54,5 prosenttia heitti myöhemmin CECoV:tä, mikä viittaa siihen, että tartunta on saattanut tarttua kennelissä. Heittymismallit ja sekvenssianalyysi osoittivat, että sekä tyypin I että tyypin II CECoV:n esiintyminen tässä populaatiossa johtui sekä eläinsuojiin kulkeutumisesta että eläinsuojan sisäisestä tartunnasta. Tulokset viittaavat siihen, että jotkin kenneliympäristöt voivat olla tärkeitä CECoV-tartunnan ylläpitämisessä populaatiossa. Ehdotamme myös, että CECoV:n kaltaisten virusten monimuotoisuus näissä populaatioissa voi tarjota uudenlaisen korvamerkin bioturvallisuuden onnistumiselle.

**Tulos**

Poikkileikkaus- ja pitkittäistutkimukset koirien suolistoperäisestä koronavirustartunnasta kennelissä olevilla koirilla: Bioturvallisuuden molekyylimarkkeri.

**Esimerkki 1.2553**

Metisilliinille resistentin Staphylococcus aureus -bakteerin (MRSA) vuoksi päivystyspoliklinikalle tulevien potilaiden määrä kasvaa, mutta vain harvat tutkimukset keskittyvät bakteremiapotilaisiin. Tammikuun 2001 ja kesäkuun 2006 välisenä aikana tutkittiin 177 peräkkäisen, yliopistosairaalan päivystyspoliklinikalla käyneen MRSA-bakteremiaa sairastavan potilaan kliinisiä ominaisuuksia ja tuloksia. Potilaiden keski-ikä oli 65,8 vuotta. Terveydenhuoltoon liittyvä MRSA-bakteremia oli 76,3 prosenttia kaikista tapauksista. Katetriin liittyvä bakteremia oli yleisin infektiotyyppi (22,6 %), jota seurasivat pehmytkudosinfektio (20,9 %) ja primaarinen bakteremia (15,3 %). Eri infektiotyypit olivat merkittävästi yhteydessä erilaisiin lopputuloksiin. Kuolleisuus sairaalassa oli 33,3 %, mutta kuolleisuus laski 17,7 %:iin, kun potilaat, joilla oli nopeasti kuolemaan johtava tauti ja kuolleisuus kolmen päivän kuluessa, jätettiin pois. Kaikilla isolaateilla oli alhaisempi herkkyys vankomysiinille (pienin estävä pitoisuus (MIC) 1-2 g/ml). Kuolleisuuteen liittyviä tekijöitä olivat perussairauden vakavuus, bakteremian vakavuus ja jatkuva bakteremia. Suurentuneen MIC-arvon haitallista vaikutusta ei voitu osoittaa, vaikka potilaan lopputulokseen sovellettiin useita määritelmiä. MRSA-bakteremiaa sairastavien päivystyspoliklinikalle otettujen potilaiden kokonaiskuolleisuus on korkea; perussairauden vakavuus, bakteremian vakavuus ja jatkuva bakteremia korreloivat kuitenkin kuolleisuuden kanssa, mutta eivät MRSA-isolaattien vankomysiinin MIC-arvojen (2 g/ml) kanssa.

**Tulos**

Metisilliinille vastustuskykyistä Staphylococcus aureus -bakteremiaa sairastavien potilaiden tulokset taiwanilaisen lääketieteellisen keskuksen päivystysosastolla.

**Esimerkki 1.2554**

Taustaa: Koronavirukset (CoV) voidaan luokitella proteiinisekvenssien monimuotoisuuden perusteella alfakoronaviruksiin (ryhmä 1), betakoronaviruksiin (ryhmä 2) ja gammakoronaviruksiin (ryhmä 3). Niiden 3C:n kaltainen proteaasi (3CL pro ), joka katalysoi polyproteiinien proteolyyttistä prosessointia viruksen replikaatiota varten, on potentiaalinen koronavirustartuntojen vastainen kohde. Menetelmä/päälöydökset: Tässä profiloimme ihmisen CoV NL63:n (ryhmä 1), ihmisen CoV OC43:n (ryhmä 2a), vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) (ryhmä 2b) ja tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) (ryhmä 3) 3CL pro -molekyylien substraattispesifisyydet mittaamalla niiden aktiivisuutta substraattikirjastossa, joka koostui 1968:sta vaihtoehdosta, joissa oli yksittäisiä substituutioita asemissa P5 - P3'. Tuloksia korreloitiin rakenteellisten ominaisuuksien, kuten sivuketjujen tilavuuden, hydrofobisuuden ja korvaavien jäännösten sekundäärirakenteiden taipumusten kanssa. Kaikki 3CL pro suosivat Gln:ää P1-asemassa, Leu:ta P2-asemassa, emäksisiä jäämiä P3-asemassa, pieniä hydrofobisia jäämiä P4-asemassa ja pieniä jäämiä P1'- ja P2'-asemissa. Huolimatta siitä, että eri CoV-ryhmien 3CL pro:lla on monia yhtäläisyyksiä substraattispesifisyyksissä, substraattispesifisyyksissä havaittiin eroja P4-asemissa: IBV:n 3CL pro suosii P4-Pro:ta ja SARS-CoV:n 3CL pro suosii P4-Val:ia. Yhdistämällä P3-P5-asemien suotuisimmat jäännökset tunnistimme superaktiiviset substraattisekvenssit "VARLQQQSGF", jotka kaikki 3CL pro voi pilkkoa tehokkaasti suhteellisella aktiivisuudella 1,7-3,2, ja "VPRLQQQSGF", jonka IBV 3CL pro voi pilkkoa spesifisesti suhteellisella aktiivisuudella 4,3. Päätelmät/merkitys: Tässä tutkimuksessa on profiloitu kunkin ryhmän 1, 2a, 2b ja 3 CoV:n 3CL pro:n kattavat substraattispesifisyydet, mikä voi antaa tietoa proteaaseihin kohdistuvien laajakirjoisten peptidomimeettisten inhibiittorien rationaalisesta suunnittelusta.

**Tulos**

Ryhmän 1, 2a, 2b ja 3 koronavirusten 3C-luokan proteaasien substraattispesifisyyksien profilointi.

**Esimerkki 1.2555**

Tausta Tutkimme kliinisten, radiologisten ja virologisten muutosten ajallista etenemistä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen yhteydessä. Seurasimme 75 potilasta kolmen viikon ajan, joita hoidettiin ribaviriinia ja kortikosteroideja sisältävällä vakiohoitoprotokollalla, ja arvioimme kliinisen taudin kulkua, viruskuormitusta, huonon kliinisen lopputuloksen riskitekijöitä ja virologisten diagnoosimenetelmien hyödyllisyyttä. Tulokset Kuume ja keuhkokuume paranivat aluksi, mutta 64 (85 %) potilaalle kehittyi uusiutunut kuume keskimäärin 8-9 (SD 3-1) päivän kuluttua, 55 (73 %) potilaalla oli vetistä ripulia 7-5 (2-3) päivän kuluttua, 60 (80 %) potilaalla radiologinen oireilu paheni 7-4 (2-2) päivän kuluttua, ja hengitystieoireet pahenivat 34:llä (45 %) potilaalla 8-6 (3-0) päivän kuluttua. Alkuperäisten keuhkovaurioiden paranemiseen liittyi 34 (45 %) potilaalla uusien radiologisten vaurioiden ilmaantuminen muihin kohtiin. Yhdeksälle (12 %) potilaalle kehittyi spontaani pneumomediastinum ja 15:lle (20 %) akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) viikolla 3. Kvantitatiivinen käänteistranskriptaasin (RT) PCR nenänielun aspiraateista 14 potilaalla (neljä sairasti ARDS:ää) osoitti viruskuorman huippua 10. päivänä ja 15. päivänä alhaisempaa kuormitusta kuin sisäänottohetkellä. Ikä ja lamivudiinilla hoidettu krooninen hepatiitti B -virusinfektio olivat itsenäisiä merkittäviä riskitekijöitä ARDS:n kehittymiselle (p=0-001). SARSiin liittyvä koronavirus ulosteessa todettiin RT-PCR:llä 65:llä (97 %) 67 potilaasta 14. päivänä. Keskimääräinen aika serokonversioon oli 20 päivää. Tulkinta Johdonmukainen kliininen eteneminen, radiologisten infiltraattien siirtyminen ja käänteinen V-viruskuormitusprofiili viittaavat siihen, että paheneminen viikolla 2 ei liity kontrolloimattomaan viruksen replikaatioon, vaan saattaa liittyä immunopatologiseen vaurioon.

**Tulos**

Kliininen eteneminen ja viruskuormitus SARS-keuhkokuumeen koronaviruksen aiheuttamassa yhteisöllisessä taudinpurkauksessa: prospektiivinen tutkimus.

**Esimerkki 1.2556**

Autofagia, elintärkeä katabolinen prosessi, joka hajottaa sytoplasman komponentteja lysosomissa, on olennainen sytoprotective response patologisiin stressitekijöihin, joita esiintyy sairauksissa, kuten syövässä, iskemiassa ja infektiossa. Sen lisäksi, että autofagialla on rooli stressivasteena, sillä on solussa olennainen laadunvalvontatehtävä edistämällä pitkäikäisten proteiinien ja organellien perusliikevaihtoa sekä hajottamalla valikoivasti vaurioituneita solukomponentteja. Tämä homeostaattinen toiminto suojaa monilta erilaisilta sairauksilta, kuten neurodegeneraatiolta, myopatialta, maksasairauksilta ja diabetekselta. Tässä katsauksessa käsitellään nykyistä käsitystämme autofagian kahdesta päätehtävästä fysiologisena stressivasteena ja laadunvalvontamekanismina nisäkässoluissa ja selvitetään yksityiskohtaisesti, miten autofagian muutokset edistävät ihmisen sairauksia.

**Tulos**

Autofagia stressivasteena ja laadunvalvontamekanismina - Vaikutukset soluvammoihin ja ihmisen sairauksiin

**Esimerkki 1.2557**

Tässä esitellään uudenlaisten peptidomimeettien synteesi, jotka koostuvat toistuvista diaminopropionihappojäännöksistä, jotka on muunnettu rakenteellisesti erilaisilla heterobifunktionaalisilla polyetyleeniglykoliketjuilla (lyhennettynä DAPEG). Kehitettyjen yhdisteiden perusteella syntetisoitiin fluorogeenisten substraattien kirjasto. Kirjaston purkaminen ihmisen neutrofiilin seriiniproteaasi 4:n (NSP4) suhteen tuotti erittäin herkkiä ja selektiivisiä sisäisesti sammutettuja peptidomimeettisiä substraatteja. Saatujen peptidomimeettien in silico -analyysi paljasti vuorovaikutusverkoston läsnäolon entsyymin pinnalla sijaitsevien kaukana sijaitsevien alapaikkojen kanssa.

**Tulos**

NSP4-proteaasin PEGyloidut substraatit: Työkalu proteaasin spesifisyyden tutkimiseen OPEN

**Esimerkki 1.2558**

1) Influenssapandemioiden (1986-2003) seroepidemiologinen analyysi Shizuokan prefektuurissa ja koko Japanissa paljasti eroja maantieteellisessä, vuosittaisessa, kausittaisessa ja ikäjakaumassa. (2) 17 vuoden ajan pandemiat alkoivat yleensä joka vuosi 50. viikolla, jolloin esiintyi yli 1,0 potilasta/klinikka, saavuttivat huippunsa seuraavan vuoden 5. viikolla ja päättyivät 10-15. viikolla. Kaksi suurta A/H3N2-pandemiaa koettiin kausina 1989/1990 ja 1997/1998, ja ne vaativat yli miljoona potilasta Japanissa. (3) Heraldisina kantoina A/H3N2-kantoja (A/Sydneyn kaltaisia) löydettiin lokakuussa 1999 ja B-kantoja (B/Victoria- ja B/Yamagata-kantojen kaltaisia) havaittiin heinäkuussa ja marraskuussa 1998 sekä elokuussa ja joulukuussa 2000 Shizuokassa. B/Shizuoka/1/98-kanta rekisteröitiin kansainvälisesti rokotussuosituksena. (4) A/H3N2- ja B-viruksia havaittiin 55-78 prosentissa (lähes alle 10-vuotiaista) influenssapotilaista, joilla oli enkefalopatia vuosina 1999/2000, ja 78-91 prosentissa vuosina 2000/2001 MDCK- ja käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiomenetelmillä (RT-PCR). (5) Korkeat, yli 40:n hemagglutinaation eston (HI) titterit 250 henkilöllä osoitettiin A/Sydney/5/97 (H3N2), A/Yokohama/8/98 (H3N2), A/Panama/2007/99 (H3N2) ja A/Moskova/10/99 (H1N1) kantoja vastaan, kun taas A/Beijing/262/95 (H1N1) ja A/New Caledonia/20/99 (H1N1) -kantoja sekä B/Beijing/243/97, B/Shangdong/7/97 ja B/Yamanashi/106/98 -kantoja vastaan todettiin alhaisia tittereitä vuosina 1998-2000. (6) A/H3N2-, A/H1N1- ja B-alatyyppien anti-HA-tittereissä havaittiin selviä sukupolvien välisiä eroja lasten (0-19 vuotta), aikuisten (20-59 vuotta) ja vanhusten (yli 60 vuotta) välillä. (7) Pandemiat ovat riippuvaisia isännän immuniteetista (hankittu ja rokotettu) ja ilmasto-olosuhteista (alhainen lämpötila, alhainen kosteus ja vähäinen sademäärä), kun otetaan huomioon korkeapatogeeniset lintuinfluenssavirukset (HPAI) (A/H5N1, A/H7N7), kuten vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) koronavirus vuonna 2002 -

**Tulos**

Influenssapandemioiden seroepidemiologinen analyysi Shizuokan prefektuurissa ja koko Japanissa esiintyneistä influenssapandemioista

**Esimerkki 1.2559**

Äskettäin tunnistettu betakoronavirus, ihmisen koronavirus EMC (HCoV-EMC), on eristetty useista Lähi-idän hengitystie- ja munuaissairauksista kärsivistä potilaista. Vaikka tartunnan saaneita potilaita on tunnistettu vain muutama, tartunnan kuolleisuus on yli 50 prosenttia. HCoV-EMC on tunnetumman serkkunsa SARS-CoV:n (severe acute respiratory syndrome coronavirus) tavoin ilmeisesti peräisin lepakoista. Äskettäin mBio-lehdessä julkaistussa artikkelissa Müller ym. kuvasivat useita tärkeitä eroja näiden kahden viruksen välillä [M. A. Müller ym., mBio 3(6):e00515-12, 2012, doi:10.1128/mBio.00515-12]. Toisin kuin SARS-CoV, HCoV-EMC voi infektoida suoraan lepakkosoluja. Tärkeää on, että HCoV-EMC ei pääse soluihin SARS-CoV:n reseptorin, ihmisen angiotensiinikonvertoivan reseptorin -2 (hACE2) avulla. Nämä tulokset kannustavat voimakkaasti HCoV-EMC:n käyttämän isäntäsolureseptorin tunnistamiseen. Reseptorin tunnistaminen antaa tietoa keuhko- ja munuaissairauksien patogeneesistä ja voi myös ehdottaa uusia terapeuttisia toimenpiteitä. Viittaus Perlman S, Zhao J. 2013. Ihmisen koronavirus EMC ei ole sama kuin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus. mBio 4(1):e00002-13.

**Tulos**

Ihmisen koronavirus EMC ei ole sama kuin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus.

**Esimerkki 1.2560**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. Cómo citar este artículo: Reina J, et al. Etiología viral de las exacerbaciones de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la época invernal. Med Clin (Barc). 2019. https://doi.

**Tulos**

Lehdistössä oleva artikkeli G-malli

**Esimerkki 1.2561**

Biologinen riski liittyy monenlaisiin mahdollisiin skenaarioihin, jotka voidaan luokitella kolmeen luokkaan: luonnossa esiintyvät, tahattomat ja tahalliset. Tällaisten tapahtumien ennaltaehkäisy ja hallinta edellyttävät kohdennettuja toimenpiteitä kansallisella ja kansainvälisellä tasolla bioturvallisuuden ja bioturvallisuuden osalta: optimoidulla toiminnalla voidaan minimoida tapahtuman todennäköisyys, mutta myös haitalliset lyhyen aikavälin (esim. uhrien määrä, väestön reaktio...) ja pitkän aikavälin (esim. krooniset sairaudet, ekologiset muutokset, kaupankäynnin väheneminen...) seuraukset. Luonnollisiin skenaarioihin kuuluvat yleiset, puhkeavat/toistuvasti puhkeavat ja krooniset tartuntataudit: niitä aiheuttavat biologiset taudinaiheuttajat, jotka voivat esiintyä yhteisöissä normaalisti akuutteina tai kroonisina sairauksina tai ilmaantua yhtäkkiä aiheuttaen uusia tai harvinaisia oireyhtymiä. Erityisesti monet ympäristö- ja inhimilliset tekijät voivat vaikuttaa uusiin ja uudelleen puhkeaviin tauteihin: esimerkiksi kaupungistuminen ja ihmisten liikkuvuus helpottavat mikro-organismien leviämistä, kun taas ilmastonmuutokset todennäköisesti aiheuttavat taudinaiheuttajien vektorien siirtymistä muualle. Tahattomat tapahtumat johtuvat yleensä tutkimus- ja diagnostiikkatoiminnasta: laboratoriot ovat paikkoja, joissa käsitellään biologisia tekijöitä, ja bioturvallisuustoimenpiteiden puute tai huolimattomuus voi johtaa tahattomaan leviämiseen; niin sanotut laboratoriotartunnat ovat tärkein seuraus, koska ne aiheuttavat patologisia sairauksia laboratoriotyöntekijöille, mutta ne voivat tarttua myös väestöön. Biologisten aineiden tahallinen käyttö liittyy tiukasti terroritoimintaan: mikro-organismit soveltuvat hyvin tähän tarkoitukseen, koska ne ovat piilossa ja leviävät helposti. Tässä luvussa esitetään yhteenveto biologisten Alessandro Mancon ja Davide Mileto osallistuivat yhtä lailla tähän työhön.

**Tulos**

Luonnossa esiintyvien tartuntatautien aiheuttamat maailmanlaajuiset uhat

**Esimerkki 1.2562**

Ihmisen papilloomaviruksen (HPV) E6- ja E7-proteiineja koodaavien geenien esiintyminen ja johdonmukainen ilmentyminen suurimmassa osassa kohdunkaulan kasvaimia tarjoaa mahdollisuuden immunoterapeuttiseen lähestymistapaan taudin torjumiseksi. Tässä raportissa kuvataan sellaisen rekombinanttirokoteviruksen rakentaminen ja karakterisointi, joka on suunniteltu ilmentämään HPV16- ja HPVl8-virusten E6- ja E7-proteiinien modifioidut muodot, jotka ovat yleisimmin kohdunkaulan syöpään liittyviä viruksia. Rekombinantti-virus (nimeltään TA-HPV) perustui Wyethin rokotekantaan, ja sen osoitettiin ilmentävän haluttuja geenituotteita. Hiirillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että rekombinantti-virus oli vähemmän neurovirulentti kuin emovirus ja kykeni indusoimaan HPV-spectftc CTL-vasteen. Tämä prekliininen arviointi on tarjonnut perustan ihmiskokeiden aloittamiselle kohdunkaulan syöpäpotilailla. Copyright 0 1996 Elsevier Science Ltd.

**Tulos**

Ihmisen papilloomaviruksen proteiineja ilmentävän rekombinanttirokoteviruksen rakentaminen ja karakterisointi kohdunkaulan syövän immunoterapiaa varten.

**Esimerkki 1.2563**

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida multipleksi-reaaliaikaisen PCR-testin hyödyllisyyttä diagnostisessa ja terapeuttisessa prosessissa keuhkokuumeen vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla ja liitännäissairauksien rasittamilla lapsilla. Menetelmät. Tutkimusryhmään kuului 97 Poznańin Karol Jonscher -opetussairaalassa keuhkokuumeen vuoksi sairaalahoitoa saanutta lasta, joiden kohdalla käytettiin multipleksi-reaaliaikaisia PCR-testejä (FTD respiratory pathogens 33; fast-track diagnostics). Tulokset. Positiivisia testituloksia saatiin 74 potilaalla (76,3 %). Ryhmän keski-ikä oli 56 kuukautta. Viruksia havaittiin 61 näytteessä (82 % kaikista positiivisista tuloksista); bakteeritekijöitä havaittiin 29 näytteessä (39 % kaikista positiivisista tuloksista). Liitännäissairauksia todettiin 90 lapsella (92,78 %). Saatujen tulosten perusteella muodostettiin viisi potilasryhmää: viruksen aiheuttama infektion etiologia, 34 potilasta; bakteerien aiheuttama etiologia, 7 potilasta; sekamuotoinen etiologia, 23 potilasta; pneumokysta, 9 potilasta; ja ei diagnosoitua etiologiaa, 24 potilasta. Päätelmät. Analyysimme osoitti, että virusten osuus vakavien keuhkoinfektioiden aiheuttajana on merkittävä lapsilla, joilla on liitännäissairauksia. Multiplex-reaaliaikaiset PCR-testit osoittautuivat hyödyllisemmiksi keuhkokuumeen etiologian määrittämisessä sairaalahoitoon joutuneilla lapsilla kuin perinteiset mikrobiologiset tutkimukset.

**Tulos**

Multiplex Real-Time PCR -testien hyödyllisyyden arviointi sairaalahoidossa olevien lasten keuhkokuumeen diagnostiikassa ja hoidossa: Yhden keskuksen kokemus

**Esimerkki 1.2564**

Mallintekijät julkaisivat harkittuja artikkeleita vuoden 2003 SARS-kriisin jälkeen, mutta niiden reaaliaikainen vaikutus maailmanlaajuiseen reagointiin oli vähäinen, jos lainkaan, ja ne saattoivat jopa tahattomasti vaikuttaa siihen, että epidemian torjuntakeinoista vallitsi pitkään jatkunut väärinkäsitys. Minkä tahansa toimenpiteen vaikutus riippuu sen tehokkuudesta ja vaikuttavuudesta, ja tartunnan saaneiden henkilöiden tehokasta eristämistä ennen kuin he oireilevat, on vaikea kuvitella. Tästä huolimatta karanteenin mahdollisia vaikutuksia tutkittaessa tehokkuuden ja vaikuttavuuden tulosta vaihdeltiin koko yksikkövälin ajan. Toinen virhe oli se, että tapahtumahetkiin sovitettiin toistuvasti muutoin sopivia gammajakaumia riippumatta siitä, olivatko ne pysyviä vai eivät, erityisesti alkamis- ja eristämisväleihin, joiden asteittainen lyheneminen vaikutti ilmeisesti SARSin hallintaan. Tuntemattoman biologiansa vuoksi uudet taudit ovat haastavampia kuin tutut ihmisen vitsaukset. Esimerkiksi influenssa toistuu vuosittain, ja sitä on mallinnettu perusteellisemmin kuin mitään muuta tartuntatautia. Lisäksi mallit sisällytettiin valmiusharjoituksiin, joiden aikana luotiin työsuhteita, jotka tuottivat tulosta vuoden 2009 A/H1N1-pandemian aikana. Jotta voisimme antaa mahdollisimman tarkkoja ja oikea-aikaisia neuvoja erityisesti sellaisten toimenpiteiden mahdollisista vaikutuksista, joiden tarkoituksena on valvoa ihmisten uusien taudinaiheuttajien aiheuttamia tauteja, meidän on ymmärrettävä politiikkasuuntautuneen mallintamisen arvo ja vaikeus. SARSin mallintamisesta saatujen näkemysten tehokas välittäminen auttaa varmistamaan, että poliittiset päättäjät ottavat mallintajat mukaan tuleviin uusien tartuntatautien puhkeamisiin. Näin ollen havainnollistamme heurististen argumenttien ja tuttujen havaintojen kuvailevien analyysien avulla sitä, miten SARSia voitiin hallita yhä tarkempien diagnoosien ja tehokkaan eristämisen ohella yhä oikea-aikaisemmalla hoitoon hakeutumisella. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Mallintaminen ja kansanterveydelliset hätätilanteet: SARSin opetukset

**Esimerkki 1.2565**

Ihmisen papilloomaviruksen kaltaiset hiukkaset (HPV VLP) muodostavat perustan nykyisille HPV-rokotteille. Olemme aiemmin osoittaneet, että hengitystieoireyhtymäviruksen (RSV) M/M2-malliantigeeniä ilmentävän DNA:n kapsidointi HPV-pseudovirioihin (PsV) on immunogeeninen, kun se annetaan intravaginaalisesti. Koska HPV-kapsidit ovat trooppisia tyvi-epiteelille, ne ovat houkuttelevia kantajia iholle suunnattua rokotusta varten mikroneuloja käyttäen. Tässä tutkimuksessa kysyimme: 1) voisivatko mikroneuloilla annetut HPV16 VLP:t saada aikaan suojaavan immuunivasteen HPV16:lle ja 2) voisivatko mikroneuloilla annetut HPV16 PsV-kapsidiplasmidit saada aikaan immuunivasteen sekä HPV:lle että siirtogeenin antigeenille. HPV16 VLP:llä päällystetyillä mikroneuloilla immunisoidut hiiret synnyttivät voimakkaita neutraloivia vasta-aineita ja olivat suojassa HPV16-haasteelta. Tämän jälkeen testattiin HPV16-M/M2- tai HPV16-F-proteiinilla (RSV:n geeneillä) päällystettyjä mikroneulamassoja, ja immunisoinnin jälkeen havaittiin annosriippuvaisia HPV- ja F-spesifisiä vasta-ainevasteet ja RSV-haasteen jälkeen M/M2-spesifisiä T-soluvasteet. HPV16 PsV-F-immunisoidut hiiret olivat täysin suojattuja HPV16 PsV:n aiheuttamalta haasteelta, ja niiden RSV-viruskuorma keuhkoissa ja nenässä väheni intranasaalisen RSV-haasteen jälkeen. Yhteenvetona voidaan todeta, että HPV16 PsV:n kapsidoitu DNA, joka annettiin mikroneuloilla, aiheutti neutraloivan vasta-ainevasteen HPV:tä vastaan ja pohjusti vasta-aine- ja T-soluvasteet RSV-antigeeneille, joita kapsidoidut plasmidit koodasivat. Vaikka DNA-komponentin immunogeenisuus oli juuri ja juuri annosvastekynnyksen yläpuolella, HPV-spesifinen immuniteetti oli vankka. Yhdessä nämä tiedot viittaavat siihen, että mikroneuloilla tapahtuva lyofilisoidun HPV PsV:n antaminen voisi tarjota käytännöllisen, termostabiilin yhdistelmärokotteen, jota voitaisiin kehittää kliinistä arviointia varten.

**Tulos**

Ihmisen papilloomaviruksen pseudovirus-ekapsidoitujen plasmidien rokottaminen ihoon mikroneulojen avulla.

**Esimerkki 1.2566**

Koronavirukset (CoV) ovat aiheuttaneet tappavia keuhkokuume-epidemioita ihmisissä 2000-luvun alusta lähtien. Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus (SARS-CoV) ilmaantui vuonna 2002, ja se aiheutti epidemian, joka levisi viiteen maanosaan ja johti 10 prosentin kuolemantapauksiin, ennen kuin se saatiin hallintaan vuonna 2003 (vuonna 2004 raportoitiin uusia tapauksia). Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) ilmaantui Arabian niemimaalla vuonna 2012, ja se on aiheuttanut toistuvia taudinpurkauksia ihmisissä, joissa kuolleisuusaste on 35 prosenttia. SARS-CoV ja MERS-CoV ovat zoonoottisia viruksia, jotka ylittivät lajirajan lepakoiden/palmusivettien ja dromedaarikameleiden avulla. Mitään erityistä hoitoa tai rokotetta ei ole hyväksytty mitään näistä kuudesta ihmisen koronaviruksesta, mikä korostaa tarvetta tutkia virusten pääsyä ja lajien välistä siirtymistä sääteleviä periaatteita sekä varautua zoonoottisiin taudinpurkauksiin, joita todennäköisesti esiintyy nisäkkäissä ja linnuissa esiintyvien CoV-virusten suuren reservoirin vuoksi. Seuraavassa tarkastelemme viimeaikaisista rakenteellisista ja biokemiallisista tutkimuksista saatua käsitystä koronavirusten käyttämästä tartuntamekanismista.

**Tulos**

Rakenteellinen oivallus coronaviruksen sisäänpääsystä

**Esimerkki 1.2567**

Tarttuvan retrovirushiukkasen muodostumisen pakollinen vaihe on sen kuoriglykoproteiinin (Env) hankkiminen. Tämä vaihe tapahtuu poikkeuksetta siten, että Env asettuu isännän kalvoon viruksen nuppuuntumiskohtaan ja liitetään isännän kalvon mukana viruspartikkeliin. Tämä viruksen elinkaaren vaihe vaikuttaa tietyllä tavalla epätarkalta. Env:ssä tai retroviruksen rakenneproteiinissa Gagissa ei ole mitään tiettyä sekvenssiä, joka olisi välttämätön infektiivisen Env:n sisältävän partikkelin tuottamiseksi. Lisäksi Env-vialliset provirukset voivat tuottaa tehokkaasti infektiivisiä hiukkasia, joissa on jokin monista vieraista retroviruksen Env-glykoproteiineista tai jopa muiden virusten sukulaisperheiden glykoproteiineja, mitä kutsutaan pseudotyypitykseksi. Yhä useammat todisteet viittaavat kuitenkin siihen, että Env:n sisällyttäminen ei ole passiivista eikä satunnaista. Env:n tarkkaan kontrolloituun omaksumisprosessiin näyttää pikemminkin vaikuttavan useita redundantteja mekanismeja, joista monet ovat ilmeisesti käytössä monissa eri kuoriviruksissa. Tässä katsauksessa esitellään ja käsitellään näyttöä näistä erilaisista mekanismeista, jotka edistävät sisällyttämistä.

**Tulos**

Retrovirusten Env-glykoproteiinien hankkimismekanismit

**Esimerkki 1.2568**

B-hepatiittiviruksen (HBV) L-, M- ja S-proteiineja sisältävä kuori on välttämätön viruksen pääsyn ja kypsymisen kannalta. HBV:n suoraa visualisointia varten selvitimme, voisiko kuoren kokoonpanoon mahtua vihreää fluoresoivaa proteiinia (GFP). Vaikka GFP:n C-terminaalinen lisäys S:n trans-dominanttiin negatiivisesti esti tyhjien kuoripartikkelien erittymisen, N-terminaalinen GFP-fuusio S:ään (GFP.S) integroitui yhdessä kuoreen, jolloin syntyi fluoresoivia partikkeleita. Mikroskooppi- ja topogeneesianalyysit osoittivat, että GFP.S:n asianmukainen solunsisäinen jakautuminen ja laskostuminen, jota hiukkasten vienti edellyttää, pelastettiin proteiinien välisillä vuorovaikutuksilla villityyppisen S:n kanssa. Näin havaittiin GFP:n kaksoissijainti, kuoren sisällä ja ulkopuolella. GFP.S myös pakattiin tehokkaasti viruksen kuoreen, ja nämä GFP-merkityt virionit säilyttivät kyvyn kiinnittyä HBV-reseptoripositiivisiin soluihin in vitro. Yhdessä GFP-merkittyjen virionien pitäisi soveltua HBV:n sisään- ja ulostulon seurantaan elävissä hepatosyyteissä. D 2004 Elsevier Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

**Tulos**

Vihreän fluoresoivan proteiinin toiminnallinen sisällyttäminen hepatiitti B -viruksen kuorihiukkasiin.

**Esimerkki 1.2569**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronavirus 2 (SARS-CoV-2) on kehittynyt pandemiaksi, johon liittyy huomattava sairastuvuus ja kuolleisuus. WHO ja Yhdysvaltain tautien valvonta- ja ehkäisykeskus (CDC) ovat antaneet väliaikaiset kliiniset ohjeet sellaisten potilaiden hoitoa varten, joilla on varmistunut koronavirustauti , mutta vakavien COVID-19-tautien ennusteeseen liittyvistä virologisista ja kliinisistä ominaisuuksista on vain vähän tietoa. Yhteensä 50 vaikeaa COVID-19-tautia sairastavaa potilasta jaettiin hyvään ja huonoon toipumisryhmään. SARS-CoV-2:n dynaamista viruksen irtoamista ja serologisia ominaisuuksia tutkittiin. Tunnistettiin riskitekijät, jotka liittyivät huonoon toipumiseen ja keuhkovaurioiden resoluutioon. Lisäksi luonnehdittiin viruksen irtoamisen, pro-inflammatorisen vasteen ja keuhkovaurioiden kehittymisen välisiä mahdollisia yhteyksiä. Yhteensä 58 prosentilla potilaista toipuminen oli heikkoa, ja heillä oli todennäköisemmin pitkittynyt viruksen irtoamisväli. Pisin viruksen irtoaminen oli 57 päivää oireiden alkamisesta. Vanhempi ikä, hyperlipemia, hypoproteinemia, kortikosteroidihoito, konsolidoituminen rintakehän tietokonetomografiassa (CT) ja pitkittynyt SARS-CoV-2 IgM-positiivisuus olivat kaikki yhteydessä huonoon toipumiseen. Lisäksi keuhkovaurioiden heikentyneen resoluution todennäköisyys oli suurempi potilailla, joilla oli hypoproteinemia, hyperlipemia ja kohonneet IL-4- ja ferritiinipitoisuudet. Lopuksi viruksen irtoaminen ja proinflammatoriset vasteet korreloivat läheisesti keuhkoleesioiden kehittymisen kanssa rintakehän TT:ssä. : medRxiv preprint Vaikeaa COVID-19:tä sairastavilla potilailla SARS-CoV-2-infektio pitkittyy ja viruksen ajoittainen irtoaminen viivästyy. Iäkkäämpää ikää, hyperlipemiaa, hypoproteinemiaa, kortikosteroidien käyttöä ja pitkittynyttä SARS-CoV-2 IgM-positiivisuutta voidaan käyttää huonosti toipuvien potilaiden ennustetekijöinä.

**Tulos**

Vaikean COVID-19:n ennusteeseen vaikuttavat virologiset ja kliiniset ominaisuudet: retrospektiivinen havainnointitutkimus Wuhanissa, Kiinassa.

**Esimerkki 1.2570**

Taustaa: Yksi yleisimmin käytetyistä suojatyyppisistä rokotusmenetelmistä tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta vastaan broilereilla EU:ssa on Ma5- ja 4/91-rokotekantojen samanaikainen tai vuorotteleva käyttö. IB-rokotuksen ja infektion jälkeen stimuloidaan systeemistä ja ylähengitysteiden (URT) humoraalista ja soluvälitteistä immuniteettia (CMI). Tämän stimulaation taso korreloi IB:tä vastaan saadun suojan tason kanssa. Tulokset: Olemme tutkineet URT:n ja systeemisen, soluvälitteisen ja humoraalisen immuniteetin kehittymistä kaupallisilla broilereilla, jotka on rokotettu Ma5- ja/tai 4/91-kannoilla kuoriutumispäivänä. Osoitimme, että Ma5- ja 4/91-kannalla samanaikaisesti rokotettu ryhmä kehitti toivotuimman immuniteetin, joka kuvastaa CD8+ T-solujen stimulaation tasoa pernassa ja Harderin rauhasessa sekä IgA- ja IgY-pitoisuuksia URT-huuhteluissa ja seerumissa sekä niiden ristireaktiivisuutta 7 IBV-kannan kanssa. Päätelmät: Vaikka emme pystyneet suoraan osoittamaan, miksi Ma5 + 4/91 -protokolla on niin tehokas, näyttää siltä, että siinä yhdistyvät monovalenttisen rokotuksen edut joko Ma5:llä tai 4/91:llä, ja vaikka Ma5 näyttäisi stimuloivan CMI:tä tehokkaammin, 4/91-kanta synnyttää laajemman immuunijärjestelmän ristireaktiivisuuden kirjon ja suuremman URT-IgA-tuotannon.

**Tulos**

Immunologiset näkökohdat suojatyyppi-rokotusstrategian tehokkuudesta kanan tarttuvaa keuhkoputkentulehdusta vastaan.

**Esimerkki 1.2571**

Glycyrrhetiinihappo (GA) on Glycyrrhiza glabra -yrtin tärkein ainesosa, ja monet sen johdannaiset osoittavat laajaa antiviraalista vaikutusta. Tässä tutkimuksessa syntetisoitiin kuparikatalysoidun atsidi-alkyylisykliliitosreaktion avulla 18 vesiliukoista b-syklodekstriini (CD)-GA-konjugaattia, joissa GA oli kovalenttisesti kytketty b-CD:n primaaripinnalle käyttäen 1,2,3-triatsoliosaa sekä eri pituisia linkkereitä. Kaikkien näiden konjugaattien hydrofobisuus (AlogP) oli alhaisempi kuin niiden emoyhdisteen GA:n, mikä johtui kiinnitetystä b-CD-osasta. Per-O-metyloitua b-CD-GA-konjugaattia (35) lukuun ottamatta kaikki muut konjugaatit eivät osoittaneet merkittävää sytotoksisuutta MDCK-soluille, ja näitä konjugaatteja testattiin sitten A/WSN/33 (H1N1) -virusta vastaan sytopaattisen vaikutuksen määrityksellä. Alustavat tulokset osoittivat, että kuusi konjugaattia osoitti lupaavaa viruslääkkeiden vastaista aktiivisuutta, ja GA:n C-3- ja C-30-konjugaatit sietivät joitakin muutoksia. Tuloksemme viittaavat siihen, että GA:ta voitaisiin käyttää johtavana yhdisteenä mahdollisten influenssaviruslääkkeiden kehittämisessä.

**Tulos**

Vesiliukoisten b-syklodekstriini-glykyrretiinihappokonjugaattien synteesi ja rakenne-aktiivisuussuhdetutkimukset mahdollisina influenssaviruksen vastaisina aineina

**Esimerkki 1.2572**

Tässä artikkelissa esitellään leimaton affiniteettipohjainen kapasitiivinen biosensori, jossa käytetään interdigitoituneita elektrodeja. Käyttämällä optimoitua DNA-koettimen valmistusprosessia, jolla minimoitiin epäpuhtauksien vaikutus kaupallisessa tioloidussa DNA-koettimessa, elektrodin pinta funktionalisoitiin 24-nukleotidin DNA-koettimilla, jotka perustuivat Länsi-Niilin viruksen sekvenssiin (Kunjin-kanta). Biosensorilla on kyky havaita komplementaarisia DNA-fragmentteja, joiden havaitsemisraja on jopa 20 DNA-kohdemolekyyliä (1,5 aM-alue), joten se soveltuu käytännölliseksi point-of-care (POC) -alustaksi alhaisen kohdemäärän kliinisiä sovelluksia varten ilman monistamisen tarvetta. Biosensorin havaitsemisen toistettavuutta parannettiin puhdistettujen yksisäikeisten DNA-koetinoligomeerien tehokkaalla kovalenttisella immobilisoinnilla puhdistettuihin kultaisiin mikroelektrodiin. Alhaisen havaitsemisrajan lisäksi biosensorin dynaaminen havaitsemisalue oli 1 ml À 1 - 10 5 ml À 1 kohdemolekyyliä (20-2 miljoonaa kohdetta), joten se soveltuu näytteiden analysointiin tyypillisessä kliinisessä sovellusympäristössä. Tässä artikkelissa esitetyt sitoutumistulokset validoitiin käyttämällä fluoresoivia oligomeereja.

**Tulos**

Herkkä DNA-kapasitiivinen biosensori, jossa käytetään interdigitoituneita elektrodeja.

**Esimerkki 1.2573**

Ihmisen metapneumovirus (hMPV) on hengitystievirus, jota havaitaan ≥ 9 prosentilla allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) vastaanottajista, joille se voi aiheuttaa merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Koska tehokkaita viruslääkkeitä ei ole, tutkimme mahdollisuuksia immunoterapeuttiseen interventioon adoptiivisesti siirrettyjen T-solujen avulla. Siten luonnehdimme solujen immuunivasteen virukselle ja tunnistimme F-, N-, M2-1-, M- ja P-antigeenit immunodominantteina. Reaktiiviset T-solut olivat polyklonaalisia (eli ne ilmentivät CD4- ja CD8-arvoja), T-helper-tyypin 1 polarisoituneita ja polyfunktionaalisia (eli ne tuottivat interferoni γ:tä, tuumorinekroositekijä α:ta, granulosyytti-makrofagikoloniaa stimuloivaa tekijää ja granzyymi B:tä), ja ne kykenivät tappamaan autologisia antigeenillä kuormitettuja kohteita. HMPV-spesifisten T-solujen havaitseminen HSCT-vastaanottajilla, jotka endogeenisesti hallitsivat aktiivisia infektioita, tukee T-soluimmuniteetin kliinistä merkitystä suojaavien viruslääkkeiden välittämisessä. Tuloksemme osoittavat, että immunoterapian kehittäminen on mahdollista immuunipuutteisille potilaille, joilla on hallitsemattomia infektioita.

**Tulos**

Ihmisen metapneumoviruksen immunologinen profilointi kohdennetun immunoterapian kehittämistä varten.

**Esimerkki 1.2574**

RNA-virusten replikaation aikana tuotetaan tavallisesti kaksijuosteista RNA:ta (dsRNA), joka aiheuttaa isännän synnynnäisen immuunivasteen. Suurin osa geenien aktivoitumisesta johtuu sytokiinivälitteisestä, mutta metylaatiovälitteisestä aktivoitumisesta ei vielä tiedetä. Tutkimuksessa DNA-metylomi integroitiin aiempiin transkriptomitietoihimme, jotta voidaan tutkia eri tavoin metyloituja alueita ja geenejä MeDIP-sirutekniikan avulla. Havaitsimme, että 15, 37 ja 18 geenin transkriptioekspressiot olivat negatiivisessa yhteydessä niiden promoottorin DNA-metylaatiotasoihin PolyI:C:llä, Aza-CdR:llä sekä PolyI:C:llä ja Aza-CdR:llä käsitellyissä soluissa verrattuna käsittelemättömiin soluihin. GO-analyysi paljasti hypometyloituneita geenejä (BNIP3L ja CDK9) ja hypermetyloituneen geenin (ZC3HAV1), jotka osallistuvat isännän vasteeseen viruksen replikaatiolle. Tuloksemme viittaavat siihen, että nämä uudet DNA-metylaation kohteena olevat geenit voivat olla potentiaalisia merkkiaineita, jotka liittyvät viruksen replikaatioon ja isännän synnynnäiseen immuunivasteeseen, jotta voidaan luoda tartuntatautien lääketieteellinen malli. PolyI:C:llä käsitellyt solut (P < 0,05) [2] . Näistä DEG:istä kahdeksantoista on Lyhenteet: PK15, sian munuaisepiteelisolulinja; dsRNA, kaksisäikeinen RNA; PolyI:C, synteettinen viruksen kaltainen dsRNA-analogipolyinosiini: polysytidyylihappo; Aza-CdR, DNA-metyylitransferaasien estäjä 5-atsa-2′-deoksisytidiini; P, PK15-solujen solunulkoinen käsittely PolyI:C:llä; A, PK15-solujen käsittely Aza-CdR:llä; P+A, PK15-solujen käsittely PolyI:C:llä ja sen jälkeen Aza-

**Tulos**

DNA-metylaation säätelemien uusien isäntägeenien tunnistaminen, jotka ovat merkityksellisiä viruksen replikaation estämisen kannalta sian PK15-solussa käyttämällä kaksisäikeistä RNA:ta jäljitteleviä aineita ja DNA-metyylitransferaasin estäjää.

**Esimerkki 1.2575**

Tartuntataudit aiheuttavat suuren ja monissa yhteyksissä kasvavan taakan ihmisten terveydelle, mutta ne rikkovat useimpia klassisen epidemiologisen tilastoinnin oletuksia ja vaativat siksi matemaattisesti kehittyneen lähestymistavan. Viruksen irtoamistietoja kerätään ihmistutkimuksissa - joko kun vapaaehtoiset saavat tartunnan taudista tai kun jo olemassa olevia tapauksia rekrytoidaan - joissa mitataan elävän viruksen määrää ajan mittaan. Näitä tietoja on perinteisesti ollut vaikea analysoida, koska parametrien välillä on voimakkaita ja monimutkaisia korrelaatioita. Näytämme tässä, miten Bayesin lähestymistapa käänteisongelmaan yhdessä nykyaikaisten Markovin ketjujen Monte Carlo -algoritmien kanssa, jotka perustuvat informaatiogeometriaan, voi ratkaista nämä vaikeudet ja antaa tietoa kahden yleisimmän ihmispatogeenin - influenssan ja noroviruksen - sekä Ebola-virustautien tautidynamiikasta.

**Tulos**

Bayesilainen epävarmuuden kvantifiointi influenssan, noroviruksen ja Ebolan tarttuvuuden osalta tietogeometrian avulla.

**Esimerkki 1.2576**

Viroporiinit ovat pieniä hydrofobisia virusproteiineja, jotka oligomerisoituvat muodostaen vesihuokosia solukalvoille. Viime vuosina tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että viroporiineilla on tärkeitä tehtäviä viruksen replikaation aikana ja että ne vaikuttavat viruksen patogeenisyyteen. Useiden viroporiinien on myös osoitettu lokalisoituvan endoplasmiseen retikulumiin (ER) ja/tai siihen liittyviin kalvo-organelleihin. Itse asiassa useimpien RNA-virusten replikaatio liittyy läheisesti ER:ään, ja niiden on todettu aiheuttavan ER-stressiä infektoituneissa soluissa. Toisaalta autofagia on evolutiivisesti konservoitunut "itseään syövä" mekanismi, jota on havaittu myös RNA-virusten infektoimissa soluissa. Sekä ER-stressin että autofagian tiedetään myös muokkaavan monenlaisia signaalireittejä, kuten tulehdusta edistävää ja synnynnäistä immuunivastetta, ja ne muodostavat siten merkittävän osan isännän ja virusten vuorovaikutuksesta. Tässä katsauksessa käsitellään viroporiinien mahdollista osallistumista viruksen aiheuttamaan ER-stressiin ja autofagiaan.

**Tulos**

Viroporiinien uudet roolit ER-stressivasteessa ja autofagian induktiossa virusinfektion aikana.

**Esimerkki 1.2577**

Arvioimme seerumin virtsahapon (SUA) vaikutusta kroonista dialyysihoitoa saavien potilaiden kuolleisuuteen. Kaikkiaan 4132 aikuista dialyysipotilasta rekisteröitiin prospektiivisesti elokuun 2008 ja syyskuun 2014 välisenä aikana. Heidän joukostaan otimme mukaan 1738 potilasta, jotka jatkoivat dialyysihoitoa vähintään 3 kuukautta ja joilla oli tietokannassa käytettävissä oleva SUA. Luokittelimme ajan keskiarvona lasketun SUA:n (TA-SUA) viiteen ryhmään: <5,5, 5,5-6,4, 6,5-7,4, 7,5-8,4 ja ≥8,5 mg/dl. Coxin regressioanalyysia käytettiin kaikkien syiden kuolleisuuden vaarasuhteen (HR) laskemiseen SUA-ryhmän mukaan. Keskimääräinen TA-SUA-taso oli hieman korkeampi miehillä kuin naisilla. Potilailla, joilla oli alhaisempi TA-SUA-taso, oli yleensä alhaisempi painoindeksi (BMI), fosfori, seerumin albumiinipitoisuus, suurempi osuus diabetes mellitusta (DM) ja suurempi osuus aliravitsemusta subjektiivisessa kokonaisarvioinnissa (SGA). Keskimääräisen 43,9 kuukauden seurannan aikana 206 potilasta kuoli. Potilailla, joilla oli korkein SUA, oli samanlainen riski kuin kolmessa keskimmäisessä TA-SUA-ryhmässä, mutta alhaisimmassa TA-SUA-ryhmässä kuolleisuuden riski oli merkittävästi kohonnut. Alin TA-SUA-ryhmä oli merkittävästi yhteydessä lisääntyneeseen kokonaiskuolleisuuteen (korjattu HR 1,720; 95 prosentin luottamusväli 1,007-2,937; P = 0,047), vaikka demografiset, liitännäissairauksiin liittyvät, ravitsemukseen liittyvät muuttujat ja lääkkeiden käyttö, jotka voivat vaikuttaa SUA-tasoihin, oli korjattu. Tämä yhteys oli selvä potilailla, jotka olivat hyvin ravittuja SGA:n mukaan, joilla seerumin albumiinitaso oli säilynyt, joilla oli korkeampi BMI ja joilla oli samanaikainen DM, vaikka näillä muuttujilla ei ollut merkittävää vuorovaikutusta TA-SUA:n ja kuolleisuuden välisessä suhteessa lukuun ottamatta DM:ää. Yhteenvetona voidaan todeta, että matalampi TA-SUA-taso < 5,5 mg/dl ennusti kokonaiskuolleisuutta kroonista dialyysihoitoa saavilla potilailla. Lyhenteet: ESRD = loppuvaiheen munuaistauti, TA-SUA = seerumin virtsahapon aikakeskiarvo.

**Tulos**

Seerumin alhaisempi virtsahappopitoisuus ennustaa kuolleisuutta dialyysipotilailla

**Esimerkki 1.2578**

SARS-CoV-piikin heptadi-toistot 1 ja 2, joita kutsutaan nimillä HR1 ja HR2, ovat kriittisessä asemassa viruksen pääsyssä. Lisäksi HR1:stä ja HR2:sta peräisin olevat vapaat peptidit estävät SARS-CoV:n pääsyä. Tässä työssä käytimme sirkulaaridikroismia osoittaaksemme, että HR2-kierteen muodostuminen indusoituu pH 5:ssä, joka on endosomin pH. Lisäksi osoitamme, että HR2-kierre stabiloituu edelleen fysiologisissa ionivahvuuksissa. Yhdessä nämä havainnot tarjoavat uutta tietoa SARS-CoV:n sisäänpääsymekanismista ja viittaavat siihen, että HR2 voi olla houkutteleva kohde terapeuttiselle interventiolle.

**Tulos**

SARS-CoV:n heptadi-toisto 2 osoittaa pH-indusoitua kierteiden muodostumista.

**Esimerkki 1.2579**

Keuhkojen ja keskushermoston invasiivinen aspergilloosi ja keuhkojen Legionella pneumophilia serotyypin 1 infektio diagnosoitiin 22 kuukauden ikäisellä lapsella T-lymfoblastileukemian induktiohoidon aikana. Ympäristötutkimuksissa eli sairaalan vesijärjestelmästä otetuissa näytteissä ei havaittu Legionellaa. Potilas on saattanut altistua veden välityksellä tarttuville taudinaiheuttajille veden päätepisteen suodatuksesta huolimatta teknisen laitteen ansiosta, jolla suihkun jälkeen letkusta vapautetaan vesijäännösvesi. Natriumkloridi-nenäsuihkeen todettiin olevan kontaminoitunut potilaan A. fumigatus -isolaatilla.

**Tulos**

Nosokomiaalinen legionelloosi ja invasiivinen aspergilloosi T-lymfoblastileukemiaa sairastavalla lapsella.

**Esimerkki 1.2580**

Kun otetaan huomioon laboratorioon liittyvien vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvien SARS-CoV-infektioiden mahdollisuus, meidän on tiedettävä, mitkä solulinjat ovat alttiita virukselle. Tutkimme 21 solulinjaa, joita käytetään rutiininomaisesti viruksen eristämiseen tai tutkimukseen. SARS-CoV-infektion jälkeen soluja tarkkailtiin sytopaattisten vaikutusten varalta, ja meneillään olevan viruksen replikaation mittaamiseen käytettiin kvantitatiivista reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota. Epäsuoraa immunofluoresenssimääritystä käytettiin myös varmistustestinä. Tutkimuksessa tunnistettiin 10 uutta solulinjaa, jotka kykenivät tukemaan SARS-CoV:n lisääntymistä, ja vahvistettiin neljän aiemmin raportoidun solulinjan herkkyys. Tämä tutkimus osoittaa, että SARS-CoV voidaan eristää useista solulinjoista, joita käytetään yleisesti diagnostisiin tai tutkimustarkoituksiin. Se osoittaa myös, että SARS-CoV voi saavuttaa korkeita tittereitä useissa solulinjoissa, joskus ilman erityisiä sytopaattisia vaikutuksia.

**Tulos**

SARS-assosioituneen koronaviruksen replikaatio solulinjoissa SARS-assosioituneen koronaviruksen replikaatio solulinjoissa

**Esimerkki 1.2581**

Tavoite Kuvata hengitystievirusten epidemiologiaa ja kliinistä vaikutusta vastasyntyneiden teho-osastolla. Tutkimusasetelma Teimme retrospektiivisen havainnointitutkimuksen imeväisistä, joilla oli multipleksisellä käänteistranskriptaasi-PCR:llä havaittuja hengitystieviruksia toukokuusta 2012 toukokuuhun 2017. Arvioitiin oireilevien vs. oireettomien imeväisten osuus ja niihin liittyvä sairastavuus. Infektioiden ehkäisy- ja torjuntastrategioiden (IP&C) ja tartuntojen leviämisen yhteys selvitettiin. Tulokset Hengitystieviruksia havaittiin 83 imeväisikäisellä, mikä vastaa 86:aa yksittäistä episodia, joiden aikana imeväiset pysyivät oireettomina 15:ssä (17 %). Oireellisista 71 tapauksesta vain 45 %:iin liittyi lisääntynyt hengitys- ja/tai ravitsemustuki. Rhinovirukset/enterovirukset olivat yleisimpiä (69 %), ja niihin liittyi yhdeksän tartuntatapahtumaa 12:sta. IP&C-strategiat, kuten alle 12-vuotiaiden vierailijoiden rajoittaminen ja altistuneiden vauvojen seulonta, liittyivät tartuntojen vähenemiseen. Johtopäätökset Vastasyntyneiden tehohoitopotilaat voivat olla hengitystievirusten oireettomia kantajia. Tällaisten imeväisten tunnistaminen on tärkeää, jotta tartuntoja voidaan ehkäistä vastasyntyneiden teho-osastolla. \* Lisa Saiman

**Tulos**

Hengitystievirusten vaikutus vastasyntyneiden tehohoitoyksikössä

**Esimerkki 1.2582**

Taustaa: Tässä työssä ennustamme entsyymien toimintaa kemiallisen mekanismin tasolla, mikä tarjoaa hienojakoisemman annotaation kuin perinteiset entsyymikomission (EC) luokat. Näin ollen voimme ennustaa paitsi sen, onko äskettäin sekvensoidun organismin oletetulla entsyymillä potentiaalia suorittaa tietty reaktio, myös sen, miten reaktio suoritetaan, mitä kofaktoreita käyttäen ja mille lääkkeille tai inhibiittoreille alttiina, mikä on tärkeää lääkkeiden ja entsyymien suunnittelun kannalta. Työssä, jossa entsyymien katalyyttistä aktiivisuutta ennustetaan proteiinien 3D-rakenteen ominaisuuksien perusteella, mekanismin ennustaminen rajoitetaan proteiineihin, joilla on jo joko ratkaistu rakenne tai läheinen sukulainen, joka soveltuu homologian mallintamiseen. Tässä tutkimuksessa arvioidaan, antavatko sekvenssi-identiteetti, InterPro- tai Catalytic Site Atlas -sekvenssisignatuurit riittävästi tietoa entsyymimekanismin ennustamiseen. Jakamalla MACiE:n (Mechanism, Annotation and Classification in Enzymes -tietokanta) mekanismimerkinnät hienojakoisempaan rakeisuuteen, joka sisältää proteiiniketjun roolin koko entsyymikompleksissa, menetelmä pystyy ennustamaan 96 %:n tarkkuudella (ja 96 %:n mikrokeskiarvotarkkuudella, 99.9 %:n makrokeskiarvoinen palautus) MACiE-, EzCatDb- (Database of Enzyme Catalytic Mechanisms) ja SFLD- (Structure Function Linkage Database) tietokannoissa saatavilla olevien 248 proteiinin MACiE-mekanismimäärittelyt käyttämällä valmista K-Nearest Neighbours -monimerkkialgoritmia.

**Tulos**

Sekvenssistä entsyymimekanismiin käyttämällä monen merkin koneoppimista (multi-label machine learning)

**Esimerkki 1.2583**

Glycyrrhiza glabra L. on tullut uhanalaiseksi lääkekasviksi, koska glykyrritsiinin louhinta on jatkunut. Glycyrrhizin on triterpenoidi saponiini, joka on juurikohtainen sekundaarimetaboliitti, jolla on lukuisia farmakologisia ominaisuuksia, kuten tulehdusta, immunomodulointia, allergiaa ja haavaumia ehkäisevä vaikutus, ja sen on todettu olevan tehokas jopa HIV:tä vastaan. Juurten kerääminen arvokkaan glykyrritsiinin vuoksi tuhoaa koko kasvin, mikä aiheuttaa eksistentiaalisen uhan itse kasville ja vahingoittaa biologista monimuotoisuutta. Tässä tutkimuksessa todetaan, että G. glabra -lajin karvajuuriviljelmät voivat optimoitua elisitoriohjelmaa käyttäen lisätä huomattavasti glykyrritsiinin keskittynyttä tuotantoa paljon nopeammin ympäri vuoden aiheuttamatta kasvin tuhoutumista. G. glabra -lajin karvaisia juuriviljelmiä kehitettiin Agrobacterium rhizogenes A4 -kannan avulla. Glykyrritsiinipitoisuutta lisättiin erilaisilla bioottisilla ja abioottisilla elisitoreilla, esimerkiksi PEG:llä (polyetyleeniglykoli), CdCl 2 :llä, sellulaasilla ja mannaanilla eri pitoisuuksina ja eri pitoisuuksina. PEG 1 prosentin pitoisuutena lisäsi glysyrritsiinin saantoa jopa 5,4-kertaiseksi 24 tunnin altistuksen jälkeen, kun taas 200 µg ml -1 sellulaasi lisäsi glysyrritsiinin saantoa 8,6-kertaiseksi 7 päivän käsittelyn jälkeen. Mannaani 10 mg L -1 -pitoisuutena lisäsi glykyrritsiinin tuotantoa 7,8-kertaiseksi 10 päivän rasituksen jälkeen. Eri antioksidanttientsyymeistä SOD-aktiivisuus lisääntyi merkittävästi kuivuus-, sellulaasi- ja mannaanistressissä. Tämä elisitoreiden tunnistaminen voi johtaa arvokkaan glykyrritsiinin runsaaseen tarjontaan, jotta voidaan vastata laajakirjoiseen kysyntään kaupallisessa tuotannossa vaarantamatta G. glabra L. -lajin tuotantoa.

**Tulos**

Elikitaatio paransi glysyrritsiinin saantoa ja antioksidanttisia aktiivisuuksia Glycyrrhiza glabra L:n karvaisten juurten viljelmissä.

**Esimerkki 1.2584**

Viime vuosina on edistytty huomattavasti alempien hengitysteiden virusinfektioiden, myös influenssaviruksen, immuniteetin ymmärtämisessä. Seuraavassa tarkastelemme virusten solukohdetta ja keuhkoille ominaisia isännän immuunivasteen piirteitä. Kuvaamme synnynnäisten ja adaptiivisten immuunisolujen välistä vuorovaikutusta virusperäisen immuniteetin induktiossa, ilmentymisessä ja hallinnassa ja keskustelemme infektoituneen keuhkomiljöön vaikutuksesta virusperäisen T-viruksen tehoste- eli efektorisolujen vasteen muotoutumiseen. Lisäksi käsitellään viimeaikaisia havaintoja mekanismeista, jotka ovat syynä vakavien keuhkobakteeri-infektioiden yleistymiseen hengitystievirusinfektion jälkeen. Virukset ovat pitkälle kehittyneitä ja kaikkialla esiintyviä taudinaiheuttajia. Vaikka monien virusten aiheuttama infektio johtaa lievään, itsestään rajoittuvaan tautiin, toiset virukset voivat aiheuttaa vakavia ja usein kuolemaan johtavia infektioita. Hengitystiet ovat tärkeä portti, jonka kautta virukset pääsevät infektion alkuun. Jotkin virukset voivat aloittaa infektion hengitysteissä ja levitä sen jälkeen muualle elimistöön, kun taas toiset virukset pysyvät tyypillisesti hengitysteissä, missä ne lisääntyvät ja aiheuttavat kudosvaurioita (ks. lisätiedot S1 (taulukko)). Hengitysteissä on kehittynyt erilaisia puolustusmekanismeja, joilla estetään ja hallitaan virusten ja muiden patogeenien aiheuttamia infektioita. Hengitystiet voidaan jakaa anatomisesti ylempiin hengitysteihin (mukaan lukien nenä, suu ja nielu) ja alempiin hengitysteihin (jotka koostuvat henkitorvesta, keuhkoputkista ja keuhkoista), ja Waldeyerin renkaan imukudos (mukaan lukien nielu- ja suulakimantelit) muodostaa rajalinjan. Koska alempien hengitysteiden merkitys hengitykselle on ratkaiseva, tässä katsauksessa keskitytään viimeaikaisiin saavutuksiin, joita on saavutettu tietämyksessämme isännän immuunivasteesta virusinfektioon tällä alueella.

**Tulos**

Adaptiivisen immuunivasteen säätely hengitystievirusinfektiossa NIH Public Access (julkinen pääsy)

**Esimerkki 1.2585**

CDC, Infectious Disease Society of America ja American Society of Blood and Marrow Transplantation ovat yhdessä laatineet nämä ohjeet opportunististen infektioiden ehkäisemiseksi hematopoieettisten kantasolusiirtojen (HSCT) vastaanottajilla. Ohjeet on laadittu tartuntatautien, elinsiirtojen ja kansanterveyden asiantuntijoista koostuvan työryhmän avustuksella. Tässä raportissa HSCT määritellään verestä tai luuytimestä peräisin olevien hematopoieettisten kantasolujen siirroksi riippumatta siirron tyypistä (allogeeninen tai autologinen) tai solulähteestä (luuydin, perifeerinen veri, istukan tai napanuoran veri). Bakteeri-, virus-, sieni-, alkueläin- ja helmintti-infektioita esiintyy useammin tai vakavammin HSCT:n vastaanottajilla. Näissä näyttöön perustuvissa ohjeissa on tietoa OI:iden ehkäisystä, sairaalainfektioiden valvonnasta, elinsiirron jälkeisen turvallisen elämän strategioista, rokotuksista ja hematopoieettisten kantasolujen turvallisuudesta. Sairauskohtaisissa osissa käsitellään altistumisen ja tautien ehkäisyä lasten ja aikuisten sekä autologisen ja allogeenisen HSCT:n vastaanottajien osalta. Näillä ohjeilla on kaksi tavoitetta: tehdä yhteenveto nykyisistä tiedoista ja antaa näyttöön perustuvia suosituksia HSCT-potilaiden virustautien ehkäisemiseksi. Ohjeet on laadittu HSCT-potilaiden, heidän kotitalouksiensa ja lähipiirinsä, elinsiirto- ja infektiolääkäreiden, HSCT-keskusten henkilökunnan ja kansanterveysalan ammattilaisten käyttöön. Kaikissa suosituksissa ennaltaehkäisystrategiat on luokiteltu suosituksen vahvuuden ja suositusta tukevan näytön laadun mukaan. Näiden ohjeiden noudattamisen pitäisi vähentää HSCT:n vastaanottajien keskuudessa esiintyvien munuaistautien määrää ja vakavuutta.

**Tulos**

Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation.

**Esimerkki 1.2586**

Taustaa: Kausi-influenssan aiheuttamien vakavien komplikaatioiden riski on suurempi 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla kuin nuorilla. Tämän hankkeen tavoitteena on kehittää, toteuttaa ja arvioida teoriaan perustuva, alhaiset hallintokustannukset aiheuttava interventio, joka perustuu johtavaan psykologiseen teoriaan, Health Action Process Approach (HAPA), ja jonka tarkoituksena on edistää iäkkäiden ihmisten käyttäytymistä influenssan ehkäisyssä. Kohderyhmänä ovat vähintään 65-vuotiaat hongkongilaiset kiinalaiset vanhukset, jotka harvoin tai eivät koskaan ryhdy ennaltaehkäiseviin toimiin. Hanke toteutetaan kolmessa vaiheessa 24 kuukauden aikana. Vaiheessa 1 kehitetään interventio-ohjelma, joka perustuu HAPA:n teoreettiseen viitekehykseen, joka käsittää sekä influenssan ennaltaehkäisevän käyttäytymisen aloittamisen että ylläpitämisen. Vaiheessa 2 interventio toteutetaan ja arvioidaan satunnaistetulla kontrolloidulla kokeella, johon kuuluu a) vain käyttäytymisen aloittaminen, b) käyttäytymisen aloittaminen + käyttäytymisen ylläpitäminen ja c) kontrolliryhmä. Sekä aloitus- että ylläpitokomponentit koostuvat viikoittaisista puhelinpohjaisista yksilöllisistä interventioistunnoista kolmen kuukauden aikana. Vaiheessa 3 suoritetaan käyttäytymis- ja psykologisten muuttujien tulosarviointi ja prosessin arviointi. Intervention tehokkuutta analysoidaan käyttämällä lineaarisia sekamalleja kunkin käyttäytymiseen liittyvän ja psykologisen tulosmuuttujan osalta. Rakenneyhtälömallinnusta käytetään testaamaan HAPA-mallin oletettua teoreettista sekvenssiä. Keskustelu: Ehdotetun hankkeen odotetaan suunnittelevan teoriaan perustuvia interventiomateriaaleja, joilla edistetään influenssan ehkäisyyn liittyvää käyttäytymistä Hongkongin iäkkäissä ihmisissä, ja antavan tietoa sen tehokkuudesta ja käyttäytymisen aloittamisen ja ylläpitämisen mahdollisesta muutosmekanismista.

**Tulos**

Hongkongin vanhusten influenssan ehkäisyn edistäminen terveydenhuollon toimintaprosesseihin perustuvan lähestymistavan avulla: tutkimusprotokolla.

**Esimerkki 1.2587**

Raivotaudin ehkäisemistä, valvontaa ja hävittämistä on nyt tutkittu yli 100 vuoden ajan, ja ihmis- ja eläinpopulaatioille on kehitetty turvallisia ja erittäin tehokkaita rokotteita. Kotieläiminä pidettävät koirat ovat raivotaudin merkittävä reservoiva tekijä, ja vaikka koirien raivotaudin hävittämisessä ja torjunnassa on edistytty huomattavasti monissa osissa maailmaa, tauti tappaa edelleen vuosittain kymmeniä tuhansia ihmisiä Afrikassa ja Aasiassa. Poliittisia toimia suunnataan nyt maailmanlaajuiseen tavoitteeseen, jonka mukaan koirien välittämän raivotaudin aiheuttamat ihmiskuolemat on poistettava kokonaan vuoteen 2030 mennessä ja koirien raivotauti on saatava hävitettyä maailmanlaajuisesti. Tässä esitellään, miten tutkimus antaa aihetta optimismiin näiden tavoitteiden toteutettavuuden suhteen koirien joukkorokotuksiin perustuvien strategioiden avulla. Esitämme yhteenvedon joistakin raivotautiepidemiologian ja koiraekologian tutkimuksesta saaduista käytännönläheisistä oivalluksista, joilla voidaan parantaa koirien rokotusstrategioiden suunnittelua alhaisen ja keskitulotason maissa ja joiden pitäisi kannustaa toteuttamaan ne viipymättä. Korostamme myös, että on oltava realistinen, jotta voidaan saavuttaa toteutettavissa oleva, vaikkakin teknisesti vaikeampi ja pidemmän aikavälin tavoite koirien raivotaudin maailmanlaajuisesta hävittämisestä. Lopuksi keskustelemme siitä, miten raivotautia koskeva tutkimus liittyy laajemmin useiden ihmisten ja eläinten terveyteen tällä hetkellä vaikuttavien tautien valvontaan ja hävittämiseen, mikä on esimerkki "yhden terveyden" lähestymistavan arvosta.

**Tulos**

Raivotaudin hävittämistä koskeva tutkimus: optimismi, pragmatismi ja realismi vastakkain.

**Esimerkki 1.2588**

Tässä kuvataan protokolla, jolla saadaan pieniä määriä erittäin puhtaita virusvalmisteita pienistä määristä (<5 ml) infektoituneita kudosviljelmien supernatantteja. Menetelmä sovitettiin tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen (TGEV) proteiinikoostumuksen ja RNA:n kapsidoinnin tutkimiseen. Protokolla perustuu virionin vangitsemiseen virionin kalvoproteiinille spesifisillä monoklonaalisilla vasta-aineilla. Nämä vasta-aineet sidottiin proteiini A:lla päällystettyihin ELISA-kuoppiin, jotka oli varustettu kanin antihiiri IgG-vasta-aineilla. Esimerkkinä tehtiin 35 S-merkittyjen TGEV-virionien puhdistus. Viruspreparaattien laatua arvioitiin määrittelemällä yleiset kontaminoivat RNA:t reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Puhtausasteeseen vaikuttavia kriittisimpiä tekijöitä analysoidaan ja niistä keskustellaan.

**Tulos**

Immunopurifikaatio viruksen proteiinikoostumuksen ja kapseloitumisen tutkimiseen sovellettuna

**Esimerkki 1.2589**

Kaveoliini-1:n (Cav-1) isomuodot, mukaan lukien Cav-1α ja Cav-1β, tunnistettiin integraalisiksi kalvoproteiineiksi ja kaveolien pääkomponenteiksi. Cav-1-proteiinit ovat hyvin konservoituneita evoluution aikana Caenorhabditis elegansista ihmiseen, ja ne pystyvät vuorovaikutukseen monien signaalimolekyylien kanssa kaveoliinin telineistämisdomainiensa kautta säätelemään useiden signaalireittien toimintaa. Näin ollen Cav-1:llä on ratkaiseva rooli solujen proliferaation, erilaistumisen ja apoptoosin säätelyssä solukohtaisesti ja kontekstisidonnaisesti. Lisäksi Cav-1 on välttämätön selkärankaisten alkionkehitykselle, koska se säätelee BMP:tä, Wnt:tä, TGF-β:tä ja muita keskeisiä signaalimolekyylejä. Lisäksi Cav-1 ilmentyy pääasiassa terminaalisesti erilaistuneissa soluissa, ja sen epänormaali ilmentyminen liittyy usein ihmisen sairauksiin, kuten kasvainten etenemiseen, sydän- ja verisuonisairauksiin, fibroosiin, keuhkojen uudistumiseen ja viruksiin liittyviin sairauksiin. Tässä katsauksessa keskustelemme tarkemmin Cav-1:n mahdollisuuksista tautien hoidon ja moninkertaisen lääkeresistenssin kohteena.

**Tulos**

Uusia näkymiä kaveoliini-1:n tehtävistä alkionkehityksessä ja ihmisen sairauksissa.

**Esimerkki 1.2590**

Monet todisteet tukevat käsitystä siitä, että reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) keskeisellä tuotteella, angiotensiini II:lla (Ang II), voi olla keskeinen rooli paitsi verenpainetaudin etiologiassa myös ihmisten sydän- ja verisuonitautien patofysiologiassa. Ang II aiheuttaa Ang II -tyypin 1 reseptorin kautta suoraan solujen fenotyyppisiä muutoksia ja solujen kasvua, säätelee erilaisten bioaktiivisten aineiden geeniekspressiota ja aktivoi useita solunsisäisiä signaalikaskadeja sydänlihassoluissa ja fibroblasteissa sekä verisuonten endoteeli- ja sileissä lihassoluissa. Viime aikoina on löydetty uusia tekijöitä, kuten angiotensiinikonvertaasientsyymi 2, angiotensiini(1-7) ja sen reseptori Mas. Tässä jaksossa esitetään yhteenveto tämänhetkisestä tietämyksestä laajasta RAS:stä sydämen hypertrofian ja remodelingin, sydämen vajaatoiminnan, verisuonten paksuuntumisen ja ateroskleroosin patofysiologiassa. Biologisesti aktiivisten peptidien käsikirja. http://dx.

**Tulos**

Angiotensiini II -peptidit

**Esimerkki 1.2591**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymän koronavirus (MERS-CoV) aiheuttaa vakavan akuutin hengitystiesairauden, jonka kuolleisuusaste on 35,5 prosenttia. Eniten MERS-CoV-tapauksia on Saudi-Arabiassa, joka on tämän taudin tärkein maailmanlaajuinen levinneisyysalue. Koska tehokasta hoitoa tai valmista rokotetta ei ole ja koska epidemiologista sykliä ei vielä tunneta riittävästi, ennaltaehkäisy- ja torjuntatoimenpiteitä voidaan johtaa taudin epidemiologian matemaattisista malleista. Rakensimme 2-kantaiset mallit, joilla ennustetaan aiempia taudinpurkauksia vuosina 2012-2016 ja saadaan keskeisiä epidemiologisia tietoja Mekasta, Madinasta ja Riadista. Lähestyimme tartuntojen vaihtelua kolmen erilaisen taudin esiintyvyysfunktion kautta, jotka kuvaavat sosiaalista käyttäytymistä vastauksena epidemiaan (esim. Bilinear, BL; Non-monotone, NM; ja Saturated, SAT-mallit). Paras malliyhdistelmä ennakoi menestyksekkäästi kliinisten MERS-CoV-tapausten kokonaismäärän kaudella 2015-2016 ja ennusti tarkasti sekä tapausten määrän kausittaisen esiintyvyyden huipulla että epidemiasyklin yleisen muodon. Peruslisääntymisluvun (R 0 ) kehitys varoittaa siitä, että MERS-CoV voi helposti saada epidemian muodon. Paras malli kuvaa tätä piirrettä oikein, osoittaa suuren epidemiariskin (1�R 0 �2,5) Riadissa ja Mekassa ja vahvistaa useamman kuin yhden kannan väitetyn yhteiskierron. Tulevan MERS-CoV-piikkiviikon sekä huipputapausten määrän tarkka ennustaminen on nyt mahdollista. Nämä tulokset osoittavat, että kansanterveyslaitosten olisi oltava tietoisia siitä, että tiukkoja torjuntatoimenpiteitä tarvitaan kiireellisesti ennen uusien epidemioiden puhkeamista alueella. Tällä hetkellä ei ole mitään keinoa ennakoida MERS-CoV:n epidemiaepidemioita, ja taudin ennustamista ja hillitsemistä koskevia strategioita heikentää suurelta osin se, että sen epidemiologisesta syklistä on vain vähän tietoa. MERS-CoV:hen ei ole toistaiseksi olemassa tehokasta hoitoa eikä rokotetta. Sen sijaan käytetään kolmea kahden kannan matemaattista mallia, jotka sisältävät ihmisten sosiaalisen käyttäytymisen erilaisina taudin esiintyvyysfunktioina (esim. bilineaarinen, ei-monotoninen ja PLOS Neglected Tropical Diseases | https://doi.

**Tulos**

MERS-CoV-infektion realistinen kahden kannan malli paljastaa epidemian leviämisen suuren riskin.

**Esimerkki 1.2592**

Vaikka hepatiitti C -virusta (HCV) sairastaa maailmanlaajuisesti noin 130-170 miljoonaa ihmistä, rokotteita ei ole saatavilla. HCV on merkittävä syy krooniseen hepatiittiin, kirroosiin ja hepatosellulaariseen karsinoomaan, mikä johtaa maksansiirron tarpeeseen. Tässä tutkimuksessa perinteisessä kiinalaisessa lääketieteessä käytettyä kurkumiinia on arvioitu sen HCV:n vastaisen aktiivisuuden ja mekanismin osalta käyttämällä ihmisen hepatoomasolulinjaa, joka sisältää HCV:n genotyypin 1b subgenomista replikonia. Alle 20 prosentin sytotoksisen pitoisuuden kurkumiini esti annosriippuvaisesti HCV:n replikaatiota luciferaasireportterigeenimäärityksellä, HCV:n RNA:n havaitsemisella ja HCV-proteiinianalyysillä. Samoissa olosuhteissa kurkumiini indusoi annosriippuvaisesti myös hemioksygenaasi-1:tä, ja induktio oli suurimmillaan 24 tunnin kuluttua. Hemin, hemioksygenaasi-1:n induktori, esti myös HCV-proteiinin ilmentymistä annosriippuvaisesti. Hemioksygenaasi-1:n tyrmäys kumosi osittain kurkumiinin estämän HCV-proteiinin ilmentymisen. Hemihygenaasi-1:n induktion lisäksi kurkumiini esti AKT:n, solunulkoisen signaalin säätelemien kinaasien (ERK) ja ydintekijä-κB:n (NF-κB) signaalimolekyylien toimintaa. Käyttämällä PI3K-AKT:n, MEK-ERK:n ja NF-κB:n spesifisiä estäjiä tulokset viittasivat siihen, että vain PI3K-AKT:n esto vaikuttaa positiivisesti kurkumiinin estämään HCV:n replikaatioon. ERK:n ja NF-κB:n esto todennäköisesti edisti HCV-proteiinin ilmentymistä. Yhteenvetona voidaan todeta, että kurkumiini esti HCV:n replikaatiota hemioksygenaasi-1:n induktiolla ja AKT-reitin estolla. Vaikka kurkumiini estää myös ERK- ja NF-κB-toimintaa, se lisäsi hieman HCV-proteiinin ilmentymistä. Tämä tulos voi antaa tietoa, kun kurkumiinia käytetään adjuvanttina HCV:n vastaisessa hoidossa.

**Tulos**

Kurkumiini estää HCV:n replikaatiota indusoimalla hemioksygenaasi-1:tä ja tukahduttamalla AKT:n toimintaa.

**Esimerkki 1.2593**

Vähintään 20-50 prosenttia kaikista tehohoitoon otetuista potilaista on yli 65-vuotiaita, ja geriatristen potilaiden osuus kaikista tehohoitopäivistä on lähes 60 prosenttia. Valitettavasti monien iäkkäiden potilaiden viimeiset päivät vietetään teho-osastolla; 40 prosenttia kuolevista Medicare-potilaista joutuu teho-osastolle kuolemaan johtavan sairautensa aikana, mikä aiheuttaa 25 prosenttia kaikista Medicare-menoista. Lisäksi moni eloonjääneistä kotiutetaan jatkuvan elinten vajaatoiminnan vuoksi osastohoitoon, jossa he lopulta kuolevat. Lisäksi subakuuttihoitolaitokseen kotiutettujen kuolleisuus on korkeampi kuin kotiin kotiutettujen (31 % vs. 17 %). Päätös iäkkään potilaan ottamisesta teho-osastolle olisi perustuttava paitsi hänen sairautensa, sairauden vaikeusasteen ja sairaalahoitoa edeltävän toimintakyvyn, myös elämänlaadun, lisäksi myös hänen mieltymykseensä elämää ylläpitävien hoitojen käytöstä, jos se on tiedossa. Perussairausprosessi ei muutu invasiivisten toimenpiteiden käytöstä huolimatta kuolemansairailla potilailla, ja invasiivisten toimenpiteiden epäasianmukainen käyttö voi aiheuttaa haittaa tai epämukavuutta. Tällaisten tahattomien seurausten välttämiseksi ja optimaalisen elämän loppuvaiheen päätöksenteon edistämiseksi terveydenhuollon tarjoajien on tunnistettava, selitettävä ja neuvoteltava yhteisymmärrykseen pääsevistä hoitotavoitteista. Vuonna 2005 Medicare-järjestelmän menot yli 65-vuotiaille olivat yhteensä 342 miljardia dollaria, mikä on 17,1 prosenttia koko maan terveydenhuoltoon käytetyistä 2 biljoonan dollarin kokonaismenoista. Tehohoito vie 4 prosenttia kansallisista terveydenhuoltomenoista. Elämänsä viimeisten kuuden kuukauden aikana 11 prosenttia Medicare-potilaista viettää teho-osastolla vähintään kahdeksan päivää; useissa tutkimuksissa, joissa on todettu, että yli 65-vuotiaiden teho-osastojen käyttöaste vaihtelee neljänneksestä puoleen käytettävissä olevista vuodeosastoista. Jo pelkästään nämä tilastot osoittavat, että lääketieteellisesti järkevän ja tarkoituksenmukaisen hoidon tarjoaminen, josta merkittävä osa tapahtuu teho-osastolla, edellyttää huomattavaa taloudellista rasitusta.

**Tulos**

Iäkäs potilas ja tehohoitoyksikkö

**Esimerkki 1.2594**

MHV-3-resistentistä A/J-hiirikannasta peräisin olevien MHV-3-immuunisolujen ja NS-myeloomasolujen yhdistäminen tuotti useita hybridoomia. Kahdeksasta hybridoomakloonista 1E7A4H1-klooni eritti kappa IgG2a:ta, joka oli ilmeisesti suunnattu MHV-3-virionin nukleoproteiinia vastaan. Monoklonaalinen vasta-aine pystyi neutraloimaan MHV-3:n sytopatiaa aiheuttavan in vitro -vaikutuksen viljeltyihin L2-soluihin, ja se havaittiin epäsuoralla immunofluoresenssilla MHV-3-infektoituneissa viljellyissä Y AC-soluissa. Lisäksi se antoi merkittävän suojan MHV-3:n aiheuttamaa akuuttia tautia vastaan, jos se annettiin C57BL/6-hiirille vatsansisäisesti ennen MHV-3-inokulaatiota. Hiiren hepatiittivirukset (MHV), jotka kuuluvat koronavirusten perheeseen, aiheuttavat erilaisia sairauksia hiiressä ja muissa eläinlajeissa [16]. Niillä on erilainen kudostrooppisuus ja erilaiset infektiomallit [1]. Eläinten alttius viruksen aiheuttamille taudeille näyttää olevan geneettisesti kontrolloitua eri tasoilla [16] . Useiden MHV:iden serologiset neutralisaatiomallit ovat hyvin monimutkaisia [11, 15], ja kolme rakenneproteiinia osoittivat vaihtelevaa säilyvyyttä [4, 13] . Koronavirukset ovat usein endeemisiä laboratoriohiirien pesäkkeissä [8] . Neutraloivia monoklonaalisia vasta-aineita on hiljattain valmistettu J H M (MHV-4) [2, 4, 17] ja MHV-2 [9] kantoja vastaan. Tässä lyhyessä tiedotteessa raportoimme monoklonaalisesta vasta-aineesta, joka on ilmeisesti spesifinen nueleo-\* Nykyinen osoite: Instituto Butantan, Laboratoria Especial de Immunologia Viral, S~o Paulo, Brasilia.

**Tulos**

Archives of Virology Hiiren hepatiittiviruksen tyyppi 3:n aiheuttamalta akuutilta taudilta suojaaminen monoklonaalisen anti-nukleoproteiinivasta-aineen avulla Lyhyt raportti

**Esimerkki 1.2595**

Italiassa on raportoitu neljästä koirien tarttuvan hepatiitin (ICH) taudinpurkauksesta vuosina 2001-2006. Kolme taudinpurkausta havaittiin Etelä-Italian eläinsuojissa, kun taas neljäs taudinpurkaus koski kahta Unkarista tuotua puhdasrotuista pentua muutama päivä ennen kliinisten oireiden ilmaantumista. Kaikissa taudinpurkauksissa koiran adenovirus tyyppi 1 (CAV-1) tunnistettiin viruksen eristämisen ja PCR:n avulla. Kolmessa taudinpurkauksessa havaittiin muita koirien viruspatogeeneja, kuten koiran distemper-virus, koiran parvovirus tai koiran coronavirus. Tämä tutkimus osoittaa, että CAV-1-virusta esiintyy tällä hetkellä Italian koirapopulaatiossa ja että rokotukset ovat edelleen tarpeen.

**Tulos**

Tarttuva koiran hepatiitti: Vanha'' tauti, joka ilmaantuu uudelleen Italiassa.

**Esimerkki 1.2596**

Viruksen tappavan mutageenisuuden (tai viruksen sukupuuttoon kuolemisen liiallisen mutaatioiden määrän vuoksi) taustalla olevia molekyylitapahtumia ja evoluutiovoimia ei tunneta hyvin. Tässä sovellamme ensimmäistä kertaa fylogeneettisiä menetelmiä ja kvasilajien partitioanalyysia (PAQ) seurataksemme emäs- ja nukleosidianalogeilla mutageenisesti muunnettujen suu- ja sorkkatautiviruksen (FMDV) kvasilajien geneettisiä etäisyyksiä ja populaatioiden sisäisiä mutaatiospektrien rakenteita. Tulokset: Fylogeneettiset ja PAQ-analyysit ovat paljastaneet suu- ja sorkkatautiviruksen kvasilajien populaatioiden sisäisen monimuotoisuuden erittäin dynaamisen vaihtelun. Populaatioiden monimuotoisuus laajenee ensin voimakkaasti mutageenien läsnä ollessa ja supistuu sitten, kun mutageenisen analogin käyttö lopetetaan tai kun valitaan mutaatio, joka vähentää herkkyyttä mutageenille. Populaatioissa havaittujen mutaatioiden malli oli yhdenmukainen vastaavien nukleotidianalogien käyttäytymisen kanssa FMDV:n kanssa in vitro. Mutaatiot kerääntyivät ensisijaisiin genomikohtiin, ja dn/ds-suhteet osoittavat negatiivisen (tai puhdistavan) valinnan toimivan mutageenipopulaatioissa. Epätavallisen suurista geneettisistä etäisyyksistä ei ole saatu todisteita sukupuuttoon kuolemista lähestyvistä FMDV-populaatioista. Fylogeneettinen ja PAQ-analyysi tarjoavat riittävät menetelmät tappavalle mutageenille altistettujen virussekvenssien evoluution kuvaamiseen. Nämä menetelmät määrittelevät populaation sisäisen rakenteen muutokset tarkemmin kuin mutaatiotaajuudet ja Shannonin entropiat. PAQ on hyvin herkkä populaation sisäisten geneettisten etäisyyksien vaihteluille. Vahva negatiivinen (tai puhdistava) valinta toimii suu- ja sorkkatautiviruspopulaatioissa, joihin on kohdistettu tehostettua mutageenisuutta. Kvantifioinnit osoittavat, että sukupuuttoon kuoleminen ei merkitse populaation sisäisen monimutkaisuuden epätavallisia lisääntymisiä, mikä tukee virusten sukupuuttoon kuoleman aiheuttaneen loikkauksen mallia.

**Tulos**

Kehittyvien, mutageenisten viruspopulaatioiden topologia: kvasilajien laajeneminen, pakkautuminen ja negatiivisen valinnan toiminta.

**Esimerkki 1.2597**

Taustaa: Ihmisen metapneumovirus (hMPV) on äskettäin tunnistettu virus, joka aiheuttaa akuutteja hengitystieinfektioita imeväisille ja lapsille. Tutkimuksia hMPV:n seroepidemeologiasta on kuitenkin tehty Kiinassa hyvin vähän. Arvioidaksemme hMPV-infektion seroprevalenssia Kiinassa testasimme yhteensä 1156 seeruminäytettä hMPV:n IgG-vasta-aineen esiintymisen varalta lapsilta ja aikuisilta, joilla ei ollut akuuttia hengitystiesairautta Pekingissä, Kiinassa, käyttämällä antigeeninä hMPV:n nukleokapsidiproteiinia (N). Kontrollina käytimme ihmisen seerumin vasta-ainetta ihmisen hengitystie-synktioviruksen (hRSV) N-proteiinia vastaan, joka on tärkein lasten hengitystieinfektioita aiheuttava viruksen aiheuttaja. Tulokset: HMPV:n seropositiivisuus kasvoi tasaisesti iän myötä 67 prosentista 1-6 kuukauden iässä 100 prosenttiin 20 vuoden iässä. Osuus kuitenkin laski hieman 6 kuukauden ja 1 vuoden iän välillä. Myös hRSV:n seropositiivisuus kasvoi tasaisesti iän myötä 71 prosentista 1-6 kuukauden iässä 100 prosenttiin 20 vuoden iässä. Kuuden kuukauden ja kuuden vuoden ikäisillä lapsilla hRSV:n IgG-vasta-aineen seropositiivisuusaste oli huomattavasti korkeampi kuin hMPV:n. Lisäksi IgG-vasta-ainetitterit hMPV:tä ja hRSV:tä vastaan olivat merkittävästi korkeammat aikuisilla kuin pienillä lapsilla. Seropositiivisuuslukujen mukaisesti hMPV:n IgG-vasta-aineen geometrinen keskiarvo oli alhaisempi kuin hRSV:n IgG-vasta-aineen geometrinen keskiarvo kuuden kuukauden ja kuuden vuoden ikäisillä lapsilla. Tuloksemme osoittavat, että hMPV:lle altistuminen on hRSV:n tavoin yleistä Pekingin väestössä. Anti-hMPV IgG -vasta-aineen seroprevalenssi on kuitenkin alhaisempi kuin hRSV:n seroprevalenssi kuuden kuukauden ja kuuden vuoden ikäisillä lapsilla, mikä viittaa siihen, että toistuvien infektioiden määrä on erilainen tai vaste infektioihin on erilainen.

**Tulos**

Ihmisen metapneumovirus- ja hengitystieinfektioiden laajamittainen seroprevalenssianalyysi Pekingissä, Kiinassa.

**Esimerkki 1.2598**

Apoptoosi on tärkeä mekanismi nisäkkäiden homeostaasin ylläpitämisessä, ja apoptoosin säätelymekanismin häiriöt aiheuttavat erilaisia sairauksia, kuten syöpää, autoimmuunisairauksia ja kehityshäiriöitä. Influenssavirusinfektion (IAV) vakavuus liittyy läheisesti myös apoptoosin säätelyn häiriöihin. Viruksen infektoimissa soluissa IAV-proteiinit muokkaavat erilaisten isäntäsolujen molekyylien toimintoja, jotka osallistuvat apoptoosin induktion säätelyyn, jotta viruksen tehokas replikaatio olisi mahdollista. IAV-infektion aiheuttaman solunsisäisen apoptoosia indusoivan signaalireitin modulointi vaikuttaa myös solunulkoisiin apoptoosia sääteleviin mekanismeihin ja laukaisee epänormaaleja isännän vasteita, jotka liittyvät IAV-infektioiden taudin vakavuuteen. Tässä katsauksessa keskitytään apoptoosiin liittyviin molekyyleihin, jotka osallistuvat IAV:n replikaatioon ja patogeenisyyteen, ja käsitellään myös viruksen leviämisstrategiaa apoptoosin säätelyn kautta.

**Tulos**

Signaalimolekyylien merkitys apoptoosin indusoinnissa influenssa A -viruksen replikaation kannalta.

**Esimerkki 1.2599**

Taudinaiheuttajien isännän vaihtumisesta johtuvat uudet ja uudelleen puhkeavat taudit ovat uhka ihmisten ja niiden kotieläinten terveydelle. RNA-virusten mutaatioluvut ovat erittäin korkeita, ja ne ovat siten merkittävä näiden tartuntatautien lähde. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että kasvipatogeeninen RNA-virus, tupakan rengaslaikkuvirus (TRSV), pystyi replikoitumaan ja tuottamaan virioneja mehiläisissä (Apis mellifera), mikä johti infektioihin, joita esiintyi koko kehossa. Lisäksi osoitimme, että TRSV-tartunnan saaneita yksilöitä oli jatkuvasti joissakin seuratuissa yhdyskunnissa. Vaikka viruksen solunsisäistä elinkaarta, lajitason geneettistä vaihtelua ja patogeneesiä hunajamehiläisten isännissä ei ole vielä selvitetty, TRSV:n lisääntyvä esiintyminen yhdessä muiden mehiläisvirusten kanssa keväästä talvea kohti tartunnan saaneissa yhdistyi isäntäpopulaatioiden asteittaiseen pienenemiseen ja talven aikana tapahtuneeseen pesäkkeiden romahtamiseen, mikä viittaa viruksen kielteiseen vaikutukseen pesäkkeiden selviytymiseen. Lisäksi osoitimme, että TRSV:tä löytyi myös ektoparasiittisista Varroa-punkkeista, jotka syövät mehiläisten hemolymfaa, mutta näissä tapauksissa virus rajoittui Varroa-punkkien mahasuoliin, mikä viittaa siihen, että Varroa-punkit saattavat helpottaa TRSV:n leviämistä mehiläisissä, mutta eivät koe systeemistä invaasiota. Lopuksi fylogeneettinen analyysi osoitti, että mehiläisistä, mehiläispölystä ja Varroa-punkista saadut TRSV-isolaatit ryhmittyivät yhteen muodostaen monofyleettisen kladin. TÄRKEYS Patogeenien isäntäsiirtymät ovat merkittävä uusien tartuntatautien lähde. Tässä esitämme todisteita siitä, että siitepölyn välityksellä leviävä kasvivirus, tupakan rengaslaikkuvirus (TRSV), lisääntyy myös mehiläisissä ja että virus tunkeutuu systeemisesti eri kehonosiin ja lisääntyy niissä. Lisäksi virus havaittiin mehiläisten hemolymfaa syövien loispunkkien (Varroa-punkkien) kehossa, mikä viittaa siihen, että Varroa-punkit saattavat helpottaa viruksen leviämistä mehiläisyhdyskunnissa. Tämä tutkimus on ensimmäinen todiste siitä, että myös viruksen saastuttamalle siitepölylle altistuneet mehiläiset voivat saada tartunnan, ja se lisää tietoisuutta mahdollisista riskeistä, joita uusien virustautien ilmaantuminen isännänvaihdostapahtumien seurauksena aiheuttaa. Noin 5 prosenttia tunnetuista kasviviruksista leviää siitepölyllä, ja ne ovat potentiaalisia lähteitä tuleville isäntää vaihtaville viruksille. Tämän tutkimuksen havainnot osoittavat, että mahdollisten isännänvaihdostapahtumien valvontaa on lisättävä osana hyönteispölyttäjien hallintaohjelmia. YP. 2014. Kasvipatogeenisen viruksen systeeminen leviäminen ja leviäminen eurooppalaisissa mehiläisissä, Apis mellifera. mBio 5(1):e00898-13.

**Tulos**

Kasvipatogeenisen viruksen systeeminen leviäminen ja leviäminen eurooppalaisissa mehiläisissä (Apis mellifera).

**Esimerkki 1.2600**

Toistaiseksi on ollut niukasti tietoa immunoglobuliinien (Ig) tilasta ja tulehdussytokiinien geeniekspressiosta puhvelilla, joilla on ruoansulatusvaivoja. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia eräiden immunotulehdusmerkkiaineiden geeniekspression modulaatiota erilaisista ruoansulatushäiriöistä kärsivillä puhvelilla. Tätä varten tutkittiin 50 alkuperäisrotuista vesipuhvelia. Näistä puhvelista 40:llä oli erilaisia ruoansulatushäiriöiden oireita, ja ne jaettiin neljään samankokoiseen ryhmään (ryhmä 1: luokittelematon stomatiitti; ryhmä 2: akuutti traumaattinen verkkokalvoperitoniitti [TRR]; ryhmä 3: akuutti pötsin impaction; ja ryhmä 4: erilaistumaton suolitulehdus). Kymmenen näennäisesti tervettä puhvelia valittiin satunnaisesti, ja niitä pidettiin kontrolliryhmänä. RNA uutettiin ensin kokoverestä, minkä jälkeen RNA muutettiin cDNA:ksi käänteisen transkriptiosarjan avulla. Interleukiini (IL)-1β:n, IL-6:n, IL-10:n ja tuumorinekroositekijä (TNF)-α:n, IgG:n ja IgA:n mRNA:n ilmentymistä mitattiin reaaliaikaisella PCR:llä, kun taas glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasia (GAPDH) käytettiin sisäisenä vertailukohtana. Reaaliaikaisen PCR:n tulokset osoittivat, että IL-1β:n, IL-6:n, IL-10:n ja TNF-α:n geeniekspressio oli merkitsevästi (P ≤ 0,05) kohonnut sairaiden puhvelien veressä verrattuna kontrolleihin. Eläimillä, joilla esiintyi akuuttia TRP:tä, oli sekä IL-6:n että IL-10:n huippuarvot, kun taas eläimillä, joilla esiintyi suolitulehdusta ja pötsin impactionia, oli korkeimmat arvot IL-1β:lle ja TNF-α:lle. qPCR-tulokset osoittivat myös, että IgG- ja IgA-geenien ilmentyminen laski merkittävästi (P ≤ 0,05) kaikkien sairastuneiden puhvelien veressä verrattuna kontrolleihin. Molempien geenien alhaisimmat arvot todettiin puhvelilla, joilla oli akuutti TRP. Tässä esitetyt tulokset viittaavat siihen, että testatuilla geeneillä voi olla keskeinen rooli tautien taustalla olevien sairauksien patofysiologisessa mekanismissa.

**Tulos**

Immuniteetin ja tulehdusgeenien ilmentymisen modulointi puhvelilla (Bubalus bubalis), joilla on joitakin ruoansulatuskanavan häiriöitä.

**Esimerkki 1.2601**

Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS), uuden koronaviruksen (MERS-CoV) aiheuttama erittäin tappava hengitystiesairaus, on uusi tauti, jolla on suuri epidemiallinen leviämismahdollisuus. WHO ja Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) ovat listanneet sen tärkeäksi rokotteen kehittämisen kohteeksi. Vaikka alun perin suurin osa MERS-tapauksista oli sairaalassa todettuja, MERS-taudin jatkuvan leviämisen katsotaan johtuvan yhteisöllisestä tartunnasta, jonka suorana tai epäsuorana lähteenä ovat todennäköisesti kamelit. Suurin osa potilaista ei kuitenkaan kerro kamelialtistuksesta, joten tartuntareitti on epäselvä. Tässä tutkimuksessa osoitetaan herkkien immunologisten määritysten ja sellaisten kamelityöntekijöiden kohortin avulla, joilla on hyvin dokumentoitu kamelialtistus, että noin 50 prosenttia Saudi-Arabian kuningaskunnan kamelityöntekijöistä ja 0 prosenttia kontrolleista oli saanut tartunnan aiemmin. Otimme verinäytteitä 30:ltä kamelipaimentolaiselta, kuorma-autonkuljettajalta ja käsittelijältä, joilla oli hyvin dokumentoitu kamelialtistus, sekä terveiltä luovuttajilta, ja mittasimme MERS-CoV:lle ominaiset entsyymi-immunosorbenttimääritykset (ELISA), immunofluoresenssimääritykset (IFA), neutraloivien vasta-aineiden titterit sekä T-soluvasteet. Yhteensä 16/30 CW:tä ja 0/30 tervettä kontrolliluovuttajaa olivat seropositiivisia MERS-CoV-spesifisen ELISA-testin ja/tai neutraloivan vasta-ainetitterin perusteella, ja lisäksi neljä CW:tä oli seronegatiivisia, mutta heidän veressään oli virusspesifisiä T-soluja. Vaikka viruksen siirtymistä CW:stä ei ole virallisesti osoitettu, yksi mahdollinen selitys toistuville MERS-taudinpurkauksille on se, että CW:t sairastuvat lievästi ja siirtävät sitten viruksen tartunnattomille henkilöille. Joidenkin tällaisten henkilöiden, esimerkiksi sellaisten, joilla on liitännäissairauksia, tartunta johtaa vakavaan tautiin ja MERS-potilaiden episodimaiseen esiintymiseen. TÄRKEÄÄ Lähi-idän hengitystieoireyhtymä (MERS) on koronaviruksen (CoV) välittämä hengitystiesairaus. Virus tarttuu terveydenhuoltoympäristössä,

**Tulos**

MERS-CoV-tartunnan suuri esiintyvyys kamelityöntekijöillä Saudi-Arabiassa.

**Esimerkki 1.2602**

Vastasyntyneillä on suuri riski sairastua ja kuolla influenssaan, koska heidän immuunijärjestelmänsä on epäkypsä ja koska aiempi influenssavirukselle altistuminen ei ole antanut heille valmiuksia. Inaktivoidut influenssarokotteet ovat tehottomia alle kuuden kuukauden ikäisillä imeväisillä, ja vanhemmilla lapsilla suojaamiseksi tarvitaan yleensä kaksi annosta, jotka annetaan kuukauden välein. Tämä jättää vain vähän vaihtoehtoja imeväisten nopeaan suojaamiseen esimerkiksi influenssapandemian aikana. Tutkimme, voisiko Advax TM , uusi delta-inuliinimikrohiukkasiin perustuva polysakkaridiadjuvantti, auttaa voittamaan vastasyntyneiden immuunijärjestelmän aliherkkyyden. Testasimme ensin, onko Advaxin avulla mahdollista saada vastasyntyneiden pentujen rokotussuoja kerta-annoksella tappavaa influenssatartuntaa vastaan. Inaktivoitu influenssa A/H1N1-rokote (iH1N1) yhdistettynä Advax TM -adjuvanttiaineeseen, joka annettiin 7 päivän ikäisille hiirenpennuille kerta-immunisointina ihon alle, lisäsi merkittävästi seerumin influenssaspesifisiä IgM-, IgG1-, IgG2a- ja IgG2b-tasoja, ja siihen liittyi 3-4-kertainen lisäys pernan influenssaspesifisiä IgM- ja IgG-vasta-aineita erittävien solujen tiheydessä. Advaxilla immunisoiduilla pennuilla oli merkittävästi suurempi pernasolujen influenssastimuloitu IFN-␥-, IL-2-, IL-4- ja IL-10-tuotanto CBA-menetelmällä ja 3-10-kertaisesti suurempi IFN-␥-, IL-2-, IL-4- tai IL-17-erittävien T-solujen taajuus ELISPOT-menetelmällä. Immunisointi iH1N1 + Advax -valmisteella aiheutti poikasille vahvan suojan virushaastetta vastaan 3 viikkoa myöhemmin, kun taas pelkällä iH1N1-antigeenillä immunisoidut poikaset eivät saaneet suojaa. Advax-adjuvantoidun iH1N1:n antama suoja riippui pikemminkin B-muistisoluista kuin T-muistisoluista, eikä suojaa saatu vastasyntyneillä MT-hiirillä, joilla on B-solupuutos. Advax-adjuvantti siis voitti vastasyntyneiden immuunijärjestelmän aliherkkyyden ja mahdollisti pentujen suojaamisen kerta-annoksella muuten tappavaa influenssatartuntaa vastaan, mikä tukee Advax TM:n jatkuvaa kehittämistä vastasyntyneiden rokotteen adjuvantiksi.

**Tulos**

Advaxin delta-inuliini-adjuvantti voittaa immuunijärjestelmän kypsymättömyyden vastasyntyneillä hiirillä ja mahdollistaa siten yhden annoksen influenssarokotussuojan.

**Esimerkki 1.2603**

joissa on taudin merkkejä Etelä-Kiinassa vuosina 2013-2015. Eristettyjen kenttäkantojen nukleotidi- ja aminohapposekvenssejä verrattiin 42 julkaistuun viitteeseen. Nukleotidihomologiat vaihtelivat välillä 63,1-99,9 % ja aminohappohomologiat välillä 60,2-100 %. Ainakin seitsemän IBV-genotyyppiä esiintyi yhdessä kaupallisilla kanatiloilla Etelä-Kiinassa. IBV-isolaatit olivat geneettisesti monimuotoisia ja kehittyivät jatkuvasti. QX-tyyppi, TW I-tyyppi ja 4/91-tyyppi olivat yleisimpiä genotyyppejä kolmen vuoden tarkkailujakson aikana, ja niiden osuus eristetyistä kannoista oli 88,8 prosenttia. Erityisesti TW I -tyyppisten kantojen esiintyvyys on lisääntynyt viime vuosina, ja niistä on tullut yleisin genotyyppi Kiinassa. Vaihtelevien IBV-kantojen ilmaantuminen voi johtua rekombinaatiosta. Serologinen analyysi ja antigeeninen 3D-kartografia neljästä referenssikannasta ja 14:stä kentällä eristetystä kannasta osoittivat, että tutkituilla IBV-kannoilla oli erilaisia serologisia tyyppejä ja että eristettyjen QX-tyyppisten ja TW I-tyyppisten kantojen serotyyppi erosi rokotekannoista. Tämän vuoksi pitkäaikainen jatkuva seuranta on tarpeen IBV:n ehkäisemiseksi ja torjumiseksi. Lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) on lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruksen (IBV) aiheuttama akuutti ja erittäin tarttuva tauti. IB aiheuttaa merkittäviä taloudellisia tappioita siipikarjateollisuudelle maailmanlaajuisesti. IBV:hen sairastuvat kaikenikäiset kanat, ja se aiheuttaa ylähengitystiesairauksia, nefriittisiä oireyhtymiä ja munantuotannon vähenemistä 1 . IBV on levinnyt Kiinassa vuodesta 1982 lähtien. IBV:n epidemiologia Kiinassa on monimutkainen suuren maantieteellisen alueen vuoksi, ja useiden IBV:n genotyyppien ja serotyyppien tiedetään esiintyvän rinnakkain 2 . Aiemmassa epidemiologisessa seurannassamme vuosina 2004-2012 havaittiin ainakin seitsemän IBV:n genotyyppiä. Kyseisessä tutkimuksessa QX:n kaltainen IBV-genotyyppi, joka aiheuttaa nefriittiä, oli tullut hallitsevaksi Kiinassa 3-6 . Vaikka IBV-rokotteita käytetään laajalti ja useimmat kaupalliset kanat on rokotettu, IB-virusta esiintyy edelleen usein, ja se aiheuttaa kliinisiä tauteja ja tuotanto-ongelmia 7-9 . Esimerkiksi Massachusettsin (Massachusetts) serotyypeistä, kuten H120 ja H52, peräisin olevien rokotteiden laajamittainen käyttö ei estänyt IB-tapausten toistuvia puhkeamisia kanaparvissa 10, 11 . IBV kuuluu Gammacoronavirus-sukuun, Coronaviridae-heimoon ja Nidovirales-järjestykseen. Sen genomi on lineaarista, segmentoimatonta, positiivisen aistimuksen omaavaa, yksijuosteista RNA:ta, jonka pituus on noin 27,6 kilobaasia (kb). Muiden koronavirusten tapaan IBV:n S1-glykoproteiini sisältää virusta neutraloivia epitooppeja ja serotyyppikohtaisia sekvenssejä 12, 13 . S1-proteiini osallistuu infektiivisyyteen, ja sillä on tärkeä rooli kiinnittymisessä isäntäsoluun sekä neutraloivien vasta-aineiden induktiossa 14 . Koska S1-proteiinin viruksen ja isännän vuorovaikutukset ovat tärkeitä, IBV:n geneettinen analyysi ja IBV:n tutkimus on perustunut pääasiassa S1-geeniin 15 . S1-proteiinin vaihtelu on genotyyppi- ja serotyyppiluokittelun perusta, määrittelee antigeenin ominaisuudet, edistää IBV-varianttien syntymistä ja huonoa rokotussuojaa 13, 16 . S1-proteiinin vaihtelu johtuu osittain siitä, että RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RDRP) ei pysty lukemaan mutaatioita viruksen genomiin replikaation aikana. Vaihtelua aiheuttaa myös koronavirusten käyttämä erityinen templaatinvaihtomekanismi, joka johtaa usein geneettiseen rekombinaatioon 17, 18 . Maailmanlaajuisesti on tunnistettu ainakin 30 IBV:n serotyyppiä. Ristikkäissuoja rokotteella serotyyppien välillä on minimaalinen 19 . Tämän vuoksi fylogeneettisistä ja geneettisistä analyyseistä on tullut välineitä IBV:n molekulaarisen evoluution seuraamiseksi, ja ne tarjoavat nopean ja tarkan menetelmän genotyyppien luokitteluun. Joissakin tutkimuksissa genotyyppianalyysejä on käytetty IBV:n serotyypin ennustamiseen ja rokotteiden valintaan 20 . Tässä tutkimuksessa suoritettiin pitkäaikaista seurantaa, jonka tarkoituksena oli tunnistaa Etelä-Kiinan kaupallisilta kanatiloilta eristetyt IBV-kannat. Vuosina 2013-2015 IBV-kantoja eristettiin parvista, joissa oli kliinisiä taudinpurkauksia. Geneettiset, fylogeneettiset ja rekombinaatioanalyysit tehtiin S1-geenin geneettisen monimuotoisuuden tutkimiseksi kentältä eristetyissä IBV-kannoissa. Ristineutralisaatiotestejä ja antigeenikartografiaa tehtiin osan eristettyjen ja rokotekantojen serologisen ja antigeenisen suhteen määrittämiseksi.

**Tulos**

Etelä-Kiinassa vuosina 2013-2015 levinneiden lintujen tarttuvan keuhkoputkentulehduksen viruskantojen epidemiologia ja karakterisointi OPEN

**Esimerkki 1.2604**

Influenssapandemiat ovat maailmanlaajuinen ilmiö ja merkittävä kuolleisuuden ja sairastavuuden aiheuttaja kaikkialla maailmassa. Se johtuu influenssaviruksen geneettisen materiaalin mutaatioista, jotka aiheuttavat patogeenisten virusproteiinien antigeenistä ajautumista, mikä johtaa uusien influenssaviruskantojen syntyyn. Tämän vuoksi influenssan ehkäisyyn saatavilla olevat rokotteet eivät suojaa uusien viruskantojen aiheuttamilta influenssapandemioilta. Lisäksi nykyiset influenssan torjuntaan käytettävät lääkkeet voivat olla tehottomia influenssapandemioiden hoidossa, koska pandemiaviruskannat voivat kehittyä lääkeresistenssiksi. Tämän vuoksi on kehitettävä toimiva strategia influenssapandemioiden torjumiseksi. Tässä katsauksessa olemme käsitelleet tätä ongelmaa ja tarkastelleet julkaistuja tutkimuksia askorbiinihaposta flunssassa ja influenssassa sekä laboratoriotutkimuksia askorbiinihapon vaikutuksesta influenssavirukseen. Olemme myös suhteuttaneet kliiniset ja laboratoriotutkimukset toisiinsa ja kehittäneet hypoteesin influenssapandemioiden ehkäisemiseksi. Ó

**Tulos**

Yhdistetty askorbiinihapon lisäys hengitysteitse ja suun kautta voi ehkäistä influenssapandemiaa: Hypoteesi

**Esimerkki 1.2605**

Koronavirusten (CoV), mukaan lukien ihmisen SARS-virus, fylogeneettinen puu on rekonstruoitu täydellisistä genomeista käyttämällä äskettäin kehittämäämme Kstring-koostumusmenetelmää. Ihmisen SARS-CoV:n suhdetta muihin koronaviruksiin eli puun juurtumista ehdotetaan valitsemalla sopiva outgroup. SARS-CoV muodostaa erillisen ryhmän, joka on lähempänä mutta silti kaukana G2:sta (nisäkäsisännässä esiintyvät CoV:t). Ihmisen SARS-viruksen eri isolaattien väliset suhteet päätellään rakentamalla ensin ultrametrinen etäisyysmatriisi laskemalla genomien sekvenssivaihtelut. Tuloksena saatu puu on yhdenmukainen SARS-CoV-isolaattien välisten kliinisten suhteiden kanssa. Koronavirusgenomien suuremman valikoiman lisäksi nämä tulokset tarjoavat fylogeneettistä tietoa, joka perustuu riippumattomaan uuteen menetelmään verrattuna SARS-CoV:n viimeaikaisiin fylogeneettisiin tutkimuksiin. DOl: lO.1360/03wc0254 I) Tarkistetussa artikkelissa 4 osittaista genomia korvattiin päivitetyillä täydellisillä genomeilla. 2) BJOI:n sekvensoinnin virhetasoksi on arvioitu 0,94 10 kb:ssa, yksityinen tiedonanto [3] kirjoittajilta.

**Tulos**

Koronavirusten molekulaarinen fylogenia, mukaan lukien ihmisen SARS-CoV-virus

**Esimerkki 1.2606**

Taustaa: Useimmat niistä johtuvat virusten siirtymisestä eläimistä ihmisiin, ja ne ovat uhka kansanterveydelle. Patogeenisten virusten löytäminen seurannan avulla on avainasemassa valmistautumisessa tähän mahdolliseen uhkaan. Seuraavan sukupolven sekvensointi (NGS) auttaa meitä tunnistamaan viruksia ilman spesifisen PCR-alukkeen suunnittelua. NGS-datan analysoinnin tärkein tehtävä on taksonominen tunnistaminen valtavista sekvenssimääristä. Taksonominen tunnistaminen BLAST-haun avulla kaikkia tunnettuja sekvenssejä vastaan on kuitenkin laskennallinen pullonkaula. Kuvaus: Tässä ehdotamme parannettua pienimpään yhteiseen kantaisään perustuvaa menetelmää (ELM) virusten tehokkaaseen tunnistamiseen massiivisesta sekvenssidatasta. Laskentakustannusten vähentämiseksi ELM käyttää BLAST-hakua varten räätälöityä tietokantaa, joka koostuu vain virussekvensseistä. Samalla ELM:ssä käytetään uutta kriteeriä, jonka avulla voidaan estää pienen tietokannan aiheuttama väärien positiivisten määritysten lisääntyminen. Tämän seurauksena ELM:n avulla tapahtuva tunnistaminen on yli 1000 kertaa nopeampaa kuin perinteisillä menetelmillä ilman tarkkuuden menetystä. Päätelmät: Odotamme, että ELM edistää virusinfektioiden suoraa diagnosointia. Verkkopalvelin ja räätälöity virustietokanta ovat vapaasti saatavilla osoitteessa http://bioinformatics.czc.hokudai.ac.jp/ELM/.

**Tulos**

ELM: parannettu pienimpään yhteiseen esivanhempaan perustuva menetelmä patogeenisen viruksen havaitsemiseksi suuresta sekvenssitietoaineistosta.

**Esimerkki 1.2607**

Manner-Kiinan vahvistettuja tartuntatapauksia analysoitiin käyttämällä tietoja 28. tammikuuta 2020 asti (ensimmäiset 13 päivää luotettavista vahvistetuista tapauksista). Ensimmäisen jakson aikana tapausten kumulatiivinen määrä noudatti eksponentiaalista funktiota. Tammikuun 28. päivästä lähtien havaittiin kuitenkin poikkeama eksponentiaalisesta kasvusta alaspäin. Tämä eksponentiaalista kasvua hitaampi kasvu vahvistettiin myös tehokkaan lisääntymisluvun jatkuvalla laskulla. Taustatrendianalyysin mukaan alkuperäinen peruslisääntymisluku R0 oli noin 2,4-2,5. Kun tietoja oli saatavilla, analysoimme niitä myöhemmin kolmen peräkkäisen jakson aikana ja saimme malliennusteiden sarjan. Kaikki saatavilla olevat tiedot käsiteltiin samalla tavalla. Käytimme yksinkertaista logistista kasvumallia, joka sopi hyvin kaikkiin tietoihin. Käyttämällä tätä mallia ja kolmea aineistoa arvioimme maksimitapauksiksi noin 21 000, 28 000 ja 35 000 tapausta ja tarkensimme ennusteita lähes reaaliajassa. Hieman erilaisella lähestymistavalla (linearisointi ajassa) maksimitapausten arvio oli vielä korkeampi (noin 65 000). Vaikka arviot maksimitapauksista kasvavat sitä mukaa, kun tietoja raportoidaan enemmän, kaikki mallit osoittavat, että huippu saavutetaan helmikuun puolivälissä, toisin kuin rajoittamaton eksponentiaalinen kasvu. Näissä ennusteissa ei oteta huomioon mahdollisia muita toissijaisia tartuntalähteitä.

**Tulos**

Wuhanin koronaviruksen (2019-nCoV) epidemioiden ennustaminen yksinkertaisen (yksinkertaistetun) mallin avulla.

**Esimerkki 1.2608**

TAUSTAA: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, lyhentääkö vaikean lasten astman hoidossa hyödyllinen magnesiumin antaminen suonensisäisesti bronkioliittipotilaiden kotiuttamisvalmiuteen kuluvaa aikaa, kun se lisätään tukihoitoon. Vertailimme akuutin bronkioliitin hoidossa annettua 100 mg/kg:n kerta-annosta IV-magnesiumsulfaattia ja lumelääkettä. Potilaat saivat keuhkoputkia laajentavaa hoitoa, sumutettua hypertonista keittosuolaliuosta ja 5 päivän deksametasonihoitoa, jos potilaalla oli ekseema ja/tai suvussa esiintyi astmaa. Ensisijainen tehokkuustulos oli aika, jonka kuluessa potilas oli valmis kotiutettavaksi. Toissijaisia tuloksia olivat keuhkoputkentulehduksen vaikeusasteet ja tarve päästä sairaalahoitoon tai sairaalaan ja käydä uudelleen klinikalla kahden viikon kuluessa. Turvallisuustulos oli sydän- ja hengitysvaikeuksien alkaminen. TULOKSET: Tutkimukseen osallistui yhteensä 162 aiemmin tervettä lasta, joilla oli diagnosoitu bronkioliitti ja jotka olivat iältään 22 päivän ja 17,6 kuukauden välillä (mediaani 3,7 kuukautta). Noin puolella potilaista oli ekseema ja/tai perheessä oli esiintynyt astmaa. 86,4 prosentilla potilaista oli positiivinen löydös nenänielun virusnäytteestä. Geometrinen keskiarvo ajasta, joka kului kotiutusvalmiuteen, oli 24,1 tuntia (95 % CI, 20,0-29,1) 78 magnesiumia saaneella potilaalla ja 25,3 tuntia (95 % CI, 20,3-31,5) 82 plaseboa saaneella potilaalla (suhde 0,95 [95 % CI, 0,52-1,80]; P ¼,91). Keskimääräiset keuhkoputkentulehduksen vaikeusasteet olivat ajan mittaan samankaltaiset molemmissa ryhmissä. Myös klinikkakäyntien tiheys seuraavien kahden viikon aikana (33,8 % ja 27,2 %) oli samanlainen. Viisitoista magnesiumia saanutta (19,5 %) ja viisi lumelääkettä saanutta (6,2 %) joutui uudelleen sairaalaan kahden viikon kuluessa (P ¼,016). Akuutteja kardiorespiratorisia haittavaikutuksia ei raportoitu. PÄÄTELMÄT: IV-magnesiumista ei ollut hyötyä akuuttia bronkioliittia sairastaville potilaille, ja se saattaa olla haitallista.

**Tulos**

IV magnesiumsulfaatti bronkioliitin hoitoon Satunnaistettu tutkimus

**Esimerkki 1.2609**

Hengitystieviruksia havaitaan usein kroonisen nielurisojen liikakasvun yhteydessä ilman akuutin hengitystieinfektion (ARI) oireita. Tämä analyysi tehtiin saman ryhmän tekemän aiemman kliinisen tutkimuksen jatkoksi. Nenänielun huuhteluvedet otettiin 83 henkilöltä 120:stä vaihtelevina ajankohtina adenotonsillektomian jälkeen ilman ARI-oireita. Tarkasteltaessa virusten havaitsemistuloksia samojen 83 henkilön NPW-pyyhinnöistä nielurisaleikkauksen aikaan kävi ilmi, että 73,5 prosenttia (61/83) oli positiivisia yhden tai useamman viruksen suhteen. Hengitystievirusten toteamisen yleistiheys nielurisaleikkauksen jälkeisistä NPW-näytteistä oli 58,8 %. Rhinovirus (RV) oli yleisimmin havaittu taudinaiheuttaja, 38:lla 83:sta (45,8 %), ja seuraavina olivat enterovirus 7:llä (8,4 %), ihmisen metapneumovirus 6:lla (7,2 %), ihmisen hengitystieinfektiovirus 3:lla (3,6 %) ja ihmisen koronavirus 1:llä (1,2 %). Huomionarvoista oli, että adenovirusta (HAdV) tai ihmisen bokavirusta (HBoV) ei havaittu oireettomilla henkilöillä adenotonsillektomian seurannassa. Hengitysteiden DNA-virusten pysyvyyden mukaisesti ihmisen nielurisoissa nielurisojen poisto vähentää merkittävästi HAdV:n ja HBoV:n oireetonta irtoamista nielurisoissa.

**Tulos**

Hengitysteiden DNA-viruksia ei voida havaita adenotonsillektomoitujen lasten nenänielun eritteissä.

**Esimerkki 1.2610**

Tyypillisiin nisäkkäiden suuriin histokompatibiliteettikomplekseihin (MHC) verrattuna kanan MHC on yksinkertainen ja kompakti, ja siinä on yksi ainoa dominoivasti ilmentyvä luokan I molekyyli, joka voi määrittää immuunivasteen. Sen lisäksi, että kanan MHC:n yksinkertaisuus on tarjonnut hyödyllistä tietoa siipikarjateollisuudelle ja mahdollistanut käsityksen adaptiivisen immuunijärjestelmän evoluutiosta, se on mahdollistanut sellaisten ilmiöiden löytämisen, joita on vaikeampi havaita monimutkaisemmissa nisäkkäiden järjestelmissä. Tässä katsauksessa käsitellään uutta käsitystä, jonka mukaan heikosti ilmentyvät promiscuous-luokan I alleelit toimivat generalisteina suojautuakseen monilta erilaisilta tarttuvilta patogeeneiltä, kun taas hyvin ilmentyvät fastidious-luokan I alleelit voivat toimia spesialisteina suojautuakseen uusilta ja vaarallisilta patogeeneiltä. MHC:stä ja MHC-molekyyleistä on kertynyt valtavasti tietoa viimeisten 50 vuoden aikana, mikä johtuu pääasiassa ihmisillä ja tärkeillä biolääketieteellisillä mallilajeilla, kuten hiirillä, tehdystä työstä [1]. Tämä tieto on erittäin yksityiskohtaista, monimutkaista mutta hyvin integroitua ja ratkaisevan tärkeää sekä immuuni- ja autoimmuunivasteiden tieteellisen perusymmärryksen että käytännön lääketieteellisten sovellusten, kuten elinsiirtojen, kannalta [2, 3] . Mitä järkeä on yrittää ymmärtää MHC:tä muilla kuin nisäkkäiden selkärankaisilla, kun istukkanisäkkäistä on olemassa niin runsaasti ja merkityksellistä tietoa? Kohokohdat

**Tulos**

Generalistit ja erikoislääkärit: MHC-luokan I molekyylien taistelu infektiopatogeeneja vastaan.

**Esimerkki 1.2611**

Taustaa: Tutkimuksen tavoitteena oli havaita karjan naudan herpesvirus 1 (BHV-1) -tilanteen ja hengitystiesairauksien esiintymisen ja lisääntymistuloksen väliset yhteydet tiineillä hiehoilla ja lehmillä. Lisäksi arvioitiin hoitoon liittyvien tekijöiden ja suuremman BRD-esiintyvyyden välistä yhteyttä. Menetelmät: Seeruminäytteet, jotka kerättiin 103 lypsykarjakarjan lehmistä ja nuorista eläimistä, analysoitiin BHV-1:n, naudan hengitystieoireyhtymäviruksen (bovine respiratory syncytial virus, BRSV), naudan virusripuliviruksen (bovine viral diarrhoea virus, BVDV) ja Mycoplasma bovis -bakteerin (Mycoplasma bovis) vasta-aineiden varalta. Kyselylomakkeella kerättiin tietoja karjan hoitotekijöistä ja lisääntymistuloksesta sekä eläinlääkärin tai tilan johtajan arvioimista hengitystiesairauksien kliinisistä oireista kahden viime vuoden aikana. Riskitekijöiden tunnistamiseksi ja kvantifioimiseksi tehtiin moninkertainen vastaavuusanalyysi (MCA) ja logistinen regressioanalyysi. Tulokset: BRSV-vasta-aineiden alhainen tai kohtalainen esiintyvyys (1-49 %) nuorissa eläimissä oli yhteydessä hengitystiesairauksien runsaaseen esiintymiseen (OR = 6,2, p = 0,010) lehmillä ja hiehoilla. Tilan työntekijät voivat osallistua tällaisen taudin leviämiseen. Karjan suurempi koko, lehmien irtokarsinat, nuorkarjan pitäminen erillään lehmistä tiineyteen asti ja uusien eläinten ostaminen olivat tekijöitä, jotka mahdollisesti liittyivät hengitystieoireiden runsaaseen esiintymiseen tiineillä hiehoilla ja lehmillä. Aborttien riski oli suurin (> 1,3 %) ja siemennystiheys (siemennysten määrä tiineyttä kohti) lisääntyi (> 1,9) karjoissa, joissa BHV-1-vasta-aineiden esiintyvyys lehmissä oli kohtalainen (1-49 %). Päätelmät: BHV-1:llä ei ollut yhteyttä aikuisten lypsykarjojen akuuttiin hengitystiesairauteen, mutta se oli kuitenkin merkittävästi yhteydessä lisääntymiskykyyn. BRSV:llä on päärooli aikuisten lypsykarjojen hengitystiesairauskompleksissa.

**Tulos**

Karjan BRSV- ja BHV-1-seroprevalenssin yhteys hengitystiesairauksiin ja lisääntymiskykyyn täysikasvuisilla lypsykarjalla.

**Esimerkki 1.2612**

Taustaa: Ihmisen bocavirus (HBoV) löydettiin äskettäin lapsilta, joilla on akuutti hengitystieinfektio. Olemme sisällyttäneet HBoV:n PCR-tutkimuksen lasten hengitystieinfektioita koskevaan tutkimukseen. Tavoitteet: Tutkia HBoV:n esiintymistä norjalaislapsilla ja arvioida puolikvantitatiivisen PCR:n tuloksia. Tutkimusasetelma: Talvikaudella 2006/2007 keräsimme neljän kuukauden aikana nenänielunäytteitä lapsilta, jotka otettiin lastentautien klinikalle. Kaikista näytteistä tutkittiin 17 taudinaiheuttajaa reaaliaikaisella PCR:llä. Tulokset: HBoV todettiin 45 näytteessä 376 näytteestä (12 %). HBoV:n esiintyvyys oli vakaa tutkimusjakson aikana. Moninkertaisia virusinfektioita esiintyi 78 prosentissa näytteistä (42 % kaksois-, 20 % kolmois- ja 16 % neloisinfektioita). RS-virus, enterovirus ja ihmisen metapneumovirus olivat yleisimmin yhdessä havaitut aiheuttajat. Näytteissä, joissa oli korkea HBoV-kuormitus, todettiin huomattavasti vähemmän monitautitartuntoja kuin muissa näytteissä. Niistä 25 potilaasta, joilla HBoV oli todettu joko ainoaksi tai hallitsevaksi virukseksi, 88 prosentilla ja 50 prosentilla muista potilaista oli alempien hengitysteiden infektio. Ero oli tilastollisesti merkitsevä. Päätelmät: HBoV todettiin usein norjalaisten hengitystieinfektioita sairastavien lasten nenänielun aspiraateissa. HBoV-infektoituneilla potilailla oli usein useita virusinfektioita. Semikvantitatiiviset PCR-tulokset voivat olla hyödyllisiä kliinisen merkityksen tulkinnassa.

**Tulos**

Ihmisen bocavirus, joka on yleisesti osallisena useissa virusperäisissä hengitystieinfektioissa.

**Esimerkki 1.2613**

COVID-19:n epidemiologisten ja kliinisten näkökohtien valaisemisessa on huomattavia väärinkäsityksiä ja monia esteitä, jotka haittaavat sitä, että COVID-19 on uusi nouseva epidemia. Lisäksi joidenkin viimeaikaisen epidemian yhteydessä julkaistujen todisteiden käyttökelpoisuus kliinisessä päätöksenteossa ja kansanterveystyössä on kyseenalainen. Vahvan näytön virheellinen tulkinta tai huomiotta jättäminen kliinisissä käytännöissä ja kansanterveystyössä johtaa kuitenkin todennäköisesti vähemmän tehokkaisiin ja jollakin tapaa haitallisempiin päätöksiin, jotka koskevat yksilöitä ja alaryhmiä tämän epidemian alkuvaiheessa olevien maiden väestöissä. Näin ollen narratiivisessa katsauksessamme arvioitiin taudin epidemiologisia ja kliinisiä näkökohtia, mukaan luettuina koronavirussuvun geneettinen monimuotoisuus, tartuntatapa, itämisaika, infektiivisyys, patogeenisuus, virulenssi, immunogeenisuus, diagnoosi, seuranta, kliinisten tapausten hoito sekä onnistuneet toimenpiteet taudin leviämisen estämiseksi joissakin yhteisöissä.

**Tulos**

COVID-19:n epidemiologiset ja kliiniset näkökohdat; narratiivinen katsaus.

**Esimerkki 1.2614**

Korean tasavalta ei ole ainoastaan edistynyt valtavasti sosiaalisesti, taloudellisesti ja poliittisesti vuodesta 1948 lähtien, vaan se on myös ryhtynyt vaivalloiseen uudistukseen, jonka tavoitteena on uudistaa tapoja, joilla se vähentää katastrofiriskiä, lieventää katastrofien vaikutuksia sekä valmistautuu katastrofeihin ja reagoi katastrofeihin, jotta se voisi vastustaa katastrofeja tulevaisuudessa. Hallinnollisissa ja organisatorisissa uudistuksissa on ollut takaiskuja ja esteitä, mutta ne eivät kuitenkaan ole olleet niin ylitsepääsemättömiä, etteikö niitä olisi voitettu yhdellä Korean suurimmista voimavaroista: sinnikkäillä ponnisteluilla, joilla pyritään rakentamaan takaisin paremmin ja parantamaan sietokykyä. Hallitus perusti vuonna 2004 riippumattoman kansallisen viraston luonnonkatastrofien ja ihmisen aiheuttamien katastrofien hallintaa ja niihin varautumista varten, mutta se huomasi nopeasti, että se ei riittänyt käsittelemään kansakuntaa kohtaavien katastrofien monimutkaistumista ja voimistumista. Sen vuoksi poliittisen tahdon ja jälkikäteisnäkökulman avulla se yhdisti jatkuvasti asiaankuuluvia katastrofien hallintaan liittyviä vastuualueita yhä uusiin virastoihin, kunnes vuonna 2016 asteittain perusti entistä laajemmin läsnä olevan ja itseään edistävän viraston. Vaikka virasto soveltuu nykyisiin katastrofeihin, se ei kuitenkaan sovellu tuleviin katastrofeihin, jotka edellyttävät joustavuuden sisällyttämistä katastrofiriskien hallintaan. Siksi ehdotamme viittä periaatetta siitä, miten Korean tulevaisuudesta voidaan tehdä joustava sekä muille kansoille, jotka seuraavat ja tulevat seuraamaan Korean jalanjälkiä, erityisesti Aasian ja Afrikan kansoille. Tulevaisuus, joka kestää kaikentyyppisiä katastrofiriskejä, erityisesti valmistautuminen "pienen todennäköisyyden ja suuren vaikutuksen" tapahtumiin, jotka keskittyvät Power-law-jakauman pitkään häntään.

**Tulos**

Katastrofinkestävä tulevaisuus Koreassa Kestävyys - Kestävän kehityksen tavoitteet - Ilmastonmuutos - Yleisen turvallisuuden ministeriö (MPSS) - Sendain katastrofiriskien vähentämispuitteet - Osapuolten konferenssi (COP)

**Esimerkki 1.2615**

HTS mikrotiitterilevyillä on ollut lääketeollisuuden tärkein työkalu, jolla on tutkittu kemiallista monimuotoisuutta ja tunnistettu aktiivisia yhdisteitä ja farmakoproforeja tiettyjä biologisia kohteita varten. HTS:n haasteena on kuitenkin genomi- ja proteomitutkimuksesta johtuvien lääkekohteiden nopeasti kasvava määrä ja suurten, korkean läpimenon synteesistä syntyvien kemiallisten kirjastojen suuri määrä. On kiireesti löydettävä uusia tapoja profiloida suurten kemikaalimäärien aktiivisuus satoja biologisia kohteita vastaan nopeasti ja edullisesti. Kemialliset mikrosarjat voivat vastata tähän haasteeseen, koska niillä voidaan tunnistaa ja arvioida pieniä molekyylejä mahdollisina terapeuttisina reagensseina. Viime vuosien aikana kemiallinen mikrosiruteknologia on eri pintakemioiden ja aktivointistrategioiden avulla tuottanut paljon menestystä kemikaalien ja proteiinien vuorovaikutusten arvioinnissa, entsyymiaktiivisuuden estämisessä, kohteiden tunnistamisessa, signaalireittien selvittämisessä ja solupohjaisessa toiminnallisessa analyysissä. Kemiallisen mikrosirutekniikan menestys tarjoaa ennennäkemättömiä mahdollisuuksia ja valmiuksia valtavien määrien kemiallisten yhdisteiden rinnakkaiseen toiminnalliseen analyysiin.

**Tulos**

Kemiallinen mikrosiru: uusi väline lääkkeiden seulontaan ja löytämiseen.

**Esimerkki 1.2616**

Merkittävä osa proteiinitutkijoista on hyväksynyt, että on olemassa runsaasti proteiineja ja alueita, joilla on erityisiä toimintoja ilman, että ne ovat yksiselitteisesti taittuneet ainutlaatuisiin 3D-rakenteisiin. Näiden luonnostaan epäjärjestyksessä olevien proteiinien (IDP:t) ja IDP-alueiden (IDPR:t) sekvensseille on ominaista joukko erityispiirteitä, kuten alhainen kokonaishydrofobisuus ja korkea nettovaraus, mikä tekee näistä proteiineista ennustettavia. IDP:iden/IDPR:ien hydrodynaamiset tilavuudet ovat suuria, järjestäytyneen sekundäärirakenteen pitoisuudet ovat alhaisia, ja niille on ominaista suuri rakenteellinen heterogeenisuus. Ne ovat hyvin joustavia, mutta joissakin niistä voi tapahtua epäjärjestyksen ja järjestyksen välisiä siirtymiä luonnollisten ligandien läsnä ollessa. Näiden rakenteellisten uudelleenjärjestelyjen aste vaihtelee hyvin laajalla alueella. IDP:t/IDPR:t ovat tiukasti kontrolloituja normaaliolosuhteissa, ja niillä on lukuisia erityistoimintoja, jotka täydentävät järjestäytyneiden proteiinien ja domeenien toimintoja. Kun ne eivät ole asianmukaisesti kontrolloituja, niillä on useita rooleja erilaisten ihmisen sairauksien patogeneesissä. Rakenteellisen ja toiminnallisen tiedon saaminen näistä proteiineista on haasteellista, koska ne eivät tyypillisesti "pysähdy", kun niiden "kuvia otetaan". Kokeellisista haasteista huolimatta tai ehkä juuri niiden vuoksi nämä sumeat kohteet, joilla on sumeat rakenteet ja sumeat toiminnot, ovat kuitenkin nykyaikaisen proteiinitutkimuksen kiinnostavimpia kohteita. Tässä katsauksessa esitetään lyhyesti yhteenveto tämän jännittävän alan viimeaikaisista edistysaskelista ja pohditaan eräitä perusoppeja, jotka on saatu IDP:iden fysiikan, kemian ja biologian analysoinnista.

**Tulos**

KATSAUS Puolitoista vuosikymmentä proteiinien sisäistä häiriötä: Biologia odottaa yhä fysiikkaa

**Esimerkki 1.2617**

Lintujen isäntäeläimissä esiintyvät virukset voivat aiheuttaa uhkia lintujen terveydelle, ja joillakin viruksilla on zoonoosipotentiaalia. Sairaaloissa, joissa annetaan eläinlääkärinhoitoa lintupotilaille, muut linnut ja laitoksen henkilökunta voivat altistua näille viruksille. Ne voivat myös tarjota hyödyllisen paikan näytteiden keräämiseen lintupotilaista luonnonvaraisissa linnuissa esiintyvien virusten tutkimiseksi. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia australialaisissa linnuissa esiintyviä viruksia, joilla on bioturvallisuuden ja/tai zoonoosien kannalta merkitystä, seulomalla näytteitä, jotka kerättiin 409 linnusta, jotka toimitettiin Australian Wildlife Health Centre Zoos Victorian Healesvillen eläintarhan eläinlääkärin hoitoon joulukuun 2014 ja joulukuun 2015 välisenä aikana. Näytteet testattiin lintuinfluenssavirusten, herpesvirusten, paramyxovirusten ja koronavirusten varalta käyttäen koko suvun tai suvun laajuisia polymeraasiketjureaktiomenetelmiä sekä sekvensointia ja fylogeneettisiä analyysejä tunnettujen ja uusien virusten havaitsemiseksi ja tunnistamiseksi. Virusten esiintyvyys oli hyvin alhainen. Kolumbian alfaherpesvirus 1 havaittiin voimakkaasta pöllöstä (Ninox strenua), jolla oli inkluusiorunkoinen hepatiitti, ja lintujen paramyxovirus, joka muistuttaa eniten avian avulavirus 5:tä, havaittiin myskiharakkasta (Glossopsitta concinna). Kaksi erilaista uutta lintujen alfaherpesvirusta havaittiin rikkikakadun (Cacatua galerita) ja tawny-sammakkosuulan (Podargus strigoides) näytteistä. Lintuinfluenssaviruksia ja lintujen koronaviruksia ei havaittu. Hiljattain havaittujen virusten kliinistä merkitystä ei ole vielä määritetty. Tarvitaan lisätutkimuksia näiden uusien virusten isäntäspesifisyyden, epidemiologian, patogeenisuuden ja isäntä-patogeenisuhteiden arvioimiseksi. Myös genomin tarkempi karakterisointi on aiheellista, ja se olisi tarpeen ennen kuin nämä virukset voidaan luokitella virallisesti taksonomisesti. Näiden virusten havaitseminen edistää tietämystämme lintujen virojen monimuotoisuudesta. Lintuvirusten havaitsemisen vähäisyys ja zoonoosipotentiaalisten virusten puuttuminen viittaavat siihen, että bioturvallisuuteen ja ihmisten terveyteen kohdistuva riski on vähäinen.

**Tulos**

Lintujen virustautien valvonta Victorian osavaltiossa Australiassa ja kahden uuden lintujen herpesviruksen havaitseminen.

**Esimerkki 1.2618**

naudan virusripuliviruksen (cpBVDV) isolaatteja on analysoitu. Molempien virusten genomisten RNA:iden kahden alueen todettiin olevan päällekkäisiä ja uudelleenjärjestäytyneitä. Virusgenomit sisältävät pienen duplikoidun elementin (SD), joka on peräisin genomin 5'-päästä kaukana sen alkuperäisestä kontekstista. Tätä sekvenssiä seuraa suurempi duplikaatio, joka kattaa alueen, joka koodaa proteiinia p80(LD), joka on cpBVDV:n molekyylimarkkeri. SD-elementti koodaa viruksen proteaasia ~20. Tässä analysoitujen virusten tapauksessa p80:n aminoterminaali syntyy edeltävän SD-koodatun proteaasin autoproteolyyttisen poiston seurauksena. Yhdestä cpBVDV-isolaatista voitiin tunnistaa erityinen fuusioproteiini (~28), joka koostuu p20:stä ja osasta ~10:tä, toisesta virusproteiinista. vastaavasta ei-sytopatogeenisestä vastineesta ilmeni, että sekvenssien monistuminen ja uudelleenjärjestely sekä p28:n ja p80:n ilmentyminen ovat spesifisiä sytopatogeeniselle virukselle.

**Tulos**

Virusten sekvenssien uudelleenjärjestäytyminen sytopatogeenisissä pestiviruksissa

**Esimerkki 1.2619**

Tarttuva keuhkoputkentulehdus (IB) ja Newcastlen tauti (ND) ovat yleisiä kanojen virustauteja, jotka aiheuttavat tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus (IBV) ja Newcastlen tautivirus (NDV). Rokottaminen IBV-H120- ja NDV-LaSota-viruskannoilla on tärkeää IB:n ja ND:n torjunnassa. Tavanomaiset heikennetyt elävät rokotteet ovat kuitenkin kalliita, ja niiden vuoksi tartunnan saaneita ja rokotettuja kanoja ei voida erottaa toisistaan. Siksi on kiireellisesti kehitettävä uusia tehokkaita rokotteita. Tässä tutkimuksessa tuotimme aiemmin vakiintunutta käänteistä genetiikkaa käyttäen IBV:n H120-rokotekantaan perustuvan IBV-viruksen, joka ilmentää NDV:n hemagglutiniini-neuraminidaasiproteiinia (HN). Rekombinanttiviruksen, R-H120-HN/5a, kasvudynamiikka, patogeenisuus ja virustitterit olivat samanlaiset kuin IBV H120:n vanhemmalla viruksella, mutta se oli saanut NDV:ltä hemagglutinaatioaktiivisuuden. SPF-kanojen rokottaminen R-H120-HN/5a -viruksella sai aikaan humoraalisen vasteen, joka oli vertailukelpoinen kaupallisen LaSota/H120-bivalentin rokotteen kanssa, ja antoi merkittävän suojan virulenttien IBV:n ja NDV:n aiheuttamaa haastetta vastaan. Yhteenvetona voidaan todeta, että tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että IBV:n H120-kanta voisi toimia tehokkaana välineenä rokotteiden suunnittelussa IB:tä ja muita tartuntatauteja vastaan, ja IBV R-H120-HN/5a:n tuottaminen tarjoaa vankan perustan tehokkaan bivalentin rokotteen kehittämiselle IBV:tä ja NDV:tä vastaan.

**Tulos**

Newcastlen tautiviruksen (NDV) hemagglutiniini-neuraminidaasi (HN) -proteiinia ilmentävä H120-rokotekanta suojaa kanoja IBV- ja NDV-haasteelta.

**Esimerkki 1.2620**

Kontaktiverkostojen heterogeenisyydellä on suuri vaikutus siihen, voiko taudinaiheuttajasta tulla epidemia tai pysyä endeemisellä tasolla. Epidemiamalleissa, joissa määritetään, millä toimenpiteillä tautipesäkettä voidaan ehkäistä onnistuneesti, on otettava huomioon sosiaalinen rakenne ja sekoittumismallit. Kontaktimallit vaihtelevat iän ja paikan (esim. koti, työpaikka ja koulu) mukaan, ja niiden sisällyttäminen ennustajina sosiaalisesti leviävien taudinaiheuttajien siirtodynamiikkamalleihin parantaa mallien realistisuutta. Kahdeksan Euroopan maan POLYMOD-tutkimuksen väestöpohjaisista kontaktipäiväkirjoista saadut tiedot heijastettiin 144 muuhun maahan käyttämällä Bayesin hierarkkista mallia, jossa arvioitiin ikä- ja paikkakuntakohtaisten kontaktikuvioiden taipumus maittain Markovin ketjun Monte Carlo -simulointia käyttäen. Kotitaloustason tietoja yhdeksän alemman tulotason maan väestö- ja terveystutkimuksista ja 152 maan sosiodemografisia tekijöitä useista online-tietokannoista käytettiin maiden samankaltaisuuden kvantifioimiseksi, jotta voitiin arvioida koti-, työpaikka-, koulu- ja muiden paikkojen yhteydenpitokäyttäytymismalleja niiden maiden osalta, joista ei ole saatavilla yhteydenpitotietoja, ottaen huomioon väestörakenne, kotitalouksien rakenne, jos se on tiedossa, ja erilaiset mittarit, kuten työelämään osallistuminen ja kouluun ilmoittautuminen. Kontaktit ovat erittäin assortatiivisia iän mukaan kaikissa tarkastelluissa maissa, mutta kotikontakteissa oli havaittavissa selviä alueellisia eroja, sillä Aasian maissa oli enemmän sukupolvien välisiä kontakteja kuin muissa maissa. Lisäksi yhteydenpitomalleissa oli vaihtelua paikkakuntakohtaisesti, ja työpaikkakontaktit olivat vähiten assortatiivisia. Nämä vaihtelut johtivat eroihin sosiaalisen etäisyyden vähentämistoimenpiteiden vaikutuksessa ikärakenteisessa epidemiamallissa. Kontaktit ovat tärkeässä asemassa leviämisen dynaamisissa malleissa, joissa käytetään kontaktimääriä kuvaamaan kontaktiteitse tarttuvien tautien leviämistä. Tässä tutkimuksessa esitetään arvioita sekoittumismalleista yhteiskunnissa, joista ei vielä ole saatavilla POLYMODin kaltaisia kontaktitietoja. PLOS Computational Biology | https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.

**Tulos**

Sosiaalisten kontaktiverkostojen matriisien ennustaminen 152 maassa käyttäen kontakti- ja väestötietoja Tekijän yhteenveto

**Esimerkki 1.2621**

Brasiliassa on kuvattu koirien parvoviruksen tyypin 2 (CPV-2), 2a ja 2b esiintyminen, mutta tyypin 2c esiintymisestä ei ole toistaiseksi raportoitu. Tässä tutkimuksessa seitsemän yhdeksästä ripulitaudista kärsivien koirien näytteestä todettiin CPV-2c:ksi, mikä osoittaa, että tämä virus kiertää jo Brasilian koirapopulaatiossa. Avainsanat: koiran parvovirus tyyppi 2c, sekvenssianalyysi, Brasilia. Koiraparvovirus tyyppi 2 (CPV-2) ilmaantui uutena patogeenina 70-luvun lopulla (1) ja levisi nopeasti maailmanlaajuisesti. Muutamassa vuodessa virus kehittyi nopeasti, ja uudet antigeenityypit, joita kutsutaan nimillä CPV-2a ja 17) , korvasivat kokonaan alkuperäisen tyypin 2 (21,

**Tulos**

KOIRIEN PARVOVIRUS TYYPIN 2C ENSIMMÄINEN HAVAINTO BRASILIASSA.

**Esimerkki 1.2622**

Viime aikoina esiin tulleita virusperäisiä tartuntatauteja ovat muun muassa HIV/AIDS, influenssat H5N1 ja 2009 H1N1, SARS ja Ebolan verenvuotokuume. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu, että antioksidanttisen seleenin (Se) puute isännissä (<1 μMol Se/L verta) aiheuttaa sekä heikentynyttä ihmisen immunokompetenssia että RNA-virusten hyvänlaatuisten varianttien nopeaa mutaatiota virulenssiin. Nämä virusmutaatiot ovat pikemminkin johdonmukaisia kuin satunnaisia ja pitkäikäisiä. Kun Se-puutteisille virusinfektoituneille isännille annettiin ravinnon Se-lisää, virusten mutaatiomäärät vähenivät ja immunokompetenssi parani. Tässä kuvataan mikroravintoaineen Se-puutteen merkitystä joidenkin nykyaikaisten RNA-virusten evoluutiossa ja niiden myöhemmissä VID:issä. Useiden VID:ien solu- ja biomolekulaariset todisteet viittaavat siihen, että ympäristöolosuhteita, jotka edistävät kroonista Se:n puutetta ravinnosta, voitaisiin seurata alkavan virusvirulenssin ja myöhemmän patogeneesin bioindikaattoreiden löytämiseksi.

**Tulos**

Arvostelu: Selenin puute vaikuttaa joidenkin virusperäisten tartuntatautien kehittymiseen.

**Esimerkki 1.2623**

Taustaa Ihmisissä ja eurooppalaisissa sioissa kiertävät H3N2-influenssavirukset ovat peräisin pandemiavirus A/Hong Kong/68 -viruksesta. Koska antigeenien ajautuminen sioissa on hitaampaa, sian- ja ihmisvirusten antigeenierot ovat lisääntyneet. Vielä ei tiedetä, missä määrin tämä johtaa viimeaikaisten ihmisten ja sikojen H3N2-influenssavirusten välisen ristikkäissuojan heikkenemiseen. Tavoitteet Tutkimme, suojaako sikojen aiempi tartuttaminen vanhalla [A/Victoria/3/75 (A/Vic/75)] tai uudemmalla [A/Wisconsin/67/05 (A/Wis/05)] ihmisen H3N2-viruksella eurooppalaista sikojen H3N2-virusta [sw/Gent/172/08 (sw/Gent/08)] vastaan. Lisäksi arvioitiin geneettisiä ja antigeenisiä suhteita sw/Gent/08:n ja eräiden ihmisen H3N2-virusten välillä. Tulokset Sw/Gent/08:n aiheuttaman haasteen jälkeen kaikilla haasteen saaneilla kontrolleilla oli korkeat virustitterit koko hengitysteissä 3 päivää haasteen jälkeen, ja virus erittyi nenästä 5-6 päivän ajan. Aiempi tartunta sw/Gent/08- tai A/Vic/75-viruksella antoi täydellisen virologisen suojan haastetta vastaan. A/Wis/05:llä aiemmin rokotetuilla sioilla oli samanlaiset virustitterit hengitysteissä kuin haastekontrolleilla, mutta nenän kautta tapahtuvan erittymisen keskimääräinen kesto oli 1Á3 päivää lyhyempi. Toisin kuin sw/Gent/08- ja A/Vic/75-rokotetuilla sioilla, A/Wis/05-rokotetuilla sioilla ei ollut ristiinreagoivia neutraloivia vasta-aineita sw/Gent/08:aa vastaan ennen haastetta, mutta ne osoittivat nopeamman vasta-ainevasteen sw/Gent/08:aa vastaan kuin haastekontrollit haasteen jälkeen. Ristikkäissuoja ja serologiset vasteet korreloivat geneettisten ja antigeenisten erojen kanssa. Johtopäätökset Infektioimmuniteetti äskettäistä ihmisen H3N2-virusta vastaan antaa minimaalisen ristikkäissuojan eurooppalaista sikojen H3N2-virusta vastaan. Keskustelemme havainnoistamme ottaen huomioon viimeaikaiset zoonoottiset tartunnat ihmisiin Yhdysvalloissa sikaperäisellä H3N2-virusvariantilla. Please cite this paper as: Qiu et al. (2013) Prior infection of pigs with a recent human H3N2 influenza virus confers minimal cross-protection against a European swine H3N2 virus.

**Tulos**

Sikojen aiempi tartuttaminen äskettäisellä ihmisen H3N2-influenssaviruksella antaa minimaalisen ristikkäissuojan sikojen eurooppalaista H3N2-virusta vastaan.

**Esimerkki 1.2624**

HF-, B3LYP- ja MP2-aaltofunktioita yhdistettynä Pople 6-31, 6-311 -perusjoukkoihin, joihin on lisätty polarisaatiofunktioita kaikille atomeille, sekä Dunningin kaksois- ja kolminkertaisia zeta-perusjoukkoja on käytetty tutkimaan nitro-ryhmän rakenteita ja vääntöpotentiaalifunktiota 2-nitropyridiini-N-oksidissa (2-NPO) ja useissa sen fluoratuissa johdannaisissa. Perusjoukkojen lisääminen diffuusilla funktioilla vaikutti merkittävästi NO 2 -vääntöpotentiaalin profiiliin ja esteisiin. Käytetystä mallikemiasta riippuen joidenkin 2-NPO:iden heterosyklinen rengas on osoittautunut ei-tasaiseksi. Rengas ei-planaarisuutta luonnehdittiin Cremer-Pople-puckering-amplitudilla Q. Renkaan tasomaisuuden häiriö joissakin NPO:issa selittää näiden heterosyklien erikoisen reaktiivisuuden ja iskuherkkyyden. Johdonmukaisesti NBO- ja AIM-analyysit antoivat selvää näyttöä C-NO 2 -sidoksen korostuneesta heikkoudesta ja antoivat todisteita NO 2 -ryhmän, fluorisubstituentin ja heterosyklisen renkaan välisestä elektronisesta vuorovaikutuksesta. Kaikkien Fock-matriisin diagonaalien ulkopuolisten elementtien poistamista (NOSTAR) käytettiin hyperkonjugatiivisten stabiloivien vuorovaikutusten erottamiseksi steerisistä vuorovaikutuksista. Nitroinnin ja fluoroinnin vaikutusta tutkittujen 2-NPO:iden aromaattisuuteen tutkittiin käyttämällä NICS-kuvaajia NICS(1) ja NICS(1) zz . Nämä NICS-indeksit ovat osoittaneet, että fluorauksessa para-asennossa nitro-ryhmään nähden fluorattujen 2-NPO-yhdisteiden aromaattisuusaste on korkein. Avainsanat 2-Nitropyridiini-N-oksidi Á Fluoro-2nitropyridiini-N-oksidi Á NO 2 -vääntöpotentiaali Á C-NO 2 -sidos Á Rengas ei-planaarisuus Á NBO Á AIM Á NOSTAR-poisto Á NICS(1) zz Elektroninen lisämateriaali Tämän artikkelin verkkoversio (

**Tulos**

Teoreettinen tutkimus 2-nitropyridiini-N-oksidin rakenteesta ja NO 2 -vääntöliikkeen riippuvuudesta sovelletusta aaltofunktiosta ja perusta-aineistosta.

**Esimerkki 1.2625**

Käsitteet ovat filosofian perustavanlaatuisimpia kognition yksiköitä, ja käsitteiden oppiminen reaalimaailman eri näkökulmista on käsitteellisen tiedon esittelyn ja käsittelyn tärkein huolenaihe. Käsitteiden oppimisen tehokkuuden ja joustavuuden lisäämiseksi käsittelemme tässä artikkelissa käsitteiden oppimista rakeisen laskennan avulla kognitiivisen laskennan näkökulmasta. Tarkemmin sanottuna analysoidaan käsitteiden muodostamisen kognitiivista mekanismia filosofian ja kognitiivisen psykologian periaatteiden pohjalta, mukaan lukien se, miten mallinnetaan käsitteitä muodostavia kognitiivisia operaattoreita, määritellään kognitiiviset käsitteet ja luodaan kognitiivinen käsiterakenne. Granular computing yhdistetään kognitiiviseen käsiterakenteeseen käsitteiden oppimisen tehostamiseksi. Lisäksi esitämme kognitiivisen laskentajärjestelmän, joka on alkuympäristö yhdistelmäkäsitteiden oppimiselle ja joka voi integroida aiempia kokemuksia itseensä käsitteiden oppimisen joustavuuden lisäämiseksi. Lisäksi tutkimme kognitiivisia prosesseja, joiden tavoitteena on käsitellä ongelmaa, joka koskee yhden täsmällisen tai kahden likimääräisen kognitiivisen käsitteen oppimista annetusta objektijoukosta, attribuuttijoukosta tai objekti- ja attribuuttijoukkoparista.

**Tulos**

Käsitteiden oppiminen rakeisen laskennan avulla: Kognitiivinen näkökulma

**Esimerkki 1.2626**

Ihmisen koronavirukset HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 ja HCoV-HKU1 ovat yleisiä hengitystieviruksia, jotka liittyvät akuuttiin hengitystieinfektioon. Ne ovat levinneet maailmanlaajuisesti. HCoV-infektion nopea ja tarkka diagnosointi on tärkeää HCoV-infektiota sairastavien sairaalapotilaiden hoidon kannalta. Tässä kehitimme sulamiskäyrään perustuvan multiplex RT-qPCR-määrityksen neljän HCoV:n samanaikaiseen havaitsemiseen. Määrityksessä käytettiin SYTO 9:ää korvaamaan SYBR Green I fluoresoivana väriaineena, ja GC-muunnetut alukkeet suunniteltiin parantamaan spesifisen amplikonin sulamislämpötilaa (Tm). Neljä HCoV:tä eroteltiin selvästi toisistaan sulamiskäyräanalyysissä ominaisten sulamishuippujen perusteella. Määrityksen havaitsemisherkkyys oli HCoV-OC43:n osalta 3 × 10 2 kopiota ja HCoV-NL63:n, HCoV-229E:n ja HCoV-HKU1:n osalta 3 × 10 1 kopiota 30 µl:n reaktiota kohden. Kliininen arviointi ja sekvenssivahvistus osoittivat, että määritys oli spesifinen ja luotettava. Määritys on herkkä ja luotettava menetelmä HCoV-infektion diagnosoimiseksi kliinisissä näytteissä.

**Tulos**

Sulamiskäyrään perustuva multiplex RT-qPCR-määritys neljän ihmisen koronaviruksen samanaikaiseen havaitsemiseen.

**Esimerkki 1.2627**

Poliomyeliitin maailmanlaajuisessa hävittämisohjelmassa laboratoriodiagnoosilla on ratkaiseva merkitys, sillä siinä eristetään poliovirus akuutin veltostuneen halvauksen (AFP) tapausten ulostenäytteistä. Tässä tutkimuksessa kehitimme käänteisen transkriptiosilmukan välityksellä tapahtuvan isotermisen amplifikaatiojärjestelmän (RT-LAMP) enteroviruksen, myös PV:n, nopeaa ja erittäin herkkää havaitsemista varten, jotta voidaan tunnistaa ulostenäytteet, jotka ovat positiivisia enterovirukselle, myös PV:lle. RT-LAMP-menetelmää varten suunniteltiin alukesarja, jolla voidaan havaita enteroviruksia, mieluiten sellaisia, joilla on PV:n kaltainen viruksen genomin 5'NTR. RT-LAMP-järjestelmän herkkyyttä arvioitiin enteroviruksen prototyyppikannoilla. Enterovirusten osoittamista ulosteuutteista tutkittiin RT-LAMP-järjestelmän avulla. Havaitsimme vähintään 400 kopiota PV(Sabin)-kantojen virusgenomia 90 minuutissa RT-LAMP-menetelmällä alukesarjalla. Tämä RT-LAMP-järjestelmä osoitti etusijaansa ihmisen enteroviruslajin C (HEV-C) kannoille, mukaan lukien PV, mutta sen herkkyys HEV-A- ja HEV-B-kantojen prototyypeille oli vähäisempi (havaitsemisrajat olivat 7 400-28 000 kopiota). Ulosteuutteet, joista PV, HEV-C tai HEV-A oli eristetty soluviljelyjärjestelmässä, olivat useimmiten positiivisia RT-LAMP-menetelmällä (15/16 (= 94 %), 13/14 (= 93 %) ja 4/4 (= 100 %)). Tämän RT-LAMP-järjestelmän positiivinen osuus ulosteuutteista, joista HEV-B oli eristetty, oli alhaisempi kuin HEV-C:n (positiivinen osuus 11/21 (= 52 %)). Niistä ulostenäytteistä, jotka olivat negatiivisia enteroviruksen eristämisessä soluviljelyjärjestelmällä, havaittiin, että kaksi näytettä oli positiivisia RT-LAMP-testissä (positiivinen osuus 2/38 (= 5,3 %)). Näissä näytteissä enterovirus 96 tunnistettiin sekvenssianalyysillä käyttäen semested PCR-järjestelmää. Päätelmät: Tässä tutkimuksessa kehitetty RT-LAMP-järjestelmä osoitti soluviljelyjärjestelmään verrattavissa olevaa suurta herkkyyttä PV:n, HEV-A:n ja HEV-C:n havaitsemisessa, mutta heikompaa herkkyyttä HEV-B:lle. Tämä RT-LAMP-järjestelmä olisi hyödyllinen enterovirusten suorassa osoittamisessa ulosteuutteista.

**Tulos**

BMC Infectious Diseases Käänteisen transkriptio-silmukan välityksellä tapahtuvan isotermisen amplifikaatiojärjestelmän (RT-LAMP) kehittäminen erittäin herkkää enteroviruksen osoittamista varten akuutin velttohalvaustapausten ulostenäytteistä.

**Esimerkki 1.2628**

Taustaa: HCoV:t ovat tunnettuja hengitystieinfektioiden aiheuttajia, mutta niiden rooli ruoansulatuskanavan infektioissa on epäselvä. Tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida HCoV:iden merkitystä akuutin gastroenteriitin (AGE) etiologiassa alle 6-vuotiailla lapsilla. Menetelmät: Ulostenäytteet ja nenänielun (NP) pyyhkäisynäytteet, jotka kerättiin 260:ltä AGE:n vuoksi sairaalahoitoon otetulta lapselta (160:lla oli myös hengitystieoireita) ja 157:ltä muuten terveeltä kontrollilapselta, jotka otettiin sairaalaan elektiivistä leikkausta varten, testattiin neljän HCoV:n esiintymisen varalta reaaliaikaisella RT-PCR:llä. Rekisteröity ClinicalTrials.gov-sivustolla (reg. NCT00987519). Tulokset: HCoV:t olivat yleisempiä AGE-potilailla kuin kontrolleilla (23/260, 8,8 % vs. 4/151, 2,6 %; odds ratio, OR 3,3; 95 % luottamusväli, CI 1,3-10,0; P = 0,01). Kolme neljästä HCoV-positiivisesta kontrolliryhmän jäsenestä, jotka olivat näytteenottohetkellä oireettomia, muisteli ruoansulatuskanavan tai hengitysteiden oireita edellisen 14 päivän aikana. AGE-potilailla HCoV:tä esiintyi NP-näytteissä useammin kuin ulostenäytteissä (22/256, 8,6 %, verrattuna 6/260, 2,3 %; P = 0,0004). Viidellä/6 lapsella, joilla HCoV:t havaittiin ulosteessa, viruksia havaittiin myös NP-näytteissä. Potilailla HCoV:n havaitseminen ulosteesta (OR 4; 95 % CI 1,4-15,3; P = 0,006) ja myös ulosteesta ja/tai NP:stä (OR 3,3, 95 % CI 1,3-10,0; P = 0,01) oli huomattavasti todennäköisempää kuin terveillä kontrolleilla. Kaikki neljä HCoV-lajia havaittiin uloste- ja NP-näytteissä. Päätelmät: Vaikka HCoV:tä havaittiin useammin AGE-potilailla kuin kontrolliryhmässä, HCoV:n suuri esiintyvyys NP-näytteissä yhdistettynä HCoV:n vähäiseen esiintymiseen ulostenäytteissä ja muiden virusten havaitsemiseen ulostenäytteissä osoittaa, että HCoV:llä on todennäköisesti vain vähäinen merkitys ruoansulatuskanavan sairauksien aiheuttajana alle 6-vuotiailla lapsilla.

**Tulos**

Ihmisen koronavirusten osoittaminen samanaikaisesti kerätyistä ulostenäytteistä ja nenänielun pyyhkäisynäytteistä sairaalahoitoon otetuista akuuttia gastroenteriittiä sairastavista lapsista.

**Esimerkki 1.2629**

Iho on elimistön suurin elin, ja siinä on karvapeitteisiä ja karvattomia osia (kuvat 17-1 ja 17-2). Se koostuu epidermiksestä, dermiksestä, subcutiksesta ja adnexasta (karvatupet sekä tali-, hiki- ja muut rauhaset). Histologinen rakenne vaihtelee suuresti anatomisesti ja eri eläinlajien välillä. Karvainen iho on paksuimmillaan vartalon selkäpuolella ja raajojen lateraalipuolella ja ohuimmillaan vartalon ventraalisella puolella ja reisien mediaalipuolella. Karvaisen ihon epidermis on ohuempi, kun taas nenän ja käpälätassujen ei-karvaisen ihon epidermis on paksumpi (ks. kuvat 17-1 ja 17-2) . Suurten eläinten iho on yleensä paksumpi kuin pienten eläinten iho. Subcutis, joka koostuu rasvakudoksen ja faskian lohkoista, yhdistää pinnallisemmat kerrokset (epidermis ja dermis) alla olevaan faskiaan ja lihaksistoon.

**Tulos**

Integumentti 1

**Esimerkki 1.2630**

CF-potilaiden virusperäiset hengitystieinfektiot lisäävät sairastuvuutta lyhyellä ja pitkällä aikavälillä. Virusinfektioilla on suurempi vaikutus CF-potilaisiin kuin ei-CF-kontrollilapsilla. Ne johtavat lisääntyneisiin hengitystieoireisiin, Shwachmanin ja radiologisten pisteiden heikkenemiseen, pitkittyneisiin sairaalahoitojaksoihin, keuhkojen toiminnan jatkuvaan heikkenemiseen, lisääntyneeseen antibioottien käyttöön ja useampiin pahenemisvaiheisiin seurannassa. Lisäksi virusten ja bakteerien välistä vuorovaikutusta CF:ssä on ehdotettu. Joissakin tutkimuksissa on havaittu lisääntynyttä uutta bakteerikolonisaatiota ja lisääntyneitä antipseudomonivasta-aineita viruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden yhteydessä. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että virusten lisääntynyt replikaatio, heikentynyt spesifinen antibakteerinen puolustus ja bakteerien lisääntynyt tarttuvuus vaikuttavat viruksen aiheuttamien hengitystieinfektioiden patogeneesiin CF:ssä. Lisätietämys virusten roolista ja vuorovaikutuksesta bakteerien kanssa CF:n keuhkosairaudessa saattaa johtaa uusiin hoitostrategioihin, joilla voidaan parantaa CF-potilaiden ennustetta.

**Tulos**

Kystisen fibroosin virusperäiset hengitystieinfektiot

**Esimerkki 1.2631**

Tutkimuksen tarkoituksena on tutkia Hongkongissa asuvien ikääntyneiden aikuisten tietämystä ja käytäntöjä varotoimenpiteistä vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen varalta. Kaiken kaikkiaan yli puolet osallistujista vastasi oikein, että pisaratartunta on yksi SARSin tärkeimmistä tartuntareiteistä. Virallisen koulutuksen saaneet osoittivat saaneensa enemmän tietoa SARSin lähteistä ja varotoimenpiteistä. Keskusteltiin käytetyistä varotoimenpiteistä ja käyttäytymiseen vaikuttavista tekijöistä. Tutkimuksen tulokset voivat auttaa terveydenhuollon ammattilaisia kehittämään asianmukaisia terveyden edistämistä ja sairauksien ennaltaehkäisyä koskevia ohjelmia iäkkäille aikuisille. r

**Tulos**

Iäkkäiden aikuisten tietämys ja varotoimenpiteet SARS-epidemian puhjetessa Hongkongissa.

**Esimerkki 1.2632**

Taustaa: WHO on julistanut maailmanlaajuiseksi pandemiaksi vuonna 2020. COVID-19:n hoito-ohjeet vaihtelevat maittain, eikä COVID-19:lle ole vielä olemassa hyväksyttyä hoitoa. sisältyivät. Hakusanoina käytettiin yhdistelmiä seuraavista: COVID, SARS-COV-2, glukokortikoidit, toipilasplasma, antiviraalinen, antibakteerinen. Mukaan otettavaan tutkimusasetelmaan ei liittynyt rajoituksia. Maaliskuun 26. päivään 2020 mennessä tunnistetuista alkuperäisistä käsikirjoituksista (n=449) artikkelit. Mukaan otettiin 41 tutkimusta, joista kliinisiä tutkimuksia (n=3), (tapausraportteja n=7), tapaussarjoja (n=10), retrospektiivisiä (n=11) ja prospektiivisia (n=10) havainnointitutkimuksia. Kolmekymmentäkuusi tutkimusta tehtiin Kiinassa (88 %). Yleisin mainittu ja raportoitu lääke tässä järjestelmällisessä katsauksessa oli kortikosteroidit (n=25), seuraavaksi eniten Lopinaviiri (n=21) ja oseltamiviiri (n=16).

**Tulos**

COVID-19-potilaiden terapeuttinen hoito: Kirjeenvaihtaja

**Esimerkki 1.2633**

Vaikka vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän aiheuttavan tappavan koronaviruksen (SARS-CoV) ensimmäiset taudinpurkaukset saatiin hallintaan kansanterveydellisillä toimenpiteillä, rokotteiden ja viruslääkkeiden kehittäminen SARS-CoV:tä vastaan on välttämätöntä tulevien taudinpurkausten hallinnan ja hoidon parantamiseksi. Yksi mahdollinen kohde SARS-CoV:n viruslääkkeiden kehittämiselle on 3C:n kaltainen proteaasi (3CLpro). Tämä entsyymi on houkutteleva kohde, koska se on välttämätön viruksen replikaatiolle ja koska SARS-CoV:n 3CLpro:sta on nyt saatavilla useita korkean resoluution röntgenrakenteita, jotka mahdollistavat rakenteeseen perustuvan lääkesuunnittelun. Tämän seurauksena SARS-CoV 3CLpro:sta on tullut maailmanlaajuisesti lukuisten lääkekehitystoimien kohteena, mutta tämän seurauksena on kehitetty itsenäisesti useita erilaisia 3CLpro:n ekspressiokonstruktioita ja kineettisiä testejä, mikä tekee mahdollisten inhibiittorien arvioinnin ja vertailun ongelmalliseksi. Tässä tarkastelemme kirjallisuutta, jossa keskitytään erilaisiin SARS-CoV:n 3CLpro-ekspressiokonstruktioihin ja entsyymiaktiivisuuden mittaamiseen käytettyihin määrityksiin. Lisäksi esitämme kokeellista näyttöä siitä, että 3CLpro-entsyymin aktiivisuus vähenee merkittävästi, kun entsyymin N- tai C-terminaaleihin lisätään muita kuin natiivisekvenssejä tai affiniteettitageja tai kun määrityksissä käytetty entsyymi on konsentraatioissa, jotka ovat alle 3CLpro-dimeerin tasapainodissosiaatiovakion. Osoitamme ensimmäistä kertaa erittäin herkän ja uudenlaisen Alexa488-QSY7 FRET-pohjaisen peptidisubstraatin käyttökelpoisuuden, joka on suunniteltu rutiinianalyyseihin ja korkean läpimenon seulontaan, ja osoitamme, että FRET-pohjaisista määrityksistä määritetyt kineettiset vakiot, joita ei ole korjattu sisäisen suodattimen vaikutuksilta, voivat johtaa artefakteihin. Lopuksi arvioimme yleisten määrityskomponenttien, kuten DTT:n, NaCl:n, EDTA:n ja DMSO:n, vaikutuksia entsyymiaktiivisuuteen ja suosittelemme standardoituja määritysolosuhteita ja -rakenteita rutiinimaisiin SARS-CoV 3CLpro -määrityksiin, jotta helpotetaan maailmanlaajuisesti kehitteillä olevien SARS-CoV 3CLpro -inhibiittoreiden suoria vertailuja.

**Tulos**

SARS-koronaviruksen 3C:n kaltaisen proteaasiaktiivisuuden arviointi: Suositukset standardoiduista määrityksistä lääkkeiden löytämistä varten

**Esimerkki 1.2634**

Tässä artikkelissa laajennamme Liun ja Zhangin (Math Comput Model 54:836-845, 2011) mallia sisällyttämällä siihen kolme ohjausehtoa ja sovellamme optimaalisen ohjauksen teoriaa tuloksena syntyneeseen malliin. Optimaalisia ohjausstrategioita ehdotetaan sekä tautitaakan että toimenpidekustannusten minimoimiseksi. Todistamme optimaalisten ohjauspolkujen olemassaolon ja yksikäsitteisyyden ja saamme nämä optimaaliset polut analyyttisesti käyttäen Pontryaginin maksimiperiaatetta. Analysoimme tuloksiamme numeerisesti vertaillaksemme ehdotettujen ohjauskeinojen eri strategioita. Havaitaan, että kolmen ohjauskeinon toteuttaminen on kaikista strategioista tehokkain ja edullisin. Näin ollen voimme päätellä, että tuberkuloosin uhan vähentämiseksi kaikki kolme valvontatoimintoa on otettava huomioon samanaikaisesti.

**Tulos**

Tuberkuloosimallin optimaalisen valvonnan analyysi R , RR

**Esimerkki 1.2635**

Bakteriofagi T7:n infektiota on tutkittu Escherichia coli -kannoissa, joissa on sekä lisääntynyt että vähentynyt ribosomiuskollisuus, ja streptomysiinin läsnä ollessa, joka stimuloi translaatiovirheitä, jotta voitaisiin määrittää vaikutukset ilmeiseen ohjelmoituun translaatiovirheeseen, joka tapahtuu geenin 10 kapsidiproteiinin synteesin aikana. SDS-PAGE:sta saatujen proteiinikaistaleiden kvantifioinnissa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia siirtyneen 10B-proteiinin määriin suhteessa liekkiproteiinin 10A määriin kaikissa testatuissa fideliteettitilanteissa. Kaikki muutokset uskollisuusolosuhteissa johtivat kuitenkin faagin morfogeneesin estymiseen yksivaiheisissa kasvukokeissa, mitä ei voitu selittää faagin proteiinisynteesin pienentyneillä määrillä eikä ainakaan pienentyneen tarkkuuden tapauksessa faagin DNA-synteesin pienentyneillä määrillä. Faagin DNA-synteesin väheneminen näytti kuitenkin selittävän huomattavan osan faagin tuotoksen vähenemisestä, joka havaittiin olosuhteissa, joissa tarkkuus kasvoi. Ribosomitarkkuuden vaihtelun samankaltaiset vaikutukset kasvuun havaittiin myös faagilla T3 ja vähäisemmässä määrin faagilla T4. Muutoksen puuttuminen korkeataajuisessa T7-geenin 10 frameshift-virheessä poikkeaa aiemmista raporteista, joiden mukaan ribosomaalinen uskollisuus vaikuttaa hintavälisten frameshift-virheiden esiintymistiheyteen.

**Tulos**

Bakteriofagi T7:n morfogeneesi ja geenin 10 frameshifting Escherichia cob:ssa", jossa on eriasteista ribosomaalista uskollisuutta.

**Esimerkki 1.2636**

Arviointi Seurantajärjestelmä Tartuntataudit Epidemiologia s u m m a r y Tavoitteet: Hongkongiin perustettiin sentinelliseurantajärjestelmä (SSS) käsi-, suu- ja sorkkataudin (HFMD) kehityssuuntausten seuraamiseksi. Tässä arvioinnissa arvioitiin SSS-järjestelmän suorituskykyä vuosina 2001-2009 ja pyrittiin tunnistamaan parannusalueita. Tutkimusasetelma: Takautuva katsaus, jossa käytettiin Yhdysvaltain tautien valvonta- ja ehkäisykeskusten julkaisemia jäsenneltyjä ohjeita kansanterveyden seurantajärjestelmien arvioimiseksi. Menetelmät: SSS-järjestelmän tehokkuutta arvioitiin käyttämällä rutiinipalvelutilastoja, laboratorioseurantatietoja ja sentinellilääkäreiden keskuudessa tehdyn hyväksyttävyyskyselyn tuloksia. Näiden tietojen perusteella arvioitiin SSS:n eri ominaisuuksia, kuten yksinkertaisuutta, joustavuutta, tietojen laatua, hyödyllisyyttä, herkkyyttä, spesifisyyttä, positiivista ennustearvoa (PPV), edustavuutta, ajantasaisuutta ja hyväksyttävyyttä. Tulokset: SSS oli yksinkertainen ja joustava ja sisälsi korkealaatuisia tietoja. Se korreloi hyvin laboratorioseurantatietojen kanssa (P < 0,001) ja helpotti yhteisön epidemioiden varhaista havaitsemista. Se auttoi tunnistamaan kausittaiset suuntaukset ja riskiryhmät. Spesifisyys oli korkea (83,4e88,5 %), kun taas herkkyys ja PPV olivat lähes tyydyttäviä (38,4e56,8 %). Sentinel-klinikat edustivat väestöjakaumaa. SSS oli hyväksyttävissä valvontaklinikoiden lääkäreille, mutta 17,9e28,2 %:lla heistä oli viiveitä raportoinnissa. SSS on tehokas keino seurata HFMD:n kehityssuuntauksia Hongkongissa, ja se on hyödyllinen ennaltaehkäisevien toimenpiteiden käynnistämisessä.

**Tulos**

Käsi-, suu- ja sorkkataudin seurantajärjestelmän arviointi Hong Kongissa.

**Esimerkki 1.2637**

Tässä raportoidaan sublingvaalisesti annettavan kolmenarvoisen ihmisen papilloomaviruksen (HPV) DNA-rokotteen immunogeenisuudesta, joka on kapseloitu ihmisen endogeenisen retroviruksen (HERV) kuorella päällystettyyn, monistumattomaan bakulovirusnanovektoriin. HPV16L1:tä, -18L1:tä ja -58L1:tä (AcHERV-triHPV) koodaava HERV-kuorella päällystetty, monistumaton, bakulovirukseen perustuva DNA-rokote (AcHERV-triHPV) valmistettiin ja annettiin hiirille sublinguaalisesti ilman adjuvanttia. Sublingvaalisen (SL) annostelun jälkeen AcHERV-triHPV imeytyi ja jakautui koko elimistöön. AcHERV-triHPV:n jakautuminen keuhkoihin oli 15 minuuttia ja 1 vuorokausi annoksen jälkeen suurempaa kuin muihin kudoksiin. AcHERV-triHPV:n pitoisuudet olivat pienentyneet koko elimistössä 30 päivää annoksen jälkeen. Kuuden viikon kuluttua ensimmäisestä kolmesta annoksesta 1 × 10 8 SL AcHERV-triHPV-kopiota indusoi HPV-tyyppispesifisiä seerumin IgG- ja neutraloivia vasta-aineita vastaavassa määrin kuin 1 × 10 9 kopiolla suoritettu IM-immunisointi. AcHERV-triHPV indusoi HPV-tyyppispesifisiä emättimen IgA-tittereitä annosriippuvaisesti. SL-immunisointi 1×10 10 kopiolla AcHERV-triHPV:tä indusoi Th1- ja Th2-soluvasteet, jotka olivat verrattavissa IM-immunisointiin 1×10 9 kopiolla. Molekulaarinen kuvantaminen osoitti, että SL AcHERV-triHPV hiirillä antoi täydellisen suojan emättimen haastetta vastaan HPV16-, HPV18- ja HPV58-pseudoviruksilla. Nämä tulokset tukevat SL-immunisoinnin potentiaalia, jossa käytetään monivalenttista DNA-rokotetta bakulovirusnanovektorissa limakalvon, systeemisen ja soluvälitteisen immuunivasteen indusoimiseksi.

**Tulos**

Kolmenarvoisen ihmisen papilloomaviruksen DNA-rokotteen sublingvaalinen immunisointi bakuloviruksen nanovektorissa suojaa emättimen haitta-aineita vastaan.

**Esimerkki 1.2638**

Hepatiitti C -virus (HCV) on pieni kuorellinen virus, jolla on positiivisjuosteinen RNA-genomi ja joka kuuluu Flaviviridae-heimoon. Virionilla on ainutlaatuinen kyky muodostaa lipoproteiinien kanssa kompleksi, jota kutsutaan lipoviropartikkeliksi. Lipoproteiinikomponenteilla sekä kuoriproteiineilla E1 ja E2 on keskeinen rooli viruksen pääsyssä hepatosyyttiin. HCV:n pääsy on monimutkainen monivaiheinen prosessi, johon liittyy peräkkäisiä vuorovaikutuksia useiden solun pintaproteiinien kanssa. Virus tukeutuu glykosaminoglykaaneihin ja mahdollisesti matalan tiheyden lipoproteiinireseptoreihin kiinnittyessään soluihin. Lisäksi neljä spesifistä sisäänpääsytekijää osallistuu seuraaviin vaiheisiin, jotka johtavat viruksen internalisaatioon ja fuusioitumiseen varhaisissa endosomeissa. Nämä molekyylit ovat skavenger-reseptori SRB1, tetraspaniini CD81 ja kaksi tiiviin liitoksen proteiinia, Claudin-1 ja Occludin. Vaikka ne ovat välttämättömiä HCV:n sisäänpääsyn kannalta, näiden molekyylien tarkkaa roolia ei täysin ymmärretä. Lisäksi hepatosyytit ovat erittäin polarisoituneita soluja, mikä todennäköisesti vaikuttaa sisäänpääsyprosessiin. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto HCV:n sisäänpääsyä koskevasta nykyisestä tietämyksestämme. © Versita Sp. z o.o..

**Tulos**

C-hepatiittiviruksen pääsy hepatosyyttiin

**Esimerkki 1.2639**

Kiinassa äskettäin puhjennut vuoden 2019 koronavirustauti on johtanut maailmanlaajuiseen pandemiaan ympäri maailmaa. COVID-19-epidemioiden hallitsemiseksi useimmat maat käyttävät kahta tyypillistä interventiostrategiaa: tukahduttamislähestymistapa, kuten kaupunkien välitön lukitseminen epikenttään ja lieventäminen; tai lieventämislähestymistapa, joka hidastaa mutta ei pysäytä COVID-19-epidemiaa terveydenhuollon huippukysynnän vähentämiseksi. Molemmilla strategioilla on omat ilmeiset ansionsa ja rajoituksensa, ja on erittäin vaikeaa toteuttaa vain yhtä interventiostrategiaa, joka olisi toteuttamiskelpoisin tapa tietyssä maassa. Tässä asiakirjassa tehdään tätä ongelmaa varten toteutettavuustutkimus määrittelemällä matemaattinen malli nimeltä SEMCR, jolla voidaan arvioida lieventävien, estävien ja hybridi-interventioiden tehokkuutta COVID-19-epidemioiden torjunnassa Lontoossa ja Wuhanissa. Malli laajentaa ensin perinteistä SEIR-mallia (Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered) ottamalla huomioon yhden keskeisen seikan: altistuneen ja toipuneen väestön välillä on suora yhteys. Sen jälkeen siinä määritellään kynnysarvot ja parametrit, joiden avulla voidaan luokitella COVID:n torjunnan kaksi vaihetta: aktiivinen torjunta eristämällä tapaukset ja kontaktit ja passiivinen torjunta tukahduttamalla tai lieventämällä. Malli sovitettiin ja arvioitiin julkisella tietokannalla, joka sisälsi vahvistettujen aktiivisten tapausten päivittäisen määrän, mukaan lukien Wuhan, Lontoo, Hubein maakunta ja Yhdistynyt kuningaskunta tammikuussa 2020 ja maaliskuussa 2020. Simuloidut tulokset osoittavat, että 1) Wuhanissa toteutettu tukahduttaminen vähentää merkittävästi altistuneiden ja tartunnan saaneiden väestöjen kokonaismäärää, mutta sitä on ylläpidettävä johdonmukaisesti vähintään 90 päivän ajan (huhtikuun 2020 puoliväliin mennessä), jolloin sen onnistuminen riippuu riittävästä tuesta muualta Kiinasta. 2) Lontoossa on mahdollista toteuttaa tukahduttamisen ja lieventämisen yhdistelmäinterventio 2-3 viikon välein pidemmän ajanjakson ajan. Vaikka tartunnan saaneiden kokonaispopulaatiot kaksinkertaistuvat, Lontoon taloudellinen suorituskyky kärsii vähemmän, koska liikkuvuusrajoitteet ovat rajalliset. 3) Sekä Wuhanin että Lontoon tapauksissa,

**Tulos**

Toteutettavuustutkimus COVID-19-tautitapausten hallintaan tähtäävistä lieventämis- ja tukahduttamisstrategioista Lontoossa ja Wuhanissa.

**Esimerkki 1.2640**

MERS-Cov-taudin diagnosointi on edelleen suuri huolenaihe useimmissa diagnostisissa laboratorioissa. Toistaiseksi reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio (RT-PCR) on MERS-CoV:n diagnosoinnin tärkein tukipilari. RT-PCR:llä on rajoituksia, kuten pitkä läpimenoaika sekä yhteisten mittausten ja korrelaatioiden puuttuminen viruksen kuormituksen (VL) kanssa. MERS-CoV:n seulontaan suositellaan käytettäväksi kuorigeenin (upE) ylävirran RT-PCR:ää, jonka jälkeen on varmistettava jonkin seuraavista geeneistä esiintyminen: avoimen lukukehyksen 1A, 1B geenit tai nukleokapsidigeeni (N). Tutkijat pyrkivät toteuttamaan viruksen sekvensoinnin kaikissa negatiivisissa näytteissä RT-PCR:n avulla, ja he uskovat, että voidaan altistaa toiselle testaustasolle käyttämällä RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin (RdRp) geenin tai N-geenin sekvensointia, ja tässä tapauksessa positiivinen tulos on diagnostinen. On myös erittäin tärkeää, että MERS-Cov-näytteiden sekvensointi on jatkuvaa ja satunnaista, jotta voidaan poimia varhaiset virusmutaatiot. Serologisia testejä ei vielä tehdä laajalti tai rutiininomaisesti, ja monet tutkimukset pyrkivät ottamaan tällaisen menetelmän käyttöön rutiinipotilaiden testeissä.

**Tulos**

MERS-CoV-diagnoosi: Päivitys

**Esimerkki 1.2641**

Viimeisen puolen vuosisadan aikana eläintauteihin on kiinnitetty paljon huomiota, mutta ymmärryksemme tautiprosesseista ja niiden hallinnasta karjan ja luonnonvaraisten eläinten rajapinnassa on edelleen rajallista. Tässä tutkimuksessa tehdään systemaattinen tieteellisen kirjallisuuden katsaus, jossa arvioidaan tautien tilaa karjan ja luonnonvaraisten eläinten rajapinnassa Yhdysvalloissa. Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet olivat kolme: ensinnäkin arvioida Yhdysvalloissa nykyisin esiintyviä kotieläinten tauteja, joihin luonnonvaraisilla eläimillä voi olla osuutta; toiseksi tunnistaa kriittiset kysymykset, jotka liittyvät näiden tautien hallintaan kotieläinten ja luonnonvaraisten eläinten rajapinnassa; ja kolmanneksi tunnistaa mahdolliset tekniset ja poliittiset strategiat näiden kysymysten ratkaisemiseksi. Todettiin, että 86:sta Maailman eläintautijärjestölle (OIE) raportoitavasta lintu-, märehtijä-, sika-, siipikarja- ja jäniseläintaudista 53:aa esiintyy Yhdysvalloissa; 42:ssa (79 %) näistä taudeista on oletettu luonnonvaraisten eläinten osuus, joka liittyy taudinaiheuttajan leviämiseen, ylläpitoon tai elinkaareen; ja 21:n (40 %) tiedetään olevan zoonoottisia. Ainakin kuudella näistä ilmoitettavista taudeista - nautatuberkuloosilla, paratuberkuloosilla, luomistaudilla, lintuinfluenssalla, raivotaudilla ja karjankuumeen punkilla (vektorihyönteisten torjunta) - on luonnonvaraisten eläinten reservoari, joka on tunnustettu este kotieläinpopulaatioiden hävittämiselle. Näiden järjestelmien monimutkainen luonne korostaa tarvetta ymmärtää luonnonvaraisten eläinten roolia kotieläinten tartuntatautien epidemiologiassa, leviämisessä ja ylläpidossa. Näiden tautien menestyksekäs hallinta tai hävittäminen edellyttää monialaista ja institutionaalista yhteistyötä. Yhteiskunnallisista ja poliittisista haasteista huolimatta on edelleen mahdollisuuksia kehittää uutta yhteistyötä ja uutta teknologiaa karjan ja villieläinten rajapinnassa esiintyvien riskien vähentämiseksi. Julkaisija: Elsevier B.V.

**Tulos**

Taudit karjan ja villieläinten rajapinnassa: Tilanne, haasteet ja mahdollisuudet Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.2642**

Nervilia fordii (Hance) Schltr. on ollut laajalti käytössä lääkkeellisenä ja syötävänä yrttinä Lounais-Kiinassa ja Kaakkois-Aasiassa. Tässä tutkimuksessa NFP-1, uusi vesiliukoinen polysakkaridi, jonka puhtaus oli 97,8 %, puhdistettiin Nervilia fordii -kasvin vesiuutteesta DEAE-selluloosa- ja Sephadex G-100 -kromatografialla. NFP-1:n suhteellinen molekyylipaino on 950 kDa määritettynä korkean suorituskyvyn geelipermeaatiokromatografialla (HPGPC). Sen monosakkaridikoostumukset analysoitiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla (HPLC) sen jälkeen, kun sen hydrolysaatti oli johdatettu 1-fenyyli-3-metyyli-5-pyratsolonilla (PMP). NFP-1 koostuu pääasiassa galaktoosista, arabinoosista, ramnoosista ja galakturonihaposta. FT-IR-, metylaatio- ja GC-MS-analyysin sekä NMR-analyysin perusteella NFP-1:n rakenneyksikkö todettiin →4)-α-Rhap-(2→ 4)-α-GalpA-(1→2)-α-Rhap-(1→2)-α-Rhap-(4→1)-β-Galp-T:ksi, joka sisältää kaksi →2-haaraketjua,4)-α-Rhap-(1→5)-α-Araf-(1→3)-α-Araf-(1→, and →2,4)-α-Rhap-(1→4)-β-Galp-(1→. Immunomodulatoriset määritykset paljastivat NFP-1:n kaksoistoiminnallisuuden. NFP-1 saattoi merkittävästi indusoida typpioksidin (NO) eritystä ja edistää TNF-α:n, IL-6:n ja IL-1β:n eritystä RAW264.7-makrofageissa. NFP-1 voisi myös merkittävästi estää NO:n tuotantoa, vähentää TNF-α:n, IL-6:n ja IL-1β:n eritystä lipopolysakkaridilla (LPS) aktivoiduissa RAW264.7-makrofageissa ja edistää IL-10:n tuotantoa. Tutkimuksemme mukaan Nervilia fordii voisi olla ihanteellinen lääke- tai funktionaalinen elintarvike sen kahden immunomoduloivan vaikutuksen ansiosta.

**Tulos**

Nervilia fordii -kasvintuhoojasta peräisin olevan uuden polysakkaridin rakenteellinen karakterisointi ja immunomoduloivat vaikutukset

**Esimerkki 1.2643**

Potilaat, joilla on erittäin tarttuvia tauteja, tarvitsevat turvallista, varmaa ja laadukasta hoitoa, johon liittyy korkeatasoinen infektioiden torjunta, jota voi tehokkaimmin tarjota erityiskoulutettu henkilökunta korkean tason eristysyksikössä (HLIU). Euroopan tartuntatautien verkosto on Euroopan komission osarahoittama verkosto, johon kuuluu asiantuntijoita erittäin tarttuvien tautien hoidosta kansallisista (tai alueellisista) keskuksista, jotka on nimetty tämän potilasryhmän hoitoon. Osallistujat pyrkivät yhteisymmärrykseen perustuvalla lähestymistavalla kehittämään puitteet korkea-asteen infektioyksiköiden suunnittelulle ja toiminnalle Euroopassa. Nämä puitteet kattavat kliinisen hoidon, diagnostiikkapalvelut, kuljetuksen, terveyden ja turvallisuuden sekä olennaiset suunnittelu- ja rakennustekniset piirteet, joilla tuetaan terveydenhuoltoviranomaisten suunnittelua erittäin tarttuvien tautien turvallista ja tehokasta hoitoa varten ja valmistautumista tarttuvien tautien aiheuttamiin hätätilanteisiin Euroopassa.

**Tulos**

Korkean tason eristysyksiköiden suunnittelua ja toimintaa koskevat puitteet: Euroopan tartuntatautiverkoston konsensus.

**Esimerkki 1.2644**

SARS-CoV S -glykoproteiinin fuusioalayksikkö sisältää kaksi hydrofobisten heptad-toistosekvenssien aminohappoaluetta, joiden on biofysikaalisissa tutkimuksissa osoitettu muodostavan kuusikierteisen nipun rakenteen, joka on tyypillinen fuusioaktiiviselle ytimelle, jota esiintyy luokan I virusten fuusioproteiineissa. Tässä tutkimuksessa olemme soveltaneet seriinien pyyhkäisymutageneesiä SARS-CoV:n S-glykoproteiinin C-terminaaliseen heptad-repeat-alueeseen tutkiaksemme tämän alueen toiminnallista roolia kalvofuusiossa. Osoitamme, että hydrofobiset sivuketjut a- ja d-asemissa vain C-terminaalisen heptad-repeat-alueen lyhyessä kierteisessä segmentissä (I1161, I1165, L1168, A1172 ja L1175) ovat kriittisiä solun ja solun välisen fuusion kannalta. Seriinimutaatiot ulommissa heptad-repeat-jäännöksissä, jotka muodostavat ydinrakenteessa pidennetyn ketjun (V1158, L1179 ja L1182), eivät vaikuta fusogeenisyyteen. Tutkimuksemme tarjoaa geneettistä näyttöä a-helikaalisen pakkauksen tärkeästä roolista S-glykoproteiinien välittämän kalvofuusion edistämisessä. D

**Tulos**

SARS-koronaviruksen S-glykoproteiinin C-terminaalisten heptad-toistojen seriinipyöritysmutageneesitutkimukset korostavat lyhyen kierteisen alueen tärkeää roolia.

**Esimerkki 1.2645**

Virusten koodonien käyttömallit heijastavat useita evolutiivisia muutoksia, joiden avulla virukset pystyvät muokkaamaan selviytymisnopeuttaan ja sopivuuttaan ulkoiseen ympäristöön ja ennen kaikkea isäntäänsä nähden. Tässä tutkimuksessa käytimme useita koodonin käyttöanalyysi-indeksejä määrittääksemme genotyyppikohtaiset koodonin käyttömallit Zikavirus (ZIKV) -kannoista nykyisestä taudinpurkauksesta ja aiemmin raportoiduista kannoista. ZIKV:n koodaavissa sekvensseissä havaittiin useita genotyyppispesifisiä ja yhteisiä kodoninkäyttöpiirteitä, jotka viittaavat riippumattomaan evoluutioon yhteisestä esi-isästä. Luonnollisen valinnan vaikutuksen todettiin olevan kokonaisuutena syvempi kuin mutaatiopaineen, ja sen todettiin vaikuttavan tiettyihin virusgeeneihin, jotka kuuluvat äskettäisen taudinpurkauksen aasialaiseen genotyyppiin kuuluviin ZIKV-kantoihin. Lisäksi ZIKV:n genomissa on havaittu koodonien sopeutumisen ja deoptimoinnin vuorovaikutusta. Koodonianalyysin yhteiset havainnot yhdessä Amerikan Aedes-populaatioiden maantieteellisten tietojen kanssa viittaavat siihen, että ZIKV on kehittänyt dynaamisen koodonien käyttömallien joukon säilyttääkseen menestyksekkään replikaatio- ja siirtoketjun useissa isännissä ja vektoreissa.

**Tulos**

Zikaviruksen puhkeaminen Amerikassa: Onko Aedes albopictus unohdettu syyllinen?

**Esimerkki 1.2646**

Adenovirus on yksi yleisimmistä akuuttien virusperäisten hengitystieinfektioiden aiheuttajista. Vuonna 2011 käynnistettiin akuuttien hengitystieinfektioiden virusten etiologiaa koskeva valvontahanke, jonka tarkoituksena oli tunnistaa Pekingissä hengitystiesairauksia aiheuttavat ihmisen adenovirustyypit (HAdV). Seurantahankkeen avulla tunnistettiin 4617 hengitystieinfektiotapausta vuosina 2011-2013. Kaikilta potilailta kerättiin nielunäytteet (nielun ja nielurisojen eritteet), ja 15 eri hengitystievirusta seulottiin monivaiheisella PCR-menetelmällä. Hengitystieinfektioiden sporadisista ja taudinpurkaustapauksista tunnistettiin 45 adenovirus-positiiviseksi multiplex one-step RT-PCR -menetelmällä, ja yhteensä saatiin 21 adenovirus-isolaattia. Tunnistettiin viisi HAdV-tyyppiä kolmen lajin joukosta, mukaan lukien HAdV-3 (laji HAdV-B), HAdV-4 (laji HAdV-E), HAdV-7 (laji HAdV-B), HAdV-55 (laji HAdV-B) ja määrittelemätön HAdV-tyyppi (laji HAdV-C). Tämän tutkimuksen pekingiläisten HAdV-3-, HAdV-4-, HAdV-7- ja HAdV-55-kantojen penton-emäs-, hekson- ja kuitugeenisekvenssien ja GenBank-tietokannasta saatujen sekvenssien vertailutulokset osoittivat merkittävää alueellista ja ajallista säilymistä ja sekvenssien vakautta genomin sisällä; fylogeneettinen suhde osoitti kuitenkin, että sekä kanta BJ04 että kanta BJ09, jotka eristettiin vuosina 2012 ja 2013, ovat saattaneet yhdistyä HAdV-1-genomin ja HAdV-2-genomin välillä HAdV-C-lajin sisällä, mikä viittaa lajinsisäiseen rekombinaatioon. Tämä tutkimus vahvisti, että ainakin 5 HAdV-tyyppiä, mukaan lukien HAdV-3, HAdV-4, HAdV-7, HAdV-55 ja määrittelemätön HAdV-tyyppi, olivat yhteiskierrossa ja olivat hengitystieinfektioiden aiheuttajia viime vuosina Pekingissä. HAdV-3:n, HAdV-4:n, HAdV-7:n ja HAdV-55:n genomit olivat ilmeisen stabiileja, kun taas BJ04- ja BJ09-kannoissa havaittiin lajinsisäistä rekombinaatiota. HAdV-1:n penton-emäsgeeniä sekä HAdV-2:n hekson- ja kuitugeenejä kantavat rekombinanttituotteet saattavat olla uudenlainen HAdV-tyyppi, jota kannattaa tutkia tarkemmin. Adenovirukset Pekingissä vuoden 2011 aikana PLOS ONE |

**Tulos**

Pekingissä vuosina 2011-2013 ilmoitetut akuutteihin hengitystiesairauksiin liittyvät adenovirukset

**Esimerkki 1.2647**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) pitkäaikaisseurauksista tiedetään vain vähän. Arvioimme SARS-potilaita sen jälkeen, kun he olivat toipuneet akuutista sairaudestaan. Menetelmä: Heille lähetettiin postikysely, joka sisälsi terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) koskevia kyselylomakkeita sekä ahdistusta ja masennusta mittaavia mittareita, 3 kuukautta kotiutumisen jälkeen. Tulokset: Sekä HRQoL:n että psyykkisen toimintakyvyn heikkeneminen oli merkittävää. Neljäkymmentäyksi prosenttia sai traumaperäiseen stressihäiriöön viittaavia pisteitä; noin 30 prosentilla oli todennäköisesti ahdistuneisuutta ja masennusta. Päätelmät: SARSilla on merkittävä vaikutus HRQoL:ään ja psyykkiseen tilaan kolmen kuukauden kuluttua. D

**Tulos**

Vakavasta akuutista hengitystieoireyhtymästä eloonjääneiden elämänlaatu ja psykologinen tila 3 kuukauden kuluttua kotiutumisesta B

**Esimerkki 1.2648**

Tarkoitus: Kiinnostus erilaisiin neoplastisiin, toiminnallisiin, neurologisiin ja ikään liittyviin kurkunpään sairauksiin on edistänyt kurkunpään alueen kehittymistä vakiintuneeksi erikoisalaksi. Rahoitustuella on ratkaiseva merkitys alan tieteellisen tutkimuksen edistämisessä. Tavoitteenamme oli arvioida, ketkä saavat NIH:ltä rahoitusta äänihäiriöiden kannalta merkityksellisiin aiheisiin, ja kuvata myönnettyjen apurahojen ajallisia suuntauksia. Menetelmät: NIH:n RePORTER-tietokannasta etsittiin äänihäiriöihin liittyviä apurahoja. Tiedot järjestettiin edelleen tutkijan erikoisalan, akateemisen osaston ja rahoituksen kokonaismäärän mukaan. Lisäksi laskettiin tutkijan tieteellinen vaikutus h-indeksillä mitattuna. Tulokset: Äänihäiriöitä tutkivia hankkeita on tuettu yhteensä 830 rahoitetun verovuoden aikana (232 ainutlaatuisen hankkeen osalta) yhteensä 203 miljoonalla dollarilla. Suurin osa hankkeista (32,8 %) myönnettiin otolaryngologian laitoksilla toimiville tutkijoille ja 17,2 % logopedian/viestintätieteiden laitoksille. Vaikka vuosittaista vaihtelua oli havaittavissa, otolaryngologian osastot saivat vuosittain noin 15 prosenttia rahoituksesta. Rahoitusta saaneiden otolaryngologien tieteellinen vaikuttavuus oli samankaltainen kuin muiden erikoisalojen henkilöiden. Päätelmät: Äänihäiriöiden tutkimukseen liittyy monitieteinen lähestymistapa, sillä useiden erikoisalojen tutkijat saavat NIH:n rahoitustukea. Koska he saavat huomattavan osan tästä rahoituksesta ja heillä oli samanlaiset h-indeksit kuin muilla mukana olevilla erikoisaloilla, otolaryngologit

**Tulos**

Äänen vaikutus: ketä National Institutes of Health tukee äänihäiriöiden tutkimuksessa? ☆

**Esimerkki 1.2649**

Taustaa: Suuren läpimenon sekvensointi alkaa vaikuttaa mullistavasti virusten evoluution alalla. Syväsekvensoinnilla on mahdollista paljastaa virusnäytteen mutanttispektri korkealla resoluutiolla, mikä mahdollistaa virusten mutaatiodynamiikan tarkan tarkastelun sekä isäntien sisällä että isäntien välillä. Haasteena on kuitenkin sekvensointidatan virheiden tarkka mallintaminen ja todellisten virusmutaatioiden, erityisesti matalilla frekvensseillä esiintyvien mutaatioiden, erottaminen sekvensointivirheistä. Tulokset: Osoitamme, että päällekkäiset lukuparit (overlapping read parirs, ORP) - jotka syntyvät yhdistämällä lyhyitä fragmenttisekvensointikirjastoja ja pidempiä sekvensointilukuja - vähentävät merkittävästi sekvensointivirheiden määrää ja parantavat harvinaisten varianttien havaitsemisen tarkkuutta. Käyttämällä tätä sekvensointiprotokollaa ja muunnosten havaitsemiseen optimoitua virhemallia pystymme vangitsemaan suuren määrän viruspopulaatiossa esiintyviä geneettisiä mutaatioita erittäin matalilla frekvenssitasoilla (<0,05 %). Päätelmät: Niitä voidaan soveltaa millä tahansa perus- ja kliinisen tutkimuksen alalla, joka edellyttää harvinaisten mutaatioiden tunnistamista.

**Tulos**

Erittäin syvä mutanttispektrin profilointi: sekvensointitarkkuuden parantaminen käyttämällä päällekkäisiä lukupareja.

**Esimerkki 1.2650**

Näytteitä otettiin yksityisistä juomavesikaivoista, yhdestä ruskohiilikaivoksen vedenpoistokaivosta, kahdeksasta pintavesikohteesta ja aktiivisen hiilikaivoksen ruskohiilestä viidestä seurakunnasta Luoteis-Louisianassa, Yhdysvalloissa. Paikkatietojärjestelmän (GIS) avulla valittiin kaivot, joista todennäköisesti otettiin vettä, joka oli ollut kosketuksissa ruskohiilen kanssa; vertailukaivot sijaitsivat alueilla, joilla ei ollut ruskohiiliesiintymiä. Kaivovesinäytteistä analysoitiin pH, sähkönjohtavuus, orgaaniset yhdisteet sekä ravinne- ja anionipitoisuudet. Kaikista näytteistä testattiin lisäksi sienien esiintyminen (viljelmiä pidettiin yllä enintään 28 päivää ja pesäkkeet laskettiin ja tunnistettiin mikroskooppisesti) sekä metalli- ja hivenainepitoisuudet induktiivisesti kytketyn plasman massaspektrometrillä ja atomiemissiospektrometrillä. Pintavesinäytteistä tutkittiin liuennut happi ja patogeenisten leptospiribakteerien esiintyminen. Spearmanin korrelaatiomenetelmällä arvioitiin näiden kenttä-/laboratorioanalyysien päätepisteiden ja munuaisaltaan syövän (RPC) esiintyvyyden välistä yhteyttä, joka perustui Louisianan kasvainrekisteristä saatuihin tietoihin tutkimukseen osallistuneista viidestä seurakunnasta. Syöpätapausten ja juomavedessä esiintyvien orgaanisten yhdisteiden, Zygomycetes-sienien, ravinteiden PO 4 ja NH 3 sekä 13 kemiallisen alkuaineen välillä havaittiin merkitseviä yhteyksiä. Ihmiselle patogeenisten leptospirien esiintyminen havaittiin neljässä näytteenottopaikassa kahdeksasta (50 %). Tässä tutkimuksessa, joka koski vakaata maaseutuväestöä Ó Springer Science+Business Media B.V. 2006, tarkasteltiin mahdollisia yhteyksiä kemiallisesti reaktiivisia ruskohiiliesiintymiä sisältävien pohjavesialueiden, ruskohiilestä peräisin olevien myrkyllisten orgaanisten yhdisteiden huuhtoutumiselle ja kulkeutumiselle pohjaveteen suotuisien hydrologisten olosuhteiden, mahdollisen mikrobien aiheuttaman saastumisen ja ruskohiilen aiheuttaman riskin välillä.

**Tulos**

Mahdolliset yhteydet ruskohiilipitoisten pohjavesialueiden, patogeenisten mikrobien ja munuaisten lantion syövän välillä Luoteis-Louisianassa, Yhdysvalloissa.

**Esimerkki 1.2651**

Taustaa: CHPV:n ja immuunijärjestelmän vuorovaikutus sen elinkaaren eri vaiheissa tunnetaan edelleen huonosti. Tarkkaa reittiä, jonka kautta virus pääsee vereen ja tunkeutuu keskushermostoon, ei ole määritelty selkeästi. Tässä tutkimuksessa arvioitiin PBMC:n populaatiota, joka tukee viruksen kasvua, ja havaittiin aktiivinen viruksen replikaatio PBMC:ssä ja sen osajoukoissa. Menetelmät: PBMC:n alaryhmät eli: CD3 + , CD14 + , CD19 + , CD56 + -solut erotettiin ja infektoitiin CHPV:llä. Infektoituneista soluista arvioitiin sitten CHPV:n transkriptio (N-geenin alukkeella) ja replikaatio (NP-geenin alukkeella) PCR:llä. Infektoiduista soluista kerätty supernatantti titrattiin Baby Hamster Kidney (BHK) -soluissa viruksen vapautumisen arvioimiseksi. Sytokiinien ja kemokiinien ilmentyminen kvantifioitiin virtaussytometrialla. Tulokset: N- ja NP-geenin amplifikaatio havaittiin CD14+- (monosyytit) ja CD19+- (B-solut) soluissa, ja näissä alaryhmissä havaittiin myös merkittävää virustitterin nousua. Havaittiin, että vaikka IL-6- ja IL-10-tasot olivat koholla CD14+-soluissa verrattuna CD19+-soluihin, erot eivät olleet merkittäviä. TNFα:n ja IL-8:n tasot olivat kuitenkin merkittävästi korkeammat CD14+-soluissa kuin CD19+-soluissa. Kemokiinien (CXCL9, CCL5, CCL2, CXCL10) pitoisuudet olivat merkittävästi koholla CHPV-infektoituneissa PBMC-soluissa verrattuna infektoimattomiin soluihin. CCL2 ja CXCL9 olivat merkittävästi lisääntyneet CHPV-infektoituneissa CD14+-soluissa verrattuna CD19+-soluihin. Päätelmät: CD14 + ja CD19 + -solut tukevat CHPV:n aktiivista replikaatiota. CHPV-infektoituneissa CD14+-soluissa havaittiin korkea viruskuorma, joten ne saattavat olla CHPV:n aktiivisen replikaation ensisijaisia kohdesoluja. CD14 + -soluissa havaittu kohonnut sytokiinien ja kemokiinien määrä voi auttaa ennustamaan CHPV:n patogeenisuutta ja mahdollista pääsyä keskushermostoon.

**Tulos**

Monosyytit ja B-solut tukevat Chandipura-viruksen aktiivista replikaatiota.

**Esimerkki 1.2652**

Mittasimme farmakologisten glukokortikoidiannosten vaikutusta porsaiden suolen rakenteeseen ja toimintaan akuutin virusripulin aikana. Vieroitetut porsaat, jotka infektoitiin kokeellisesti tarttuvalla gastroenteriittiviruksella, koronaviruksella, joka aiheuttaa ihmisen rotavirusinfektiota muistuttavan ripulitaudin, saivat metyyliprednisolonia (30 mg/kg) tai suolaliuosta lihaksensisäisesti 48 ja 72 tunnin kuluttua infektiosta; ei-infektoituneille vertailuporsaille injisoitiin samalla tavalla metyyliprednisolonia. Eläimet lopetettiin 96 tunnin kuluttua ripulin puhjetessa, ja suolen epiteeliä tutkittiin in vitro. Tarttuva gastroenteriitti aiheutti odotetusti rakenne-, entsyymi- ja Na-kuljetuspoikkeavuuksia. Metyyliprednisoloni ei vaikuttanut ohutsuolen rakenteeseen tai toimintaan infektoitumattomilla kontrolliporsailla. Tarttuvaan gastroenteriittiin sairastuneilla porsailla suolen suonikalvot olivat pidempiä ja glukoosin välityksellä tapahtuva Na:n imeytyminen oli suurempaa metyyliprednisolonihoidon jälkeen kuin suolaliuoshoidon jälkeen. Lisääntynyt glukoosistimulaatio Na-virtauksen in vitro metyyliprednisolonilla hoidetussa infektoituneessa ryhmässä ei johtunut lisääntyneestä Na+-K+-ATPaasiaktiivisuudesta ja tapahtui d e s~i t e ~sisäisen viruksen pysyvyydestä limakalvosoluissa.

**Tulos**

Glukokortikoidin vaikutus porsaan suolen limakalvoon akuutin virusperäisen suolitulehduksen aikana1

**Esimerkki 1.2653**

Sepsiksen patogeneesiin kuuluu monimutkainen vuorovaikutus taudinaiheuttajan toiminnan ja isännän vasteen välillä, ja se aiheuttaa hyvin vaihtelevia oireita, mikä saattaa viivästyttää diagnoosia ja oikea-aikaisia hengenpelastustoimenpiteitä. Tässä tutkimuksessa sovelletaan perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) Zheng-diagnoosia potilaisiin, joilla on vakava sepsis ja septinen sokki, jotta voidaan arvioida sen sopeutumiskykyä ja käyttöä sepsiskuolleisuuden varhaisena ennustajana. Kolmivuotiseen prospektiiviseen havainnointitutkimukseen osallistui 126 septistä potilasta. TCM Zheng -diagnoosi, APACHE II -pisteet (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ja verinäytteet isäntävasteen sytokiinien (tuumorinekroositekijä, interleukiini-6, interleukiini-8, interleukiini-10, interleukiini-18) mittaamista varten kerättiin 24 tunnin kuluessa tehohoitoyksikköön pääsystä. Tärkein tulos oli 28 päivän kuolleisuus; monimuuttujaisen logistisen regressioanalyysin avulla määritettiin sepsiskuolleisuutta ennustavat muuttujat. APACHE II -pistemäärä, ravitsemusvaiheen kuumuuden esiintymistiheys sekä Qi-Xu- ja Yang-Xu Zhengit olivat merkitsevästi korkeammat ei-eloonjääneillä. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi tunnisti Yang-Xu Zhengin lopputulosta ennustavaksi tekijäksi. APACHE II -pisteet ja viiden isäntävasteen sytokiinin tasot Yang-Xu Zhengin kanssa ja ilman Yang-Xu Zhengiä elävien potilaiden välillä osoittivat merkittäviä eroja. Lisäksi kylmät raajat ja heikko pulssi, jotka molemmat ovat Yang-Xu Zhengin diagnostisia merkkejä, osoittautuivat myös itsenäisiksi sepsiskuolleisuuden ennustajiksi. TCM-diagnoosi "Yang-Xu Zheng" voi olla uusi kuolleisuuden ennustaja septisillä potilailla.

**Tulos**

Merkittävä ennustetekijä potilaille, joilla on vaikea sepsis ja septinen sokki.

**Esimerkki 1.2654**

Tässä tutkimuksessa verrataan infektion ja/tai taudin kehittymistä Beagle-koirilla, jotka on infektoitu ihon sisäisesti Leishmania chagasi -bakteerilla Lutzomyia longipalpis -syljen läsnäollessa tai puuttuessa, ja suonensisäisesti infektoitujen eläinten infektioita. Kaikkien loisilla inokuloitujen eläinten pernanäytteet olivat positiivisia polymeraasiketjureaktiotesteissä Leishmania DNA:n suhteen. Positiiviset pernaviljelyt Leishmania-taudin varalta havaittiin aikaisemmin (P ≤ 0,018) ja niitä oli enemmän (viisi viidestä eläimestä) laskimonsisäisesti tartunnan saaneilla eläimillä kuin ihon sisäisesti tartunnan saaneilla eläimillä, jos L. longipalpis -sylkirauhaslysaattia oli läsnä (kaksi kuudesta eläimestä) tai jos sitä ei ollut (kolme viidestä eläimestä). Merkittävää seerumin Leishmania-vasta-aineiden lisääntymistä havaittiin ainoastaan suonensisäisesti infektoitujen eläinten ryhmässä (P = 0,004). Lisäksi koirilla, joiden infektio oli varmistettu amastigoottien eristämisellä tai loisen DNA:n osoittamisella, oli kuitenkin negatiivisia Leishmania-vasta-aineita jopa 5 kuukautta tai enemmän infektion jälkeen. Ainoastaan suonensisäisesti tartunnan saaneiden ryhmän eläimillä hematokriitti (Pearsonin r = -0,8076, P = 0,0026) ja hemoglobiini (Pearsonin r = -0,8403, P = 0,0012) laskivat asteittain tartunnan aikana. Ihonsisäisesti infektoitujen eläinten ryhmien välillä ei havaittu merkittävää eroa infektion kulussa. M. Paranhos-Silva et al. / Veterinary Parasitology 114 (2003) 97-111 Koirien rokottaminen Leishmanialla aiheuttaa oireettoman infektiomuodon. Se ei myöskään osoita etua L. longipalpis -syljen käyttämisestä infektiota lisäävänä aineena kokeellisessa koirien leishmaniaasissa.

**Tulos**

Leishmania chagasi -bakteerilla ihon sisäisesti infektoitujen beagle-koirien seuranta hiekkakärpäsen syljen läsnäollessa tai puuttuessa.

**Esimerkki 1.2655**

Useimmat nykyaikaiset tekniikat, joita käytetään virusperäisen taudin tunnistamiseen, perustuvat virusantigeenien ja/tai nukleiinihappojen tunnistamiseen potilaan verestä. Diagnosointi kentällä tai syrjäisissä paikoissa voi olla haastavaa, ja vaihtoehtoisesti näytteet lähetetään diagnostisiin laboratorioihin testattavaksi. Lähetysten on tapahduttava valvotuissa lämpötilaolosuhteissa, jotta näytteen eheys ei heikkene. Olemme testanneet magneettisten Nanotrap ® (NT) -hiukkasten kykyä parantaa venezuelalaisen hevoseläinten enkefaliittiviruksen (VEEV), viruskapsidiproteiinin ja viruksen genomisen RNA:n pysyvyyttä ja havaitsemista ihmisen kokoveressä kohotetussa lämpötilassa ja pitkittyneissä varastointiolosuhteissa. NT-partikkelien on aiemmin osoitettu vangitsevan ja rikastavan useita patogeenejä, kuten hengitysteiden synktioviruksen, influenssaviruksen, koronaviruksen ja Rift Valley -kuumeviruksen. Tutkimuksemme osoittaa, että NT-hiukkasilla inkuboiduissa näytteissä oli havaittavissa vähintään yhtä suuri määrä tarttuvaa VEEV:tä veressä kuin näytteissä ilman NT-käsittelyä kaikissa lämpötiloissa. Viruksen RNA:n havaitseminen lisääntyi NT-hiukkasten läsnä ollessa myöhemmissä aikapisteissä (72 h) ja korkeammissa lämpötiloissa (40 - C). Samoin VEEV:n kapsidiproteiinin havaitseminen tehostui NT-hiukkasten läsnäollessa jopa 72 tuntia 40 °C:ssa. Lopuksi tartutimme C3H-hiiret intranasaalisesti TC-83:lla, elävällä heikennetyllä VEEV:n rokotekannalla, ja osoitimme, että NT-hiukkaset voivat merkittävästi lisätä VEEV:n kapsidin havaitsemista infektoidussa veressä, jota inkuboitiin jopa 72 tuntia 40 °C:ssa. Näytteissä, joissa ei ollut NT-hiukkasia, kapsidiproteiinipitoisuuksia oli mahdoton havaita. Kaiken kaikkiaan tietomme osoittavat, että NT-partikkelit pystyvät säilyttämään ja osoittamaan VEEV:n ihmisen ja hiiren verinäytteistä pitkän ajan kuluessa ja korkeissa lämpötiloissa.

**Tulos**

Magneettiset nanolukkohiukkaset säilyttävät Venezuelan hevoseläinten enkefaliittiviruksen stabiilisuuden veressä laboratoriotutkimuksia varten.

**Esimerkki 1.2656**

Ihmisen gremlin-1 on fysiologisesti monipuolinen signaalimolekyyli, joka on yhdistetty useisiin ihmisen sairauksiin, kuten syöpään. Gremlin-1:n kyky indusoida fibroosia elimissä ja siirtää angiogeneesiä tekee siitä syöpähoidon kohteen. RNAi-pohjainen hoito on osoittautunut erittäin tehokkaaksi ja spesifiseksi kasvaimen kasvun estämisessä. SiRNA-välitteisen geenien vaimentamisen tehokkuus ja spesifisyys riippuvat suunnittelukeinoista. Tässä tutkimuksessa käytettiin siRNA-suunnittelua koskevia empiirisiä ohjeita ja kattavaa kohdekohtien saatavuuden analyysia tehokkaiden siRNA:iden valitsemiseksi monista mahdollisista ehdokkaista, jotka oli suunniteltu useiden laskenta-algoritmien avulla. Tämän jälkeen valituille siRNA-kandidaateille tehtiin tiukat samankaltaisuushaut, jotta saataisiin siRNA-kandidaatteja, joilla on vähemmän vaikutteita kohteen ulkopuolella (korkea spesifisyys). Parhaita ehdokkaita verrattiin kokeellisesti onnistuneisiin gremlin-1-siRNA:hin, jotta voitiin ennustaa valittujen siRNA:iden vaimentava teho. SiRNA-6 (sense-juoste: 5'-CCAAGAAAUUCACUACACCAU-3'), siRNA-7 (sense-juoste: 5'-CCAUGAUGGUCACACACUCAA-3') ja siRNA-47 (sense-juoste: 5'-GGCCCCCAGCACAAUGACACUCA-3') osoittautuivat erittäin tehokkaiksi siRNA-kandidaateiksi gremlin-1:n vaimentamiseen. Näitä siRNA:ita voidaan harkita RNAi-pohjaista hoitoa varten, koska kohteen ulkopuolisten vaikutusten ennustetaan olevan vähäisiä.

**Tulos**

Tehokkaiden pienten häiritsevien RNA:iden suunnittelu ihmisen GREM1:n transkription jälkeistä vaimentamista varten: Kokonaisvaltainen bioinformatiikan lähestymistapa.

**Esimerkki 1.2657**

Vuoden 2019 koronavirustautiepidemia on levinnyt nopeasti Kiinassa, ja Kiinan hallitus on toteuttanut useita toimia epidemian hallitsemiseksi. Siksi on hyödyllistä ennustaa epidemian suuntausta ja analysoida virallisten politiikkojen vaikutusta. Olemassa olevat ennustemallit, kuten ohjaamomallit ja yksilöpohjaiset mallit, ovat joko liian yksinkertaistettuja tai liian pikkutarkkoja, ja epidemian vaikutusta tutkittiin paljon enemmän kuin virallisten politiikkojen vaikutusta. Epidemiasuuntauksen ennustamiseksi tarkastelemme neljää ihmisryhmää ja laadimme leviämisdynamiikkamallin. Luomme myös negatiivisen palautteen kvantifioidaksemme yleisön valppautta epidemian suhteen. Arvioimme erikseen Hubein ja Kiinan, lukuun ottamatta Hubeita, epidemiataipumusta, jotta voimme ennustaa koko maan tilanteen. Kokeet osoittavat, että epidemia loppuu noin 17. maaliskuuta 2020, ja kumulatiivisten tartuntojen lopullinen määrä on noin 78 191 (ennustusväli 74 872-82 474). Muuttamalla mallin parametreja vastaavasti osoitamme, että hallituksen politiikalla on hallitseva vaikutus epidemiatilanteeseen, mikä voi vähentää mahdollisia tartuntoja noin 68 prosenttia. Samaan aikaan käytämme pääomavarojen hinnoittelumallia, jossa on dummy-muuttuja, arvioidaksemme epidemian ja virallisen politiikan vaikutuksia useiden toimialojen tuloihin.

**Tulos**

CIRD-F: COVID-19:n leviäminen ja vaikutus Kiinassa

**Esimerkki 1.2658**

Huoli karjankasvatuksen vaikutuksista ympäristöön ja kansanterveyteen kasvaa. Kotieläintuotanto joutuu kohtaamaan kaksinkertaisen ongelman: sen on rajoitettava luonnonvarojen ja mikrobilääkkeiden käyttöä ja varmistettava samalla taloudellinen kestävyys. Tässä yhteydessä tarvitaan luotettavia menetelmiä, joilla voidaan arvioida endeemisten eläintautien ehkäisyn vaikutusta kotieläintuotantojärjestelmien tuottavuuteen. Tässä tutkimuksessa käytettiin epidemiologista ja tuottavuusmallia, jolla yhdistettiin naudan hengitystiesairauden (Bovine Respiratory Disease, BRD) ilmaantuvuuden muutokset naudanliha- ja lypsykarja-alan tuottavuuteen Ranskassa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella valittiin nautakarjan tuotantoparametrit, joihin BRD vaikuttaa merkittävästi. Aiempien kenttätutkimusten tuloksia ja kansallisia karjan suorituskykyarvioita käytettiin päätelminä BRD:hen sairastuneen ja sairastumattoman karjan kasvusuorituksista, kuolleisuudesta ja ruhon laadusta. Tasaisen tilan determinististä karjantuotantomallia käytettiin ennustamaan maito- ja naudanliha-alan ja niiden määriteltyjen osastojen (jalostus- ja lihotussonnit, nuoret sonnit ja vasikanliha) tuottavuutta, jos BRD:n esiintyvyys vähenee 20, 50 tai 100 prosenttia. Tulokset osoittivat, että BRD:tä olisi torjuttava ensisijaisesti naudanlihantuotantotiloilla, sillä BRD:n hävittäminen naudanvasikoista lisäisi koko naudanliha-alan tuottavuutta 4,7-5,5 prosenttia, kun taas hävittäminen muissa tuotantovaiheissa johtaisi pienempään tuottavuuden kasvuun vastaavilla aloilla. Osastotasolla tehty analyysi osoitti kuitenkin, että sekä naudanliha- että maitoalalla nuorten sonnien ja vasikoiden ruokintayritykset saavat enemmän taloudellista hyötyä BRD:n hävittämisestä omassa osastossaan (tuottavuuden kasvu 8,7-12,8 prosenttia nuorten naudanlihansonnien osalta) kuin jalostustilat (tuottavuuden kasvu 5,1-6 prosenttia naudanvasikoiden osalta), mikä saattaa rajoittaa investointeja BRD:n torjuntaan.

**Tulos**

Tautiepidemiologian ja karjan tuottavuuden yhdistäminen: Naudan hengitystiesairaus Ranskassa

**Esimerkki 1.2659**

SARS-koronaviruksen (jota käsitellään erikseen muualla tässä teoksessa) lisäksi on saatu täydelliset genomisekvenssit kuudesta koronavirusten suvun coronavirusheimoon kuuluvasta lajista [lintujen tarttuva keuhkoputkentulehdusvirus-Beaudette-kanta (IBV-Beaudette), naudan koronavirus-ENT-kanta (BCoV-ENT), ihmisen koronavirus-229E-kanta (HCoV-229E), hiiren hepatiittivirus-A59-kanta (MHV-A59), sian tarttuva gastroenteriitti-Purdue 115 -kanta (TGEV-Purdue 115) ja sian epidemiaripulivirus-CV777-kanta (PEDV-CV777)]. Niiden pituudet vaihtelevat HCoV-229E:n 27 317 nt:stä hiiren hepatiittiviruksen A59:n 31 357 nt:iin, mikä tekee koronaviruksen genomista suurimman tunnetun RNA-virusten joukossa. Koronavirusgenomin perusorganisaatio on yhteinen muiden Nidovirus-järjestön jäsenten kanssa (torovirussuku, joka kuuluu myös Coronaviridae-heimoon, ja Arteriviridae-heimon jäsenet), sillä proteolyyttiseen prosessointiin, genomin replikaatioon ja genomitykseen osallistuvat ei-rakenteelliset proteiinit, ja subgenomisen mRNA:n synteesiin (transkriptio) (koronavirusten osalta arviolta 14-16 lopputuotetta) osallistuvat proteiinit koodataan genomin kahdessa kolmanneksessa 5 0 -proksimaalisessa geenissä 1, ja (enimmäkseen) rakenteelliset proteiinit koodataan kolmanneksessa 3 0 -proksimaalisessa kolmanneksessa genomia (koronavirusten osalta 8-9 geeniä). Tärkeimpien rakenneproteiinien geenit esiintyvät kaikissa koronaviruksissa 5 0-3 0 -järjestyksessä S, E, M ja N. Koronavirusten genomin replikaatiostrategiaa ei vielä tunneta tarkkaan, mutta monia piirteitä on todettu. Tässä luvussa keskitytään joihinkin tunnetuista piirteistä ja esitellään joitakin ajankohtaisia kysymyksiä, jotka koskevat genomin replikaatiostrategiaa, genomin replikaatioon tarvittavia cis-toimivia elementtejä [kuten viallisten häiritsevien (DI) RNA-molekyylien perusteella päätellään], RNA-replikonin autonomisen replikaation edellyttämiä sekvenssin vähimmäisvaatimuksia ja geenijärjestyksen merkitystä genomin replikaatiossa. D

**Tulos**

Coronaviruksen genomin rakenne ja replikaatio

**Esimerkki 1.2660**

CD4+ T-helper-alaryhmät ovat T-solujen linjoja, joilla on keuhkoissa efektoritoimintaa ja jotka kontrolloivat keuhkoimmuniteetin kriittisiä näkökohtia. Näiden solujen väheneminen kokeellisesti tai lääkkeiden tai ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio ihmisillä johtaa opportunististen infektioiden kehittymiseen sekä tiettyjen bakteeriperäisten keuhkokuumeiden aiheuttaman bakteremian lisääntymiseen. Viime aikoina on ehdotettu, että CD4+ T-solujen alaryhmät voivat olla myös erinomaisia kohteita limakalvo-rokotuksille, joilla ehkäistään keuhkoinfektioita alttiilla isännillä. Seuraavassa tarkastellaan viimeaikaisia tuloksia, jotka lisäävät ymmärrystämme T-solujen alaryhmistä ja niiden efektorisytokiineista keuhkoinfektioiden yhteydessä.

**Tulos**

CD4 + T-solujen alaryhmät ja isännän puolustus keuhkoissa

**Esimerkki 1.2661**

Taustaa: Kissan tarttuva vatsakalvotulehdus on kissojen kuolemaan johtava sairaus, jonka aiheuttaa kissan koronaviruksen (FCoV) aiheuttama infektio. FCoV:n havaitsemiseksi tai genotyypin määrittämiseksi on aiemmin raportoitu joitakin RT-PCR- ja pesäkkeisiin perustuvia PCR-tekniikoita. NCBI:ssä rekisteröityjen koko genomin sekvenssien (WGS) perusteella ei kuitenkaan ole olemassa osoitusmenetelmiä, jotka sietäisivät FCoV-populaation geneettistä monimuotoisuutta. Lisäksi on osoitettu, että FCoV:n kvasilajiluonne, joka koostuu heterogeenisistä muunnoksista, on myös osoitettu; näin ollen on toivottavaa, että kliinisissä näytteissä esiintyvien FCoV-varianttien heteropopulaatioiden tunnistamiseksi olisi olemassa yleinen menetelmä. Tulokset: Kehittääksemme RT-PCR-menetelmän FCoV:n havaitsemista ja genotyypin määritystä varten teimme vertailevan genomianalyysin käyttämällä 32 FCoV-, 7 CCoV- ja 5 TGEV-kannan WGS-analyysejä, jotka saatiin NCBI:stä. PCR-kohteena keskityimme nsp14-koodaavaan alueeseen, joka on erittäin konservoitunut ja fylogeneettisesti informatiivinen, ja kehitimme PCR-menetelmän, joka kohdistuu nsp14-osasekvensseihin. Kliinisesti sairailta kissoilta saaduista 103 askites-, 45 pleuraeffuusio- ja 214 verinäytteestä pystyimme osoittamaan FCoV:n 55 (53,4 %), 14 (31,1 %) ja 19 (8,9 %) näytteestä käyttämällä tätä menetelmää. PCR-tuotteiden suora sekvensointi ja fylogeneettinen analyysi mahdollistivat tyypin I- ja II-FCoV-serotyyppien erottamisen toisistaan. Nsp14-aminohapposekvenssityypityksemme (nsp14 aa ST) osoitti, että FCoV-klooni, jonka sekvenssityyppi (ST) oli 42 ja joka oli WGS-kantojen hallitsevin genotyyppi, oli yleinen Japanin kotikissoissa. Päätelmät: Nsp14 PCR-järjestelmämme edistää FCoV-kantojen virusten havaitsemista, epidemiologiaa ja ekologiaa.

**Tulos**

Japanissa esiintyvien kissojen koronaviruskantojen molekyyliepidemiologinen tutkimus käyttäen nsp14-geeniin kohdistuvaa RT-PCR-tutkimusta.

**Esimerkki 1.2662**

Cynomolgus-makakit ovat yleisiä Kaakkois-Aasian maissa, myös Thaimaassa. Thaimaan kansallinen kädellisten tutkimuskeskus Chulalongkornin yliopistossa (National Primate Research Center of Thailand, Chulalongkorn University, NPRCT-CU) pyydystää luonnonvaraisia cynomolgusmakakkeja tutkimuskäyttöön. Suolistoviruksista ja mahdollisista zoonoottisista tartunnoista cynomolgusmakakkeihin tai niistä peräisin olevista tartunnoista on saatavilla vain vähän tietoa. Luonnehdimme ja vertailimme kahden populaation ulosteen viromia: terveiden, luonnosta peräisin olevien, NPRCT-CU:ssa kasvatettujen vankeudessa pidettyjen cynomolgusmakakkojen (n = 43) ja terveiden, luonnossa elävien cynomolgusmakakkojen (n = 35). Yli 90 prosenttia ulosteesta monistetuista tunnistetuista virussekvenssilukemista oli peräisin bakteeriviruksista. Lisäksi havaittiin viruksia seitsemästä nisäkäsvirusten perheestä (Parvoviridae, Anelloviridae, Picornaviridae, Adenoviridae, Papillomaviridae, Herpesviridae ja Caliciviridae). Lisäksi karakterisoitiin uuden pikornavirussuvun jäsenen, jonka nimesimme Mafapivirus-suvuksi, kädellisten chapparvoviruksen ja kiertomaisen Rep-koodaavan yksisäikeisen DNA-viruksen (CRESS) genomit. Tuntemattoman trooppisuuden omaavien CRESS-DNA-virusten ja selkärangattomien trooppisten ambidensovirusten suurempi runsaus havaittiin luonnonvaraisissa ja vankeudessa pidetyissä makakeissa, mikä todennäköisesti heijastaa ruokavalion eroja. Lyhytaikainen kasvatus vankeudessa ei vaikuttanut merkittävästi luonnonvaraisten cynomolgusmakakkojen nisäkäsvirusten monimuotoisuuteen. Tämä tutkimus on ensimmäinen raportti cynomolgus-makakkojen, joita käytetään usein biolääketieteellisessä tutkimuksessa ja rokotustutkimuksissa, ulosteen viromista.

**Tulos**

Suuri monimuotoisuus ja uudet suolistovirukset terveiden luonnonvaraisten ja vankeudessa pidettyjen thaimaalaisten cynomolgusmakakoiden (Macaca fascicularis) ulosteen viroomissa.

**Esimerkki 1.2663**

Titaanidioksidin fotokatalyyttiset ominaisuudet tunnetaan hyvin, ja niillä on monia sovelluksia, kuten orgaanisten epäpuhtauksien poisto ja itsepuhdistuvan lasin valmistus. TiO 2:n fotokatalyyttisten ominaisuuksien soveltaminen pintojen, ilman ja veden desinfiointiin kiinnostaa yhä enemmän. Äskettäin on julkaistu katsauksia fotokatalyysin sovelluksista desinfioinnissa (Gamage ja Zhang 2010; Chong et al., Wat Res 44 (10):2997-3027, 2010) ja TiO 2:n toiminnan mallintamisesta (Dalrymple et al., Appl Catal B 98(1-2):27-38, 2010). Tässä katsauksessa annetaan yleiskatsaus fotoaktivoidun TiO 2:n vaikutuksista mikro-organismeihin. Aktiivisuuden on osoitettu kykenevän tappamaan monenlaisia gramnegatiivisia ja grampositiivisia bakteereja, säikeisiä ja yksisoluisia sieniä, leviä, alkueläimiä, nisäkäsviruksia ja bakteriofageja. Lepovaiheet, erityisesti bakteerien endosporit, sienien itiöt ja alkueläinten kystat, ovat yleensä vastustuskykyisempiä kuin kasvulliset muodot, mikä johtuu mahdollisesti soluseinän paksuuden lisääntymisestä. Tappomekanismiin kuuluu soluseinän ja sytoplasmakalvon hajoaminen reaktiivisten happilajien, kuten hydroksyyliradikaalien ja vetyperoksidin, tuotannon seurauksena. Tämä johtaa aluksi solun sisällön vuotamiseen, sitten solun lyysiin ja voi johtaa organismin täydelliseen mineralisoitumiseen. Tappaminen on tehokkainta, kun organismien ja TiO 2 -katalyytin välillä on tiivis kontakti. Tappava vaikutus tehostuu muiden antimikrobisten aineiden, kuten Cu:n ja Ag:n, läsnä ollessa.

**Tulos**

Fotokatalyyttinen desinfiointi titaanidioksidin avulla: mikrobilääkkeiden spektri ja mekanismi

**Esimerkki 1.2664**

Etnofarmakologinen merkitys: Perinteisten lääkkeiden ainesosina olevien luonnonvarojen (kasvit, eläimet, sienet) hinta on maailmanlaajuisesti yksi korvaamisen ja väärentämisen syistä. Suhteellisen vähän on tehty tutkimuksia, joissa perinteisten lääkkeiden ainesosien hinnat on yhdistetty siihen, mikä aiheuttaa hinnanmuutoksia, mutta tämä on tärkeä aihe. Teoriassa hintoja on pidetty laajalti resurssien niukkuuden taloudellisena indikaattorina. Harvinaisia, hitaasti kasvavia lääkekasveja myydään korkeaan hintaan ja yleisiä, vähemmän suosittuja lajeja halpaan hintaan. Hintatasot vaikuttavat myös siihen, onko viljely ja luonnonvarainen sadonkorjuu kannattavaa (ja kannustimiin korjata liikaa arvokkaita lajeja, kun hallintaoikeus on heikko). Hinnat voivat myös vaikuttaa kerääjien, kauppiaiden tai valmistajien korjuu- tai ostokäyttäytymiseen. Kun hinnat ovat korkeat, on suurempi kannustin käyttää halvempia korvaavia lajeja tai väärennöksiä. Kuten aiemmat kasviperäisten lääkkeiden ainesosia koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, väärentämistä esiintyy monissa tapauksissa, myös joissakin perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) lajeissa. Tutkimuksen tavoite: Tämän tutkimuksen tavoitteena oli saada parempi käsitys siitä, mitkä tekijät vaikuttivat neljän suositun mutta hyvin erilaisen perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) lajin (2002 - 2017) asiakirjahintojen markkinahintojen muutoksiin. Aineisto ja menetelmät: Markkinahintojen vaihtelua seurattiin 15 vuoden ajan (2002-2017) neljän hyvin erilaisen TCM-ainesosan osalta: kaksi kasvilajia (toinen luonnonvaraisena kerätty hedelmien vuoksi (Schisandra sphenanthera Rehder & E.H. Wilson) ja toinen siirtymävaiheessa luonnonvaraisesta keruusta viljelyyn (Paris polyphylla Smith), yksi eläinlaji (tokay-gecko (Gekko gecko L.)) ja entomofaginen "toukkasieni" (Ophiocordyceps sinensis (Berk). G.H. Sung, J.M. Sung, Hywel-Jones & Spatafora). Tulokset: Lääkekasvien korkeiden hintojen katsotaan yleisesti heijastavan resurssien niukkuutta. Tutkimistamme neljästä hyvin erilaisesta TCM-lajista kolmen reaaliaikaisen markkinahinnan vaihtelu oli suurta. Poikkeuksena oli P. polyphylla, jonka luonnonvaraisten populaatioiden tiedetään yleisesti olevan yhä harvinaisempia, jonka hinta nousi tasaisesti, ja sen noususuuntaus vaihteli vain vähän. Kolmen muun lajin hinnat vaihtelivat huomattavasti. Nämä johtuivat useista tekijöistä. Tarjonnan runsauteen tai niukkuuteen vaikuttavilla ekologisilla ja biogeografisilla tekijöillä oli varmasti merkitystä. Mutta myös muut tekijät vaikuttivat. Näitä olivat sekä kansalliset että maailmanlaajuiset taloudelliset tekijät (maailmanlaajuisen finanssikriisin vaikutus), kansalliset poliittiset muutokset, jotka puolestaan vaikuttivat liikemiesten kalliisiin lahjoihin (joihin kuului myös O. sinensis), ilmastonmuutos (joka vaikutti S. sphenantheran hedelmien menestykseen), kauppiaiden hintakeinottelu ja tiedonpuute (esimerkiksi G. gekon hintojen aleneminen, joka johtui siitä, että kauppiaat luulivat väärin perustein, että kotieläintuotanto lisäisi tarjontaa). Päätelmät: Tarkastelemiemme neljän TCM-lajin hintavaihteluihin vaikuttavat monet tekijät, ei pelkästään resurssien niukkuus. Tilanne on monimutkaisempi kuin Homman (1992) malliin perustuva kehityskulku, jossa hän ennusti, että korkeammat hinnat johtaisivat siirtymiseen viljelyyn, jolloin luonnonvarainen sato korvautuisi. Sekä O. sinensis -lajin että P. polyphylla -lajin osalta Homma (1992 Homma ( , 1996) oli oikeassa siinä, että niukkuus ja korkeat hinnat kannustivat merkittäviin investointeihin viljelyyn (P. polyphylla) ja keinotekoiseen tuotantoon (O. sinensis). Kummassakaan tapauksessa intensiivinen viljely- tai keinotekoinen lisäystuotanto ei kuitenkaan vielä ole riittävän laajamittaista, jotta luonnonvaraisista kannoista saataisiin vähemmän satoa. Kaikkien neljän lajin kohdalla esiintyy korvaamista ja väärentämistä. Tietojen parantaminen osoitteessa https://doi.

**Tulos**

Resurssien tarjonnan ja hintatekijöiden yhdistäminen: Perinteisen kiinalaisen lääketieteen (TCM) hintojen epävakaus ja muutos 2002-2017.

**Esimerkki 1.2665**

Konteksti: Käsi-, suu- ja sorkkatauti (HFMD) on laajalle levinnyt lastentauti, jonka aiheuttavat pääasiassa ihmisen enterovirus 71 (EV-A71) ja Coxsackievirus A16 (CV-A16). Tavoite: Tässä tutkimuksessa esitetään järjestelmällinen katsaus HFMD:n epidemiologiaan Aasiassa. Tietolähteet: PubMed-, Web of Science- ja Google Scholar -tietokannoista tehtiin hakuja joulukuuhun 2014 asti. Tutkimuksen valinta: Kaksi arvioijaa arvioi itsenäisesti tutkimukset, joista saatiin epidemiologista ja serologista tietoa HFMD:n esiintyvyydestä ja ilmaantuvuudesta ennalta määriteltyjen sisäänotto- ja poissulkukriteerien mukaisesti. Tietojen poiminta: Kaksi arvioijaa poimi vastaukset kahdeksaan HFMD:n epidemiologiaa koskevaan erityiseen tutkimuskysymykseen. Kolme muuta tarkistivat tulokset. Tulokset: HFMD:n todetaan olevan kausiluonteinen lauhkeassa Aasiassa, jossa on kesähuippu, ja subtrooppisessa Aasiassa, jossa on kevät- ja syyshuippu, mutta ei trooppisessa Aasiassa; lauhkean Japanin osalta havaittiin näyttöä ilmaston merkityksestä. HFMD:n riskitekijöihin kuuluvat hygienia, ikä, sukupuoli ja sosiaaliset kontaktit, mutta useimmissa tutkimuksissa ei ollut riittävästi tehoa, jotta sekoittavia muuttujia olisi voitu säätää tarkasti. Sekä yhteisö- että koulutason tartuntojen on todettu olevan yhteydessä, mutta niiden suhteellinen merkitys HFMD:hen ei ole yksiselitteinen. Epidemiologiset indeksit tunnetaan huonosti: EV-A71:n inkubaatioajasta ei löytynyt tukevaa kvantitatiivista näyttöä; EV-A71/Coxsackievirus A16 -infektion oireiden määrä vaihteli 10 prosentista 71 prosenttiin neljässä tutkimuksessa, kun taas perussukupolvisuusluku vaihteli 1,1:stä 5,5:een kolmessa tutkimuksessa. Näiden arvioiden epävarmuus estää niiden käytön jatkoanalyyseissä. Rajoitukset: Tutkimusasetelmien moninaisuus vaikeuttaa yrityksiä tunnistaa HFMD-epidemiologian piirteitä. Päätelmät: HFMD-tautia koskeva tietämys on edelleen riittämätöntä, jotta voitaisiin ohjata toimenpiteitä, kuten EV-A71-rokotteen sisällyttämistä lasten rokotusohjelmiin. Tutkimusta tarvitaan kiireellisesti näiden puutteiden korjaamiseksi. Avainsanat: käsi-, suu- ja sorkkatauti, EV-A71, CV-A16, epidemiologia (Pediatr Infect Dis J 2016;35:e285-e300) H ja, suu- ja sorkkatauti (HFMD) on tullut endeeminen lastentauti Itä- ja Kaakkois-Aasiassa. Sen tärkeimmät aiheuttajat ovat ihmisen enterovirus 71 (EV-A71) ja Coxsackievirus 16 (CV-A16). Vaikka oireet ovat yleensä lieviä ja rajoittuvat > 38 °C:n kuumeeseen, huonovointisuuteen, käsien ja jalkaterien ihottumaan, herpangiinaan sekä syömis- ja juomisvaikeuksiin, infektio voi harvemmin johtaa hermosto- tai sydän- ja keuhkojärjestelmän komplikaatioihin. Tällaiset tapaukset voivat johtaa pitkäaikaisiin seurauksiin, kuten kognitiivisiin ja motorisiin häiriöihin 1,2 tai kuolemaan, joka yleensä johtuu keuhkoödeemasta tai aivorungon enkefaliitista. 3 Vaikka komplikaatiot ovat harvinaisia, tartunnan saaneiden lasten määrä Kiinan kaltaisissa maissa, joissa tartuntoja esiintyy paljon (≈ 2,7 miljoonaa tapausta vuonna 2014 3 ), tarkoittaa, että kuolemantapausten määrä voi olla huomattava (384 kuolemantapausta Kiinassa vuonna 2014 3 ). EV-A71-virus näyttää aiheuttavan vakavampia seurauksia, kun taas CV-A16-virus ja muut Coxsackie-virukset, kuten CV-A2, CV-A6 ja CV-A10, aiheuttavat yleensä lievempiä oireita, jotka häviävät muutamassa viikossa. [4] [5] [6] Aasiasta on lähes 25 vuoden ajalta peräisin olevaa kirjallisuutta, jossa kuvataan HFMD:n epidemiologiaa. Kirjallisuudessa on hyödynnetty lasten kohortteja, kansallisia seurantajärjestelmiä, taudinpurkauksia koskevia tutkimuksia ja kliinisiä tietoja, ja se on peräisin erilaisista maista, jotka ovat eri talouskehitysvaiheissa ja joiden ilmasto vaihtelee trooppisesta lauhkeaan. Tämä monimuotoisuus vaikeuttaa yrityksiä tunnistaa HFMD:n epidemiologian yleisiä piirteitä ja kätkee aukkoja tätä tärkeää lastentautia koskevaan tietämykseen. Tämän asiakirjan tavoitteena on laatia HFMD:n epidemiologiasta vankka systemaattinen katsaus, joka auttaa kansanterveyspolitiikassa HFMD-epidemioita koskevassa päätöksenteossa. Katsaus kattaa kolme pääaluetta: (1) HFMD:n historia ja kausivaihtelut sekä pyrkimykset ennakoivaan mallintamiseen, (2) tartunnan riskitekijät, joiden avulla voidaan ohjata valvontaa, ja (3) maailmanlaajuiset epidemiologiset parametrit, kuten itämisaika ja peruslisääntymisluku, jotka voivat määrittää valvontapolitiikkojen tehokkuuden.

**Tulos**

Alkuperäiset tutkimukset

**Esimerkki 1.2666**

Modifioidun elävän (ML) koirien koronaviruskannan 257/98-3c turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 14 koiralla, jotka olivat seronegatiivisia ja CCoV:n suhteen negatiivisia. Turvallisuustestiä varten neljä koiraa rokotettiin, kaksi lihaksensisäisesti ja kaksi oronasaalisesti, 10-kertaisella rokoteannoksella. Tarkkailujakson aikana (28 päivää) kaikilla koirilla ei ilmennyt paikallisia tai systeemisiä reaktioita. Tehokkuustestiä varten kahdeksan koiraa rokotettiin lihaksensisäisesti (neljä koiraa, ryhmä A) tai oronasaalisesti (neljä koiraa, ryhmä B). Kaksi koiraa pidettiin rokottamattomina kontrolleina. Ryhmän A koirilla rokotevirusta ei havaittu ulostenäytteissä viruksen eristämisessä (VI) eikä PCR-määrityksessä, kun taas ryhmän B koirilla virus oli havaittavissa ainoastaan PCR:llä kuuden mediaanipäivän ajan. Rokotetuille koirille ja kontrollikoirille annettiin 28 päivää myöhemmin kentällä esiintyvä CCoV-kanta. Haasteen jälkeen rokotetuilla koirilla ei ollut kliinisiä oireita, ja ryhmän A koirat erittivät virusta 5,5 mediaanipäivän ajan VI:llä arvioituna ja 10 mediaanipäivän ajan PCR:llä arvioituna. Ryhmän B koirilla ei havaittu viruksen irtoamista VI- eikä PCR-määrityksellä. Kahdella vertailukoiralla oli kohtalaisia kliinisiä oireita, ja virusta havaittiin VI-menetelmällä 14,5 mediaanipäivän ajan päivästä 3 alkaen (dpc 3) ja PCR-menetelmällä 23 mediaanipäivän ajan dpc 1 alkaen.

**Tulos**

Modifioidun elävän koirien coronavirusrokotteen turvallisuus ja teho koirilla.

**Esimerkki 1.2667**

Tämä asiakirja on vuonna 2005 julkaistujen ohjeiden päivitys, ja se sisältää nyt tieteelliset julkaisut toukokuuhun 2010 asti. Siinä annetaan näyttöön perustuvia suosituksia yleisimpiin hoitokysymyksiin, joita esiintyy rutiininomaisessa kliinisessä käytännössä aikuispotilaiden, joilla on LRTI, hoidossa. Aiheisiin kuuluvat hoito sairaalan ulkopuolella, hoito sairaalassa (mukaan lukien yhteisperäinen keuhkokuume, keuhkoahtaumataudin akuutit pahenemisvaiheet ja keuhkoputkien akuutit pahenemisvaiheet) ja ennaltaehkäisy. Mukana on myös taustaosioita ja luokiteltuja näyttötaulukoita. Suuntaviivojen kohderyhmänä ovat siis kaikki ne, joiden rutiinikäytäntöihin kuuluu aikuisten keuhkoahtaumatautien hoito.

**Tulos**

Aikuisten alempien hengitystieinfektioiden hoitoa koskevat ohjeet - Täydellinen versio

**Esimerkki 1.2668**

Taustaa: MSC-solut välittävät immunoregulaatio- ja kudoksen korjaustoimintojaan erittämällä parakriinisiä tekijöitä, kuten solunulkoisia vesikkeleitä (EV). Useissa ihmisen sairauksien eläinmalleissa MSC-EV:t jäljittelevät MSC:n suotuisia vaikutuksia. Influenssavirukset aiheuttavat vuosittain akuutteja hengitystiesairauksia, jotka johtavat merkittävään kuolleisuuteen ja sairastavuuteen. Influenssavirukset kehittyvät jatkuvasti, jolloin syntyy lääkkeille vastustuskykyisiä kantoja ja nykyiset rokotteet ovat tehottomampia uusia kantoja vastaan. Siksi tarvitaan uusia hoitomuotoja, joilla voidaan hallita viruksen lisääntymistä ja isännän tulehdusreaktiota. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, voiko MSC-EV-hoito lieventää influenssaviruksen aiheuttamaa akuuttia keuhkovauriota prekliinisessä mallissa. Menetelmät: Eristimme EV:t sian luuytimestä peräisin olevista MSC:istä. MSC-EV:iden morfologia määritettiin elektronimikroskopialla ja mesenchymaalisten merkkiaineiden ilmentymistä tutkittiin virtaussytometrialla. Seuraavaksi tutkittiin MSC-EV:iden influenssan vastaista aktiivisuutta in vitro keuhkoepiteelisoluissa ja viruksenvastaisia ja immunomodulatorisia ominaisuuksia in vivo influenssaviruksen sika-mallissa.

**Tulos**

Mesenkymaalisten kantasolujen tuottamat solunulkoiset vesikkelit lieventävät influenssaviruksen aiheuttamaa akuuttia keuhkovauriota sikamallissa.

**Esimerkki 1.2669**

Michael Johanssonin ja kollegoiden aiemmin tässä kuussa PLOS Medicine -julkaisussa julkaiseman artikkelin mukaan esiprinttien - eli tieteellisten käsikirjoitusten, jotka julkaistaan julkisesti saatavilla olevassa verkkovarastossa ennen vertaisarviointia lehden julkaisemista varten - jakaminen voi nopeuttaa tiedonsaantia tartuntatautiepidemioista. Julkaistuja artikkeleita ja preprint-palvelimilla julkaistuja artikkeleita analysoidessaan kirjoittajat havaitsivat, että preprint-julkaisujen julkaiseminen lisääntyi vuosina 2015-17 Amerikassa puhjenneen zika-epidemian aikana verrattuna Länsi-Afrikassa vuosina 2014-15 puhjenneeseen Ebola-epidemiaan, ja että vaikka preprint-julkaisuja käytettiin edelleen vain pienessä osassa julkaisuista, ne mahdollistivat tieteellisten tulosten paljon varhaisemman saatavuuden [1] . Lääketieteellisten aikakauslehtien toimittajille, jotka vuoden 2015 lopulla ja vuoden 2016 alussa olivat yhtä mieltä siitä, että kirjoittajia ei pitäisi rangaista tulosten jakamisesta kansanterveydellisissä hätätilanteissa [2-4], nämä tulokset merkitsevät ilahduttavaa edistystä vuoden 2003 käytännöistä, jolloin vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) epidemian osoitettiin päättyneen, ennen kuin 93 prosenttia SARSin epidemiologiaa käsittelevistä aikakauslehtiartikkeleista oli julkaistu [5] . PLOS Medicine on jo pitkään sallinut lehdelle toimitettujen tutkimusartikkeleiden esiprinttien julkaisemisen, ja tämä on edelleen käytäntömme. Suurimmaksi osaksi esiprinttien julkaiseminen on ollut satunnaista ja tapahtunut kirjoittajien aloitteesta ilman lehden osallistumista. Tulevina kuukausina PLOS-lehdet, jotka käsittelevät biologisten perusalojen tutkimusta, alkavat helpottaa lehden julkaisemiensa artikkeleiden esipainosten julkaisemista Cold Spring Harbor Laboratoryn ylläpitämällä bioRxiv-palvelimella [6], jos kirjoittaja antaa siihen luvan. PLOS Medicine ei aluksi tarjoa toimitettujen käsikirjoitusten siirtämistä bioRxiviin preprintteinä. Koska lehden toimialaan kuuluu kliinistä ja poliittista tutkimusta, pidämme tärkeänä, että nyt vahvistetaan asianmukaiset standardit sellaisten tutkimusten varhaiselle jakamiselle, joilla voi olla vaikutusta ihmisten terveyteen mutta joita ei ole vertaisarvioitu. Kun kliinisesti painottuneen tutkimuksen esiprinttipalvelimet tulevat laajemmin saataville ja esiprinttien julkaisemisesta tulee rutiininomaisempaa ja tiiviimmin integroitua lehtien julkaisemiseen, lääketieteellisten lehtien päätoimittajien olisi osallistuttava keskusteluun parhaista käytännöistä esiprinttien jakamiseksi lääketieteellisessä tutkimuksessa. Johansson ja kollegat vaativat esiprinttien laajempaa käyttöä ja huomauttavat, että on tärkeää suojella osallistujien luottamuksellisuutta, varmistaa, että julkaistut tutkimukset on tehty eettisesti, ja varoa tuloksien väärää tulkintaa, kun tuloksia ei ole vielä arvioitu vertaisarvioinnilla joko perinteisten lehtien tai uudempien, julkisempien julkaisujen kautta [1] . Lääketieteellisessä tutkimuksessa kilpailevien etujen on osoitettu olevan yhteydessä raportoituihin tuloksiin [7] , ja toimittajat ja vertaisarvioijat suostuttelevat kirjoittajia lieventämään liioiteltuja päätelmiä ennen julkaisemista, mikä on itsestäänselvyys. Samaan aikaan lehdistön ja muiden mediaverkostojen odotetaan levittävän viimeisintä saatavilla olevaa tietoa, ja jopa lukijoiden, jotka ovat kiihkeästi kiinnostuneita tietystä terveyteen liittyvästä aiheesta, voi olla vaikea arvioida tutkimusmenetelmien pätevyyttä. Kun julkaisukäytännöt kehittyvät, mikä on paras tapa, jolla lääketieteellinen tutkimusyhteisö voi täyttää PLOS Medicine | https://doi.org/10.1371/journal.pmed.

**Tulos**

Preprints lääketieteellisessä tutkimuksessa: Edistyminen ja periaatteet

**Esimerkki 1.2670**

Vuonna 2014 perustettuun Lähi-idän ja Afrikan influenssan seurantaverkostoon (MENA-ISN) kuuluu tällä hetkellä 15 maata. Maiden edustajat esittelivät influenssan valvontaohjelmiaan, rokotuskattavuuttaan ja saavutettuja influenssan torjuntatoimia sekä luettelon maiden valvonta- ja torjuntatavoitteista tuleviksi kolmeksi vuodeksi. Tässä raportissa esitetään yksityiskohtaisesti influenssavalvonnan nykytilanne ja toimintasuunnitelmat MENA-ISN-maiden edistymiseksi. Tiedot esiteltiin Mérieux-säätiön järjestämässä 8. MENA-ISN-kokouksessa, joka pidettiin 10.-11. huhtikuuta 2018 Kairossa, Egyptissä. Kokoukseen osallistui MENA-ISN-edustajia 12 maasta (Algeria, Egypti, Jordania, Kenia, Libanon, Libya, Marokko, Pakistan, Saudi-Arabia, Etelä-Afrikka, Tunisia ja Yhdistyneet arabiemiirikunnat) sekä asiantuntijoita Kanadan rokotekeskuksesta ja Maailman terveysjärjestöstä. Kokouksen osallistujat totesivat, että influenssa on edelleen merkittävä uhka erityisesti suurille riskiryhmille (alle 5-vuotiaat lapset, vanhukset, raskaana olevat naiset ja immuunipuutteiset henkilöt) MENA-ISN-maissa. uudelleen.

**Tulos**

d Rateb 18 | Jalal Nourlil 19 | Marta C. Nunes 20 | Idris Omaima 21 | Oliver Ombeva Malande 22 | Mitra Saadatian-Elahi 23 | Valentina Sanchez-Picot 14 | Terveys- ja ennaltaehkäisyministeriö

**Esimerkki 1.2671**

Tämän poikkileikkaustutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten Kalifornian meijereiden hoitokäytännöt voivat olla yhteydessä naudan hengitystiesairauteen (BRD) vieroitettuja vasikoita edeltävillä vasikoilla. Toukokuun 2014 ja huhtikuun 2016 välisenä aikana vierailtiin 100 meijerillä eri puolilla Kaliforniaa, jotka muodostivat 4 636 vasikan tutkimuspopulaation. Kunkin tilakäynnin aikana haastateltiin henkilökohtaisesti karjan johtajaa tai vasikoiden hoitajaa, jotta saatiin tietoja karjan demografisista tiedoista, emätyskarsinasta, ternimaidon ja vasikoiden hoidosta, karjan rokotuksista ja pölyntorjunnasta. Satunnaisotos vieroitettuja vasikoita tunnistettiin ja arvioitiin BRD:n esiintymisen varalta standardoidulla työkalulla. Tutkimukseen sovitettiin yleistetty lineaarinen sekamalli, jossa oli logit-linkkifunktio ja jossa vasikka oli analyysiyksikkö ja meijeri satunnaisvaikutus. Tutkimuskarjan keskimääräinen koko (±SE) oli 1 718 (±189,9) lehmää. Tutkimuksen mukaan osiin kuuluvien rotutyyppien korjattu arvio oli 81,6 % (±0,6) holsteinia, 13,1 % (±0,4) jerseyta ja 5,3 % (±0,5) risteytysrotua tai muuta puhdasrotuista rotua, ja vasikoiden sukupuolen osuus oli 73,8 % (±1,0) naaraspuolisia ja 26,2 % (±1,0) urospuolisia. Tutkimuksen perusteella korjattu BRD:n esiintyvyys tutkimuskarjassa oli 6,91 % (±0,69). BRD:hen positiivisesti yhteydessä olevat kasvatustekijät olivat metalliset karsinat verrattuna puukarsinoihin [odds ratio (OR) = 11,19; 95 %:n luottamusväli (CI) = 2,80-44,78], vasikan ja vasikan välinen kontakti yli 75 d:n ikäisillä vasikoilla (OR = 9,95, 95 %:n CI = 1.50-65,86), Holstein-vasikoiden ruokinta < 2,84 litraa maitoa tai korviketta päivässä (OR = 7,16, 95 % CI = 1,23-41,68) ja lannan huuhteluun käytetty laguunivesi karsinoiden alla verrattuna siihen, että lanta ei huuhdeltu (OR = 12,06, 95 % CI = 1. 93-75,47). Lisävarjostuksen tarjoaminen karsinoiden päälle (OR = 0,08; 95 % CI = 0,02-0,37), vasikoiden ruokkiminen vähintään 90-prosenttisesti myyntikelpoisella maidolla (OR = 0,27, 95 % CI = 0,13-0,54) tai pastöroidulla maidolla (OR = 0,10; 95 % CI = 0,03-0,36) ja yli 5,68 litran maidon tai korvikkeen ruokkiminen jersey-luokan vasikoille päivässä (OR = 0,04; 95 % CI = 0,01-0,28) liittyivät negatiivisesti karjanmunuaisriskiin. Tutkimuksessamme yksilöitiin kalifornialaisissa meijereissä vaihtelevia hoitokäytäntöjä, jotka voivat vaikuttaa BRD:n esiintyvyyden eroihin ja jotka sisällytetään riskinarviointivälineeseen BRD:n valvomiseksi ja ehkäisemiseksi vieroitettuja lypsävasikoita varten.

**Tulos**

LYPSÄVASIKOIDEN NAUTOJEN HENGITYSTIESAIRAUKSIEN RISKITEKIJÄT 7290 MAIER ET AL.

**Esimerkki 1.2672**

Solunulkoisena proteaasina toimiva dipeptidyylipeptidaasi IV (DPP-IV) pilkkoo ensisijaisesti peptidisidoksen toiseksi viimeisen proliinijäännöksen jälkeen. Raportoimme tässä, että DPP-IV pilkkoo insuliinin kaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) kaksi ensimmäistä aminohappoa, mikä paljastui massaspektrometrisesti. Proteolyyttisen pilkkoutumisen kineettiset parametrit osoittavat, että tämä reaktio on fysiologisesti merkityksellinen. Mielenkiintoista on, että typistetty IGF-1 aktivoi IGF-1R:ää vähemmän tehokkaasti kuin täyspitkä proteiini, mutta sitoutuu helpommin IGF:ää sitovaan proteiiniin 3 (IGFBP3). Kvantitatiivinen RT-PCR osoitti, että DPP-IV-mRNA:n taso on dramaattisesti alhaisempi keuhkojen levyepiteelikarsinoomakudoksissa kuin viereisissä ei-neoplastisissa keuhkokudoksissa. Tätä vähenemistä ei kuitenkaan havaittu keuhkojen adenokarsinoomakudoksissa. Tutkimuksemme viittaa mahdolliseen yhteyteen IGF-1:n ja DPP-IV:n välillä syövän kehittymisessä tietyssä kasvainpesäkkeessä. DPP-IV:hen liittyvä reitti voi olla tärkeä IGF-1-signalointia lieventävä tekijä. Näin ollen vankka IGF-signalointireitti voi kiihdyttää varhaista karsinogeneesiä ympäristöissä, joista puuttuu DPP-IV. (Int J Biomed Sci 2010; 6 (4): 301-309)

**Tulos**

Dipeptidyylipeptidaasi IV (DPP-IV) alentaa signaalia antavan IGF-1:n aktiivisuuden säätelyä.

**Esimerkki 1.2673**

SARS-CoV:n piikkiproteiinin heptad-toistot (HR1 ja HR2) ovat erittäin konservoituneita alueita, jotka muodostavat kriittisen 6-helix-kimpun viruksen sisäänpääsyn fuusiovaiheen aikana, ja ne ovat houkuttelevia sisäänpääsyn estäjien kohteita. Tässä tutkimuksessa raportoimme, että minimaalinen HR2-peptidi, 23-merin P6, voi estää SARS-CoV:n fuusion IC 50 -arvolla 1,04 ± 0,22 M. Tämä havainto tukee rakenteellista ennustetta HR1-trimerin syvän uran rakenteellisesta asemasta fuusioinhibiittoreiden kohteena ja ehdottaa P6:ta potentiaaliseksi johtavaksi peptidiksi tulevaa lääkekehitystä varten. Lisäksi HR-1-peptidin N46 ja sen mutatoidun version N46eg yhdistelmä osoittaa synergististä inhibitiota, jonka IC 50 on 1,39 ± 0,05 M ja yhdistelmäindeksi 0,75 ± 0,15. Tämä viittaa yhteiseen strategiaan, jolla HR1-peptidillä voidaan saada aikaan lupaava inhibitio muiden luokan I kuorivirusten osalta.

**Tulos**

SARS-CoV:n piikkiproteiinin heptad-toistosta (HR) 2 peräisin olevan minimaalisen peptidin tunnistaminen ja HR1:stä peräisin olevien peptidien yhdistäminen fuusioinhibiittoreiksi.

**Esimerkki 1.2674**

Siemennesteen tiedetään olevan sikojen lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) leviämisreitti. Kehitettiin menetelmä siemennesteen soluihin liittyvän PRRSV:n RNA:n kvalitatiivista ja kvantitatiivista havaitsemista varten suhteessa endogeenisiin ja eksogeenisiin referenssi-RNA:han. Endogeeniseksi kontrolliksi yksivaiheiseen reaaliaikaiseen käänteiseen transkriptioon (RT)-PCR:ään valittiin UBE2D2-mRNA. Erityisesti sellaisten pysyvien infektioiden analysoimiseksi, joihin liittyy PRRSV RNA:n alhainen kopiomäärä, UBE2D2 mRNA on ihanteellinen kontrolli, koska sen ilmentyminen siemennesteen soluissa on vähäistä ja se havaittiin kaikissa analysoiduissa näytteissä (n = 36). UBE2D2-mRNA:n määrä sian siemennesteessä kuitenkin vaihteli (jopa 106-kertaisesti), joten sen käyttö rajoittuu PRRSV-RNA:n kvalitatiiviseen osoittamiseen. Kvantifiointia varten RNA:n eristysreaktioon lisättiin synteettistä, ei-metasolaarista RNA:ta tarkalla kopioluvulla. Eksogeenisena piikkinä käytettiin Arabidopsis thalianasta peräisin olevaa fotosynteesigeenin ribuloosi-1,5-bisfosfaattikarboksylaasi/oksygenaasin suurta alayksikköä (rbcL). PRRSV RNA:ta havaittiin odottamatta spesifisistä patogeeneistä vapaista (SPF) karjuista, joiden ELISA-testi oli negatiivinen PRRSV-vasta-aineiden suhteen. Näin ollen siemennesteen soluihin liittyvän PRRSV:n RT-PCR on tehokas väline SPF-statuksen hallinnassa karanteeniohjelmien aikana ja rutiininomaisissa taudinpurkausten tutkimuksissa.

**Tulos**

Endogeenisten ja eksogeenisten viite-RNA:iden käyttö PRRSV:n kvalitatiiviseen ja kvantitatiiviseen osoittamiseen sian siemennesteestä.

**Esimerkki 1.2675**

Multippeliskleroosin (MS-taudin) uskotaan olevan autoimmuunisairaus, jossa autoreaktiiviset T-solut tunkeutuvat keskushermostoon (CNS). MS-taudin eläinmallit ovat osoittaneet, että keskushermostolle spesifisiä T-soluja on terveiden hiirten perifeerisessä T-solurepertuaarissa ja että ne aiheuttavat autoimmuunisairauden vain, kun ne aktivoituvat immunisaation avulla. T-solujen pääsyn keskushermostoon ajatellaan edellyttävän jonkinlaista perifeeristä aktivoitumista, koska veri-aivoeste estää naiiveja soluja kulkeutumasta tähän kudokseen. Raportoimme tässä, että naiivit T-solut voivat siirtyä keskushermostoon ilman edeltävää aktivointia. Vertailukelpoinen määrä T-soluja löytyy sekä terveiden rekombinaasiaktivoivan geenin (Rag) Ϫ / Ϫ T-solureseptorin (TCR) siirtogeenisten hiirten että ei-transgeenisten hiirten keskushermostosta myös silloin, kun TCR on spesifinen keskushermoston antigeenille. Keskushermostosta eristetyt siirtogeeniset T-solut, jotka ovat spesifisiä muille kuin keskushermoston antigeeneille, ovat fenotyyppisesti naiiveja ja lisääntyvät voimakkaasti antigeenistimulaatiossa in vitro. Huomiota herättävää on, että CNS:stä eristetyt siirtogeeniset T-solut, jotka ovat spesifisiä myeliinin perusproteiinille (MBP), ovat myös ensisijaisesti fenotyyppisesti naiiveja, mutta eivät reagoi antigeenistimulaatioon in vitro. MBP TCR:n siirtogeenisten mutta ei siirtogeenisten hiirten keskushermostosta peräisin olevat mononukleaariset solut voivat tukahduttaa perifeeristen MBP-spesifisten T-solujen vasteen in vitro. Nämä tulokset osoittavat, että naiivit MBP-spesifiset T-solut voivat kulkeutua keskushermostoon, mutta ne eivät laukaise autoimmuniteettia, koska ne käyvät läpi toleranssin induktiota in situ.

**Tulos**

Keskushermoston in situ -toleranssi autoimmuniteetin ehkäisymekanismina

**Esimerkki 1.2676**

Useat uudet ja uudet virukset ovat aiheuttaneet tartuntatautiepidemioita tai -pandemioita, jotka ovat johtaneet suuriin tuhoihin ihmiskunnan historian aikana. Siksi tehokkaiden ja turvallisten rokotteiden kehittäminen näitä viruksia vastaan on selvästi tärkeää riskiväestön suojelemiseksi. Aiemmat tutkimuksemme ovat osoittaneet, että SARS-koronaviruksen (SARS-CoV) vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) aiheuttaman koronaviruksen piikkiproteiinin reseptoria sitova alue (RBD) on keskeinen kohde SARS-rokotteiden kehittämisessä. Tässä katsauksessa tuodaan esiin joitakin keskeisiä edistysaskeleita sellaisten virusrokotteiden kehittämisessä, jotka kohdistuvat uusien ja uudelleen esiintyvien virusten piikkiproteiinien RBD:hen, käyttäen esimerkkeinä SARS-CoV:tä, influenssavirusta, Hendra-virusta (HeV) ja Nipah-virusta (NiV). Kuva 1 Uusien virusten piikkiproteiinissa olevan reseptoria sitovan domeenin ja kohdesolun vastaavan reseptorin välinen vuorovaikutus.

**Tulos**

Emerging Microbes and Infections (2012) 1, e13.

**Esimerkki 1.2677**

Astmaatikkojen hengitysteistä on usein löydetty useita taudinaiheuttajia, kuten bakteereja, sieniä ja viruksia, jotka liittyvät astman patogeneesiin ja pahenemiseen. Näistä patogeeneistä Alternaria alternata (Alt), joka on yleisesti esiintyvä sieni, ja ihmisen rinovirus on tutkittu laajasti. Niiden vuorovaikutusta ei kuitenkaan ole tutkittu. Tässä tutkimuksessa testasimme Alt-altistuksen vaikutusta viruksen aiheuttamaan hengitysteiden epiteelin immuniteettiin käyttämällä elävää virusta ja synteettistä virusta jäljittelevää kaksisäikeistä RNA:ta (dsRNA). Alt-hoidon havaittiin lisäävän merkittävästi virustartunnan tai dsRNA-käsittelyn indusoimien proinflammatoristen sytokiinien (esim. IL-6 ja IL-8) tuotantoa. Tämän synergistisen vaikutuksen vastakohtana Alt tukahdutti merkittävästi tyypin I ja tyypin III IFN-tuotantoa, ja tämä heikentyminen johti viruksen lisääntyneeseen replikaatioon. Mekanistiset tutkimukset viittasivat NF-kB:n ja mitogeeniaktivoitujen proteiinikinaasireittien positiiviseen rooliin synergismissä ja TBK1-IRF3-reitin vaimenemiseen IFN-tuotannon estämisessä. Nämä vastakkaiset vaikutukset johtuvat erillisistä sienikomponenteista. Proteaasista riippumattomat ja proteaasista riippumattomat mekanismit näyttävät vaikuttavan asiaan. Alt-altistuminen muuttaa siis hengitysteiden epiteelin immuniteettia virusinfektiota vastaan siirtymällä kohti tulehduksellisempia mutta vähemmän antiviraalisia vasteita.

**Tulos**

Ilmateiden epiteelin antiviraalisen immuniteetin modulointi sienialtistuksella

**Esimerkki 1.2678**

Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän koronaviruksen (SARS-CoV) rakenneproteiinien pro-apoptoottisia ominaisuuksia tutkittiin in vitro. Seuraamalla apoptoosi-indikaattoreita, kuten kromatiinin tiivistymistä, solun DNA:n pirstoutumista ja solukalvon epäsymmetriaa, osoitimme, että SARS-CoV:n piikkiproteiinin (S) ja sen C-terminaalisen domeenin (S2) adenovirus-välitteinen yli-ilmentäminen indusoi apoptoosia Vero E6 -soluissa ajasta ja annoksesta riippuvaisella tavalla, kun taas sen N-terminaalisen domeenin (S1) ja muiden rakenneproteiinien, kuten kuoren (E), kalvon (M) ja nukleokapsidin (N) proteiinien, ilmentäminen ei. Nämä havainnot viittaavat S- ja S2-proteiinien mahdolliseen rooliin SARS-CoV:n aiheuttamassa apoptoosissa ja SARSin molekyylipatogeneesissä.

**Tulos**

SARS-CoV-piikkiproteiinin C-terminaalisen domeenin adenovirus-välitteinen ilmentyminen riittää aiheuttamaan apoptoosin Vero E6 -soluissa.

**Esimerkki 1.2679**

Tämän pitkittäistutkimuksen tavoitteena oli selvittää masennusoireiden kasvukäyriä ja niihin liittyviä ennustetekijöitä kiinalaisten maanjäristyksestä selvinneiden nuorten keskuudessa. Wenchuanin 8 magnitudin maanjäristyksestä selvinneet 1573 nuorta arvioitiin lasten masennuksen itsearviointiasteikolla (todennäköisen kliinisen masennuksen raja-arvo: 15), sosiaalisen tuen asteikolla, nuorten itsearviointilomakkeella (Adolescent Self-Rating Life Events Checklist) ja itse laaditulla kyselylomakkeella, joka kattoi maanjäristykselle altistumisen ja demografiset tiedot 6-, 12-, 18-, 24- ja 30 kuukauden kuluttua maanjäristyksestä. Tiedot analysoitiin käyttämällä kasvuseosmallinnusta (GMM) ja multinomiaalista logistista regressiota. Masennusoireiden esiintyvyys oli 27,6 %, 40,6 %, 30,9 %, 37,5 % ja 29,8 % 6, 12, 18, 24 ja 30 kuukauden kuluttua. GMM-analyysi osoitti masennusoireiden kasvukäyrien neljä mallia: krooninen masennus (25,6 % näytteestä), toipuminen (1,7 %), viivästynyt masennus (4,3 %) ja joustavuus (68,4 %). Naissukupuoli oli yhteydessä resilienssin vähentyneeseen todennäköisyyteen. Maanjäristyksen traagisten tapahtumien suora näkeminen oli yhteydessä suurempaan kroonisen masennuksen riskiin. Useammat negatiiviset elämäntapahtumat ja vähäisempi sosiaalinen tuki olivat myös yleisiä ennusteita sille, ettei sietokykyä kehittynyt. On tarpeen tarjota asianmukaisia yksilöllisiä interventioita riskiryhmään kuuluville nuorille maanjäristyksestä selviytyneille.

**Tulos**

Latentit kasvukäyrät ja masennusoireiden ennustetekijät kiinalaisilla maanjäristyksestä selvinneillä nuorilla ☆.

**Esimerkki 1.2680**

Uusi koronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2 -infektio on osoittanut huomattavaa vaihtelua eri puolilla maailmaa. Joissakin maissa ihmiset toipuvat suhteellisen nopeasti, kun taas toisissa maissa toipumisaika on ollut verrattain pitkä ja sairastuneiden määrä suuri. Tässä tutkimuksessa pyrimme arvioimaan todennäköistä yhteyttä yksilön syntyperän ja COVID-19-ilmiön laajuuden välillä käyttämällä tapaustutkimuksena eurooppalaisia. Käytimme 10 215 muinaista ja modernia genomia eri puolilta maailmaa, joissa arvioitiin 597 573 yksittäisen nukleotidin polymorfismia (SNP). Laskettiin Pearsonin korrelaatiokerroin (r) eurooppalaisten genomien eri syntyperäosuuksien ja COVID-19-kuolemien ja toipumisten suhteen välillä ja arvioitiin sen merkitsevyyttä tilastollisesti. Löysimme merkitsevän positiivisen korrelaation (p=0,03) eurooppalaisten mesoliittisen ajan metsästäjien-kerääjien (WHG) esi-isäosuuksien ja COVID-19-kuolleisuus/palautumissuhteen välillä ja marginaalisesti merkitsevän negatiivisen korrelaation (p=0,06) neoliittisen ajan iranilaisten esi-isäosuuksien ja COVID-19-kuolleisuus/palautumissuhteen välillä. Lisäksi tunnistimme 404 immuunivasteeseen liittyvää yhden nukleotidin polymorfismia (SNP) vertaamalla julkisesti saatavilla olevia 753 genomia eri Euroopan maista 838 genomiin eri Itä-Aasian maista genomin laajuisessa assosiaatiotutkimuksessa (GWAS). Huomattavaa oli, että interferonin stimuloimaan antiviraaliseen vasteeseen, interferonin stimuloiman geeni 15:n välittämään antiviraaliseen mekanismiin ja 2′-5′-oligoadenylaattisyntaasin välittämään antiviraaliseen vasteeseen liittyvien SNP:iden alleelifrekvensseissä oli suuria eroja eurooppalaisten ja itäaasialaisten välillä. Kaiken kaikkiaan tämä on tietojemme mukaan ensimmäinen tutkimus, jossa arvioidaan geneettisen syntyperän ja COVID-19:n ilmenemisen todennäköistä yhteyttä. Vaikka nykyiset havaintomme parantavat yleistä ymmärrystämme COVID-19:stä, toteamme, että tehokkaiden terapeuttisten lääkkeiden kehittäminen hyötyy suunnattomasti siitä, että analysoidaan yksityiskohtaisemmin yksittäisiä genomisekvenssitietoja COVID-19-potilailta, joilla on erilainen syntyperä.

**Tulos**

Geneettisen syntyperän ja COVID-19:n ilmenemisen todennäköisen yhteyden tutkiminen.

**Esimerkki 1.2681**

Sian epidemiaripulivirus on alfakoronavirus, joka aiheuttaa merkittävää sairastuvuutta ja kuolleisuutta sioilla. PEDV:n piikkiproteiini, joka on keskeinen tekijä viruksen tropismissa ja kulkeutumisessa, on isännän vasta-ainevasteen keskeinen kohde ja hyvä ehdokas proteiinipohjaiseksi rokoteimmunogeeniksi. Käytimme elektronimikroskopiaa arvioidaksemme PEDV:n piikkiproteiinin rakennetta sekä sikojen polyklonaalisia vasta-ainevasta-aineita virusinfektioon. PEDV-piikin rakenne paljastaa samanlaisen konfiguraation kuin HuCoV-NL63:n. Useita PEDV:n proteiini-proteiini-rajapintoja välittävät muut kuin proteiinikomponentit, mukaan lukien glykaani Asn264:n kohdalla ja kaksi sidottua palmitoleiinihappomolekyyliä. PEDV-infektion polyklonaalinen vasta-ainevaste osoittaa S1-alueen epitooppien hallitsevan. Tämä rakenteellinen ja immunologinen karakterisointi antaa uutta tietoa koronaviruksen piikin stabiilisuuden määrittäjistä ja tutkii viruksen piikkiproteiinien immuniteettimaisemaa. : bioRxiv preprint Baculoviruksella ilmaistuja proteiineja tuotettiin infektoimalla 1 L Sf9:n 2´10 6 solua 10 ml:lla toisen monistetun bakuloviruksen bakteereita ja inkuboimalla neljän päivän ajan. Infektoitujen solujen supernatantit kerättiin sentrifugoimalla 1500´g:n painolla solujen poistamiseksi ja sen jälkeen 12 000´g:n painolla solujätteen poistamiseksi. Supernatantit suodatettiin 0,45 µm:n suodattimen läpi ja levitettiin sitten Streptactin agaroosipylvääseen (Qiagen, Cat. #30004). Pylväs pestiin 20 pylvästilavuudella Tris-puskuroitua suolaliuosta, minkä jälkeen proteiini eluoitiin samalla puskurilla, jossa oli 2 mM destiobiotiinia. Eluoitu proteiini puhdistettiin Superose6 Increase 10/30 (GE Life Sciences, Cat. #29091596) -geelisuodatuksella. Nisäkäs-ekspressiot tehtiin transienttisella transfektiolla. Sekä 293F- että 293S-soluja varten 1 L soluja 1´10 6 solua transfektoitiin komplekseilla, jotka koostuivat 250 µg plasmidi-DNA:sta ja 750 µg polyetyleenimiinistä (Polysciences, Cat. # 24765-1). Ekspressiota varten, johon liittyy kifunensiini, lisättiin kolme tuntia transfektion jälkeen kifunensiinia (Cayman Chemicals, Cat. #10009437) lopulliseen 5 µM:n pitoisuuteen. Ekspressioiden annettiin jatkua viiden päivän ajan. Solujen supernatantit kerättiin sentrifugoimalla 1 500 ´g:n sentrifugoinnilla solujen poistamiseksi ja sen jälkeen 12 000 ´g:n sentrifugoinnilla solujätteen poistamiseksi. Supernatantit suodatettiin 0,45 µm:n suodattimen läpi, minkä jälkeen ne levitettiin Streptactin-superflow-pylvääseen. Pylväs pestiin 20:llä pylvästilavuudella Tris-puskuroitua suolaliuosta, minkä jälkeen proteiini eluoitiin samalla puskurilla, jossa oli 2 mM destiobiotiinia. Eluoitu proteiini puhdistettiin Superose6 Increase 10/300 -geelisuodatuksella. Proteiinit konsentroitiin rakennetutkimuksia varten ultrasuodatuksella (Sigma-Millipore, AmiconUltra 4 ml, 30K MWCO, Cat. #UFC903024). Kolmen päivän akklimaation jälkeen haastatellun ryhmän sioihin inokuloitiin prototyyppinen yhdysvaltalainen PEDV-isolaatti US/Iowa/18984/ 2013 (GenBank-tunniste #KF804028) (Hoang et al., 2013), 10 3 plakkien muodostavaa yksikköä/sika, oro-gastrisen ruokailun kautta aiemmin kuvatulla tavalla (Madson et al., 2014). Kontrolliryhmän siat saivat viruksista vapaata soluviljelymediaa. Osa näistä sioista inokuloitiin uudelleen samalla kannalla samalla tavalla 56. päivänä inokulaation jälkeen (PI).

**Tulos**

Sian epidemiallisen ripuliviruksen piikkiproteiinin rakenne ja tunnistaminen immuunijärjestelmän avulla

**Esimerkki 1.2682**

Viruksen RNA-riippuvainen RNA-polymeraasi (RdRp) on välttämätön kaikkien RNA-virusten lisääntymiselle. RNA-viruspopulaation sekvenssidiversiteetti vaikuttaa osaltaan sen kykyyn tartuttaa isäntä. Tämä monimuotoisuus johtuu RdRp:n RNA-synteesin aikana tekemistä virheistä. RdRp:n virheettömyyden fysikaalinen perusta on epäselvä, mutta se liittyy nukleotidin lisäyssyklin aikana tapahtuviin konformaatiomuutoksiin. Ymmärtääksemme RdRp:n dynamiikkaa, joka saattaa vaikuttaa RdRp:n toimintaan, olemme analysoineet nanosekunnin aikaskaalalla kaikki atomit sisältäviä molekyylidynamiikkasimulaatioita neljästä picornavirusperheeseen kuuluvasta RdRp:stä, joiden sekvenssi-identiteetti on 30-74 %. Pääkomponenttianalyysi osoitti, että simulaatioiden aikana havaitut tärkeimmät liikkeet olivat peräisin konservoiduista rakenteellisista motiiveista ja tunnetun toiminnan alueista. Samaan biokemialliseen ominaisuuteen, esimerkiksi RNA:n sitomiseen, nukleotidin sitomiseen tai katalyysiin, osallistuvien jäännösten dynamiikka korreloi keskenään, vaikka ne sijaitsivat RdRp:n rakenteessa toisistaan etäisinä. Toiminnallisten rakenneosien konservoitunut ja korreloitunut dynamiikka viittaa siihen, että dynamiikka kehittyy yhdessä RdRp:n rakenteen ja toiminnan kanssa. Kaikkien picornavirus RdRp:ien kiderakenteissa on templaattinukkeutuva RNA-dupleksikanava, joka on liian pieni, jotta dupleksirNA mahtuisi siihen kokonaan. Simuloinnit paljastivat RNA- ja nukleosiditrifosfaattikanavien avautumis- ja sulkeutumisliikkeitä, joilla saattaa olla merkitystä nukleosiditrifosfaatin sisäänmenon, epäorgaanisen pyrofosfaatin ulostulon ja translokaation kannalta. Nanosekuntien aikaskaalan dynamiikan merkitystä RdRp:n uskollisuudessa tukee PV RdRp:n erittäin uskollisen G64S-johdoksen muuttunut dynamiikka suhteessa villityyppiseen entsyymiin.

**Tulos**

Viruksen RNA-polymeraasien molekyylidynamiikkasimulaatiot yhdistävät funktionaalisten elementtien konservoidut ja korreloivat liikkeet uskollisuuteen.

**Esimerkki 1.2683**

Yksityiskohtaiset tiedot hengitystieoireyhtymäviruksen (RSV) lähteestä, leviämisestä ja kehittymisestä kausiluonteisten yhteisöllisten taudinpurkausten aikana ovat edelleen niukkoja. Sairaalahoitoon joutuneista tapauksista saatujen kiinnitysgeenin (G-geenin) sekvenssien molekyylianalyysit viittaavat siihen, että useita genotyyppejä ja variantteja kiertää yhdessä epidemioiden aikana ja että RSV:n pysyvyydelle peräkkäisinä vuodenaikoina on ominaista varianttien korvautuminen ja moninkertainen uusien varianttien käyttöönotto. Tutkimuksissa ei ole määritelty RSV:n kulkeutumisen, leviämisen ja evoluution malleja paikallisyhteisö- ja kotitaloustasolla. Esitämme koko genomin sekvenssianalyysin 131:stä RSV:n A-ryhmän viruksesta, jotka kerättiin kotitalouspohjaisen RSV-infektioiden 6 kuukauden seurannan aikana Kenian rannikolla vuonna 2010 12 km 2 :n alueella. RSV-infektiot tunnistettiin kaikkien kotitalouden jäsenten säännöllisellä oireista riippumattomalla seulonnalla kahdesti viikossa. Fylogeneettinen analyysi osoitti, että yhdeksän kotitalouden RSV A -virukset olivat läheistä sukua genotyypille GA2 ja kuuluivat maailmanlaajuisen fylogenian yhteen haaraan. Genomianalyysin avulla voitiin havaita kotitalouskohtaista vaihtelua seitsemässä kotitaloudessa. Vertailun vuoksi voidaan todeta, että pelkkää G-geenianalyysiä käytettäessä kotitalouskohtaista vaihtelua havaittiin vain yhdessä yhdeksästä kotitaloudesta. Nukleotidimuutoksia havaittiin sekä isännän sisällä (samasta yksilöstä seurantanäytteenotossa tunnistetut virukset) että isäntien välillä (eri kotitalouden jäsenistä tunnistetut virukset), ja nämä yhdessä näytteenottopäivämäärien kanssa mahdollistivat kotitalouden sisäisten siirtoketjujen osittaisen rekonstruktion. Kotitaloustietokannan genomisen evoluutionopeudeksi arvioitiin 2,307 Â 10 À 3 (95 prosentin korkein posteriorinen tiheys: 0,935-4,165Â 10 À 3 ) substituutiota/paikka/vuosi. Päätelmämme on, että i) kotitaloustasolla useimmat RSV-infektiot johtuvat yhden virusvariantin käyttöönotosta, jota seuraa kotitalouskohtaisen variaation kasautuminen, ja että ii) täydellisten virusgenomien analysointi on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan ymmärtää paremmin viruksen siirtymistä yhteisössä. Keskeinen kysymys on, johtaisiko RSV:n leviämisen estäminen kotitaloudessa rokottamalla kotitalouden tärkeimmät tartunnan levittävät jäsenet koko yhteisön laajuisen leviämisen vähenemiseen.

**Tulos**

Genomianalyysin avulla tunnistetut hengitystieoireyhtymäviruksen leviämismallit ja evoluutio yhteisössä puhjenneessa taudinpurkauksessa.

**Esimerkki 1.2684**

Multippeliskleroosi (MS-tauti) on keskushermoston (CNS) tulehduksellinen demyelinoiva sairaus, johon liittyy monimutkainen vuorovaikutus immuunijärjestelmän ja hermosolujen välillä. Eläinmallinnus on ollut ratkaisevan tärkeää MS-taudin patogeneesin selvittämisessä. Kolme parhaiten luonnehdittua MS-taudin eläinmallia ovat (1) kokeellinen autoimmuuni/allerginen enkefalomyeliitti (EAE), (2) viruksen aiheuttama krooninen demyelinoiva sairaus, joka tunnetaan nimellä Theilerin hiiren enkefalomyeliittiviruksen (TMEV) infektio, ja (3) toksiinin aiheuttama demyelinaatio. Kaikki nämä mallit ovat täydentäneet toisiaan, ja niiden avulla on voitu saavuttaa hyvä tietämys MS-taudin patogeneesistä. Erityisesti EAE on malli, joka kuvastaa paremmin MS-taudin autoimmuunipatogeneesiä ja on erittäin hyödyllinen mahdollisten kokeellisten hoitojen tutkimisessa. Lisäksi sekä TMEV- että toksiinin aiheuttama demyelinaatiomalli soveltuvat kuvaamaan aksonivaurion/korjautumisen ja remyelinaatioprosessin merkitystä MS-taudissa. Yhteenvetona voidaan todeta, että eläinmallit ovat rajoituksistaan huolimatta edelleen käyttökelpoisin väline MS-taudin tutkimiseen.

**Tulos**

Multippeliskleroosin eläinmallit

**Esimerkki 1.2685**

Raportoida vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen (SARS-CoV) laajamittaisen ennaltaehkäisevän seulontaohjelman tehokkuudesta ja tuloksista, jotka saatiin käyttämällä viruksen monistamista terveydenhuollon työntekijöiltä saadusta nenänielun pyyhkäisynäytteestä (NPS). Suunnittelu: Prospektiivinen havainnointitutkimus. Tutkimusympäristö: Taiwanissa sijaitseva terveyskeskus. Osallistujat: Kaksisataa kolmekymmentä terveydenhuollon työntekijää. Interventio: NPS-tutkimus SARS-CoV:n esiintymisen varalta kahdella yhdistetyllä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiomäärityksellä (RT-PCR). Mittaukset ja tulokset: Vakavan akuutin hengitystieoireyhtymän (SARS) puhkeamisen aikana HCW:lle tehtiin NPS-polymeraasiketjureaktioseulonta SARS-CoV:n varalta. SARS-CoV tutkittiin kahdella pesäkkeellä tehdyllä RT-PCR:llä ja kvantitatiivisella RT-PCR:llä. Seerumispesifiset vasta-aineet arvioitiin entsyymi-immunomäärityksellä ja epäsuoralla immunofluoresenssilla. Seurasimme 230:aa HCW:tä, joista 217 oli ensilinjan HCW:tä ja 13 ei-ensilinjan HCW:tä. Satayhdeksänkymmentä ensilinjan HCW:tä ja 13 ei-ensilinjan HCW:tä saivat negatiivisen tuloksen molemmissa nested RT-PCR-määrityksissä. Kahdella ensimmäisen linjan HCW:llä, jotka olivat positiivisia molemmissa RT-PCR-määrityksissä, oli SARS. Heillä oli 16 900 ؎ 7 920 kopiota (keskiarvo ؎ SD) RNA:ta millilitrassa NPS:ssä, ja heillä oli havaittavia SARS-vasta-aineita. Loput 25 ensilinjan HCW:tä olivat negatiivisia ensimmäisessä pesäkkeellisessä RT-PCR:ssä, mutta positiivisia toisessa pesäkkeellisessä RT-PCR:ssä. Heidän vastaavat titterinsä olivat 338 ؎ 227 RNA-kopiota millilitrassa; vasta-aineita ei kehittynyt yhdellekään näistä 25:stä HCW:stä. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymi-2:n ilmentyminen ja toiminta eivät eronneet toisistaan näiden HCW:iden välillä. Tämä tutkimus osoittaa, että SARS-CoV:n kolonisaatiota esiintyi 25:llä 217:stä hyvin suojatusta ensilinjan hoitohenkilökunnasta SARSiin liittyvässä palvelussa, mutta he pysyivät seronegatiivisina. Päätelmät: Koska toinen RT-PCR-määritys on herkempi kuin ensimmäinen RT-PCR-määritys, pystymme osoittamaan, että noin 11,5 prosentilla SARS-potilaille tai -näytteille altistuneista hyvin suojatuista HCW:stä voi olla kolonisaatio ilman serokonversiota. Ainoastaan niillä, joilla on merkittäviä kliinisiä oireita tai sairaus, olisi aktiivinen immuniteetti. Siten säännöllinen NPS-seulonta pesäkkeellä tehtävillä RT-PCR-määrityksillä yhdessä päivittäisen ruumiinlämpötilan kirjaamisen kanssa kaikilla ensilinjan hoitohenkilökunnilla voi olla tehokas keino varhaiseen havaitsemiseen. Lyhenteet: ACE ϭ angiotensiinikonvertaasientsyymi; bp ϭ emäspari; EIA ϭ entsyymi-immunomääritys; HCW ϭ terveydenhuollon työntekijä; IIFT ϭ epäsuora immunofluoresenssitesti; NPS ϭ nenänielun pyyhkäisy; PBMC ϭ perifeerisen veren mononukleaarinen solu; RT-PCR ϭ käänteinen transkriptio-polymeraasiketjureaktio; SARS ϭ vakava akuutti hengitystieoireyhtymä; SARS-CoV ϭ vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvä koronavirus CHEST

**Tulos**

Vakavaan akuuttiin hengitystieoireyhtymään liittyvän koronaviruksen aiheuttama kolonisaatio terveydenhuollon työntekijöiden keskuudessa, jotka on seulottu nenänielunäytteellä\*.

**Esimerkki 1.2686**

Taustaa: FIP-viruksen (FIPV) aiheuttama tappava systeeminen sairaus, joka on virulentti mutantti Feline Enteric Coronavirus (FECV) -viruksesta. Tällä hetkellä viruksen virulenssia määrittäviä tekijöitä ja isännän geenien ilmentymistä FIPV-infektion aikana ei tunneta täysin. Menetelmät: Crandell Rees Feline Kidney (CRFK) -solujen RNA-sekvensointi, jotka oli infektoitu FIPV-kannalla 79-1146 3 tuntia infektion jälkeen (h.p.i), sekvensoitiin Illuminan seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmällä. Bioinformatiikan analyysi, joka perustui Felis catus 2X -annotoituun shotgun-referenssigenomiin ja jossa käytettiin CLC bio Genome Workbench -ohjelmistoa, kartoitti sekä kontrolli- että infektoituneiden solujen lukemat 18899 geeniin 19046 annotoidusta geenistä. Kalin Z-testin tilastollista analyysia käytettiin analysoimaan infektoitujen CRFK-solujen eri tavoin ilmentyneitä geenejä. Reaaliaikainen RT-qPCR kehitettiin kolmen geenin (PD-1, PD-L1 ja A3H) transkriptioprofiilin profilointia varten infektoituneissa CRFK-soluissa sekä terveiden ja FIP-tautia sairastavien kissojen perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC). Tulokset: Kalin Z-testin perusteella, kun False Discovery Rate (FDR) oli <0,05 ja geeniekspressioiden >1,99-kertainen muutos, yhteensä 61 geeniä ilmentyi differentiaalisesti molemmissa näytteissä, joista 44 geeniä oli ylös- ja loput alasreguloituja. Useimmat geenit olivat tiiviisti klusteroituneet yhteen, mikä viittaa homogeeniseen ilmentymiseen. Suurin osa merkittävästi säädellyistä geeneistä oli sellaisia, jotka liittyivät monosyyttien makrofagien ja Th1-solujen toimintaan sekä apoptoosin säätelyyn. Reaaliaikainen RT-qPCR, jossa keskityttiin kahteen ylössäätyneeseen geeniin (PD-L1 ja A3H) sekä apoptoosiin liittyvän geenin PD-1:n ilmentymiseen FIPV-infektoituneissa CRFK-soluissa sekä terveiden ja FIP-diagnoosin saaneiden kissojen PBMC-verrokkiryhmissä, tuotti transkriptomitiedon kanssa yhdenmukaisia tuloksia. Päätelmät: Keskustellaan näiden geenien mahdollisista tehtävistä ja niiden merkityksestä kissojen koronavirusinfektiossa.

**Tulos**

Kissan tarttuvan vatsakalvotulehduksen virusinfektion transkriptioprofiilien profilointi CRFK-soluissa ja FIP-diagnoosin saaneiden kissojen PBMC-verrokkiryhmissä.

**Esimerkki 1.2687**

Ripuli on koirien yleinen ja monitekijäinen sairaus, jonka etiologia tunnetaan usein puutteellisesti. Tapaus-verrokkitutkimuksessa verrattiin eräiden yleisten koirien suolistopatogeenien (enterokoronaviruksen, parvoviruksen, distemperin, endoparasiittien, kampylobakteerin ja Salmonella spp:n) sekä elämäntapatekijöiden, kuten rokotushistorian, ruokavalion ja kosketuksen muihin eläinlajeihin, kulkeutumista koirilla, jotka saapuivat eläinlääkärin vastaanotolle ripulin kanssa ja ilman ripulia. Monimuuttujainen ehdollinen logistinen regressio osoitti, että tutkimukseen osallistuneet koirat, jotka olivat haaskanneet tai joiden ruokavalio oli äskettäin muuttunut (OR 3,5, p = 0,002), jotka olivat äskettäin olleet kennelissä (OR 9,5, p = 0,01) tai joita ruokittiin kotiruokavaliolla (OR 4, p = 0,01), eivät olleet saaneet ruokavaliota.002) oli huomattavasti suurempi riski sairastua ripuliin, kun taas naispuolisuus (OR 0,4, p = 0,01), rutiinirokotusten ajantasaisuus (OR 0,4, p = 0,05) ja kosketus hevosen ulosteiden kanssa (OR 0,4, p = 0,06) olivat yhteydessä pienempään riskiin. Mikään testatuista taudinaiheuttajista ei ollut merkittävä tekijä lopullisessa monimuuttujamallissa, mikä viittaa siihen, että tässä pääasiassa rokotetussa väestössä ripuli saattaa liittyä enemmän elämäntapaan liittyviin riskitekijöihin kuin tiettyihin taudinaiheuttajiin.

**Tulos**

Tapaus-verrokkitutkimus koirien ripulin patogeeni- ja elintapojen riskitekijöistä.

**Esimerkki 1.2688**

Tutkitaan sellaisen virusmallin parannusvaikutusta, jossa on sekä solusta soluun että solusta virukseen tapahtuva siirtyminen. Seuraavan sukupolven matriisin menetelmällä saadaan peruslisääntymisluku. Viruksettoman tasapainon ja endeemisen tasapainon paikallisesti asymptoottista stabiilisuutta tarkastellaan tutkimalla mallin ominaisyhtälöä. Virusvapaan tasapainon globaalisti asymptoottinen stabiilisuus osoitetaan rakentamalla sopiva Ljapunovin funktio, ja endeemisen tasapainon globaalisti asymptoottisen stabiilisuuden riittävä ehto saadaan rakentamalla sopiva Ljapunovin funktio ja käyttämällä LaSalle-invarianssiperiaatetta.

**Tulos**

Globaali dynamiikka viruksen dynaamisessa mallissa, jossa on solusta soluun siirtyminen ja parantumisnopeus

**Esimerkki 1.2689**

C-hepatiittivirusinfektio (HCV) on maailmanlaajuisesti merkittävä kansanterveysongelma. HCV hyödyntää monimutkaisia molekyylimekanismeja, jotka johtavat suureen isännän sisäiseen geneettiseen heterogeenisuuteen. Tämä suuri vaihtelevuus haastaa tapausten välisen geneettisen sukulaisuuden tarkan määrittämisen ja vaikeuttaa tartuntalähteiden tunnistamista. HCV-infektioiden jäljittäminen on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan selvittää tartuntareitit eri ympäristöissä. Siksi HCV:n kehittyneen molekyyliseurannan (AMS) toteuttaminen on taudin torjunnan kannalta olennaisen tärkeää. Virulenssin huomioon ottaminen on myös tärkeää HCV:n AMS:ssä, ja sekä virus- että isäntätekijät vaikuttavat taudin lopputulokseen. Siksi HCV:n AMS edellyttää isäntätekijöiden sisällyttämistä olennaiseksi osaksi taudin esiintymisen seurantaan käytettäviä algoritmeja. HCV:n tarttumisesta vastaavien mekanismien asianmukainen tutkiminen edellyttää myös kattavien maailmanlaajuisten tietokantojen ja tiedonlouhinnan käyttöönottoa. Tässä tarkastelemme HCV:n tarttumiseen liittyviä molekulaarisia näkökohtia sekä viimeisimpiä teknisiä edistysaskeleita, joita käytetään viruksen ja isännän karakterisoinnissa. Lisäksi esitellään kulmakiviä, jotka ovat määritelleet viruksen karakterisointipolun, ja korostetaan kehittyneen HCV:n molekyylivalvonnan toteuttamisen tärkeyttä. Virukset 2015, 7 1154

**Tulos**

C-hepatiittiviruksen kehittynyt molekulaarinen valvonta

**Esimerkki 1.2690**

Kohokohdat d N 1 -2 0 O-metylaatio on ratkaisevan tärkeää, jotta virusperäinen ja oma RNA estää RIG-I:n aktivoitumisen d Oma RNA:n poissulkemista säätelee ainoastaan RIG-I:ssä konservoitunut H830 d H830A-muutos johtaa RIG-I:n erittelemättömään sisäisen RNA:n tunnistamiseen.I d Solun N 1 -2 0 O-metyylitransferaasin tyrmäys tekee endogeenisen RNA:n stimuloivaksi YHTEENVETO Sytosolinen helikaasi retinoiinihappoindusoituva geeni-I (RIG-I) käynnistää immuunivasteen useimpiin RNA-viruksiin havaitsemalla virusperäisen 5 0-trifosforyloituneen RNA:n (pppRNA). Vaikka myös endogeeninen mRNA on 5 0 -trifosforyloitua, selkärangan modifikaatiot ja 5 0 -pppp:hen sidottu metyyliguanosiinikorkki ( m7 G) estävät immunotunnistamisen. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että endogeenisen mRNA:n metylaatiotilanne 5 0 -terminaalisen nukleotidin (N 1 ) kohdalla oli ratkaiseva RIG-I:n aktivoitumisen estämiseksi. Lisäksi tunnistimme yhden konservoituneen aminohapon (H830) RIG-I:n RNA:n sitoutumistaskussa N 1 -2 0 O-metyloituneen RNA:n sterisen poissulkemisen välittäjänä. H830A-muutos (RIG-I(H830A)) palautti N 1 -2 0 O-metyloituneen pppRNA:n sitoutumisen. Näin ollen endogeeninen mRNA aktivoi RIG-I(H830A)-mutantin mutta ei villityyppistä RIG-I:tä. Vastaavasti endogeenisen N 1 -2 0 O-metyylitransferaasin tyrmäys johti huomattavaan RIG-I:n stimulaatioon ilman eksogeenisia ärsykkeitä. Keltaisen kuumeen viruksen koodaamaa 2 0 O-metyylitransferaasia ja RIG-I(H830A) koskevat tutkimukset osoittivat, että virukset käyttävät tätä mekanismia hyväkseen välttääkseen RIG-I:n. Tietomme paljastavat uuden roolin cap N 1 -2 0 O-metylaatiolle RIG-I:n sietokyvyssä omaa RNA:ta kohtaan. 42 Immunity 43, 41-51, 21. heinäkuuta 2015 ª2015 Elsevier Inc.

**Tulos**

Konservoitunut histidiini RNA-anturissa RIG-I kontrolloi immuunijärjestelmän sietokykyä N 1 -2 0 O-metyloitua omaa RNA:ta kohtaan Artikkeli Konservoitunut histidiini RNA-anturissa RIG-I kontrolloi immuunijärjestelmän sietokykyä N 1 -2 0 O-metyloitua omaa RNA:ta kohtaan.

**Esimerkki 1.2691**

Taustaa: Maailman terveysjärjestö suosittelee influenssan seurantajärjestelmien säännöllistä arviointia, jotta voidaan tunnistaa parannuskohteet ja saada näyttöä tietojen luotettavuudesta poliittista päätöksentekoa varten. Vakiintuneiden influenssan seurantajärjestelmien suorituskyvystä on kuitenkin vain vähän tietoja Afrikassa, myös Kongon demokraattisessa tasavallassa. Menetelmät: Käytimme Centers for Disease Control and Prevention -ohjeita arvioidaksemme Kongon demokraattisen tasavallan influenssan sentinelliseurantajärjestelmän (ISSS) suorituskykyä vuosina 2012-2015. Järjestelmän suorituskykyä arvioitiin kahdeksan seurantaominaisuuden avulla: i) tietojen laatu ja täydellisyys keskeisten muuttujien osalta, ii) ajantasaisuus, iii) edustavuus, iv) joustavuus, v) yksinkertaisuus, vi) hyväksyttävyys, vii) vakaus ja viii) hyödyllisyys. Kullekin ominaisuudelle kehitettiin ja kuvattiin erityisiä indikaattoreita käyttäen kvantitatiivisia ja kvalitatiivisia menetelmiä. Kunkin indikaattorin pistemäärät olivat seuraavat: < 60 % heikko suorituskyky; 60-79 % kohtalainen suorituskyky; ≥ 80 % hyvä suorituskyky. Tulokset: Vuosina 2012-2015 rekisteröimme ja testasimme 4339 potilasta, joilla oli influenssan kaltainen sairaus (ILI), ja 2869 potilasta, joilla oli vakava akuutti hengityselinsairaus (SARI), 11:ssä valvontakohteessa, jotka sijaitsivat viidessä 11:stä maakunnasta. Influenssaviruksia havaittiin 446:sta (10,3 %) ILI-potilaiden näytteestä ja 151:stä (5,5 %) SARI-potilaiden näytteestä. Tietojen laatu ja kattavuus oli > 90 prosenttia kaikkien arvioitujen indikaattoreiden osalta. Järjestelmän muita vahvuuksia olivat ajantasaisuus, yksinkertaisuus, vakaus ja hyödyllisyys, jotka saivat kukin yli 70 prosenttia. Edustavuus, joustavuus ja hyväksyttävyys olivat kohtalaisia. ISSS:n raportoitiin edistävän seuraavia asioita: (i) parempaan ymmärrykseen influenssaviruksen epidemiologiasta, levinneisyysmalleista ja suhteellisesta osuudesta ILI- tai SARI-potilaiden keskuudessa, ii) influenssan seurantaan ja diagnosointiin liittyvän uuden avaintaidon hankkimiseen ja iii) valvontahenkilöstön ja kliinisten lääkäreiden jatkuvaan koulutukseen influenssasta. Rajallisten resurssien vuoksi ei kuitenkaan toteutettu toimia kausiluonteisten influenssaepidemioiden vaikutusten lieventämiseksi. Päätelmät: Järjestelmä toimi kaiken kaikkiaan tyydyttävästi ja antoi luotettavia ja ajantasaisia tietoja influenssan leviämisestä Kongon demokraattisessa tasavallassa. Järjestelmän yksinkertaisuus edisti sen vakautta. Käytettävissä olevia tietoja voitaisiin hyödyntää paremmin ennaltaehkäisevien toimien tiedottamisessa ja edistämisessä erityisesti kaikkein haavoittuvimmissa ryhmissä.

**Tulos**

Kongon demokraattisen tasavallan influenssan sentinelliseurantajärjestelmän arviointi vuosina 2012-2015.

**Esimerkki 1.2692**

Tartuntatautia, joka tarttuu eläimistä ihmisiin joskus vektorin välityksellä, kutsutaan zoonoosiksi. Tässä katsausartikkelissa keskitytään yleisimpiin uusiin ja uudelleen ilmeneviin bakteeriperäisiin zoonooseihin. Lisäksi käsitellään "One Health" -lähestymistapaa, kansanterveyskasvatusta ja joitakin toimenpiteitä, joita voidaan toteuttaa zoonoottisten bakteeri-infektioiden ehkäisemiseksi. - Zoonoottinen bakteeritauti on tauti, joka voi hyvin yleisesti tarttua eläinten ja ihmisten välillä. Maailmanlaajuiset ilmastonmuutokset, mikrobilääkkeiden liikakäyttö lääketieteessä, tehostuneet maatilaympäristöt ja läheisempi vuorovaikutus eläinten kanssa helpottavat bakteerien aiheuttamien zoonoosi-infektioiden ilmaantumista tai uudelleen ilmaantumista. - Maailmanlaajuinen "One Health" -lähestymistapa, joka edellyttää tieteidenvälistä yhteistyötä ja viestintää ihmisten, eläinten ja ympäristön terveydenhuollon kaikilla osa-alueilla, tukee kansanterveyttä yleisesti. - Näin ollen tarvitaan uusia strategioita zoonoottisiin bakteeritauteihin liittyvien monitieteisten tutkimustulosten jatkuvaan levittämiseen.

**Tulos**

KANSANTERVEYSALAN KATSAUSARTIKKELI

**Esimerkki 1.2693**

ovat ubikitiini-proteasomijärjestelmän (UPS) keskeisiä komponentteja. DUB:ien perustehtävä on ubikitiinin spesifinen poistaminen substraateista. DUB:t osallistuvat lukuisten säätelyproteiinien aktivointiin/deaktivointiin, kierrätykseen ja lokalisaatioon, ja niillä on siten tärkeä rooli erilaisissa soluprosesseissa. Muuttunut DUB-aktiivisuus liittyy moniin patologioihin, myös syöpään. Siksi DUB:t ovat uusia ehdokkaita kohdekohtaiseen lääkekehitykseen. Käsitellyt aihealueet - Artikkelissa tarkastellaan perusteellisesti patentoituja yhdisteitä, jotka kohdistuvat DUB:iin, ja luokitellaan patentoituja yhdisteitä kemiallisen rakenteen, nukleiinihappokoostumuksen, vaikutustapojen ja kohdentumispaikkojen perusteella. Katsauksessa taustoitetaan lyhyesti UPS:n ja DUB:ien osallistumista. Lisäksi käsitellään menetelmiä DUB-inhibiittorien (DUBi) tehokkuuden ja mahdollisen farmakologisen hyödyn arvioimiseksi. Asiantuntijalausunto - FDA:n hyväksyntä 20S-proteasomin estäjille: bortetsomibille ja karfiltsomibille hematologisten pahanlaatuisten sairauksien hoitoon vahvisti UPS:n syöpäkohteeksi. Valitettavasti monet potilaat ovat luonnostaan resistenttejä tai kehittävät resistenssin proteasomin estäjille (PI). Yksi mahdollinen strategia PI-resistenssin torjumiseksi on UPS:n alkuvaiheen komponenttien, kuten DUB:ien, kohdentaminen. DUB:t ovat lupaava potentiaalinen terapeuttinen kohde, koska niillä on kriittinen rooli erilaisissa soluprosesseissa, kuten proteiinien kääntymisessä, lokalisaatiossa ja solun homeostaasissa. Vaikka DUB-modulaattoreiden kehittämiseksi on tehty huomattavia ponnisteluja, DUB-inhibiittorien siirtäminen kliiniseen käyttöön edellyttää merkittävää edistystä.

**Tulos**

Deubikvitinaasit (DUB) ja DUB-inhibiittorit: patenttikatsaus HHS Public Access

**Esimerkki 1.2694**

Määrittääksemme biomarkkereiden roolin hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) saaneiden potilaiden hengityskomplikaatioiden kliinisessä hoidossa olemme arvioineet prospektiivisesti 175 potilaan kohorttia, jota seurattiin yhden vuoden ajan HSCT:n jälkeen. Väärintulkintojen välttämiseksi olemme jättäneet pois sekä tunnistamattomat hengitystieinfektiot että sekamuotoiset hengitystieinfektiot. Mukaan otettiin yhteensä 64 RC:tä. C-reaktiivisen proteiinin (CRP), prokalsitoniinin (PCT) ja proadrenomedulliinin (proADM) pitoisuudet plasmasta mitattiin diagnoosin yhteydessä sekä 3. ja 7. päivänä. Eri sytokiinit arvioitiin seerumista ensimmäisenä päivänä. Kontrolliryhmänä ei ollut HSCT-vastaanottajia, joilla ei ollut RC:tä. Verrattuna RI:hen, ei-infektiivisessä RC:ssä CRP:n, proADM:n ja interleukiini 6:n pitoisuudet kasvoivat merkittävästi 0. päivänä (P = 0,005; P = 0,03 ja P = 0,04). Kun tarkasteltiin vain RI:tä, havaittiin, että bakteeri-sieni-infektio-RI:n CRP- (P = 0,02), PCT- (P = 0,04) ja proADM-pitoisuudet olivat korkeammat (P o 0,01). Pysyvät alhaiset proADM-biomarkkerien tasot viittaavat virusinfektioon (spesifisyys ja positiivinen ennustearvo 100 %). RC:hen kuolleiden potilaiden PCT- ja proADM-pitoisuudet olivat korkeammat kuin eloonjääneiden (P = 0,002 ja P = 0,03). HSCT:n vastaanottajilla biomarkkerit lisääntyvät sekä infektiivisessä että ei-infektiivisessä RC:ssä. Niistä voi olla hyötyä RC:n vaikeusasteen arvioinnissa ja virusperäistä etiologiaa epäiltäessä.

**Tulos**

Biomarkkereiden kliininen arvo hematopoieettisen SCT:n hengityskomplikaatioiden yhteydessä.

**Esimerkki 1.2695**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymäviruksen (PRRSV) aiheuttama hengitysvaikeuksien akuutti vaihe on todennäköisesti seurausta tulehdussytokiinien vapautumisesta keuhkoissa. IL-8, tärkein neutrofiilien kemokiini ja aktivaattori, saattaa liittyä PRRSV-infektion aiheuttamaan keuhkovaurioon. Tässä tutkimuksessa osoitimme, että PRRSV indusoi IL-8:n ilmentymistä in vivo ja in vitro. Tämän jälkeen osoitimme, että JNK- ja NF-κB-reitit aktivoituivat PRRSV-infektion yhteydessä ja että niitä tarvitaan IL-8-ekspression tehostamiseen. Lisäksi varmistimme, että PRRSV:n aktivoima TAK-1 oli välttämätön JNK- ja NF-κB-reittien aktivoitumiselle ja IL-8-ekspressiolle. Lisäksi paljastimme AP-1:n sitoutumismotiivin kloonatussa sian IL-8-promoottorissa (pIL-8), ja tämän motiivin poistaminen poisti pIL-8-promoottorin aktiivisuuden. Lopuksi havaitsimme, että JNK:n aktivoima AP-1-alayksikkö c-Jun oli kriittinen PRRSV:n aiheuttaman IL-8-ekspression nousun kannalta. Nämä tiedot viittaavat siihen, että PRRSV:n aiheuttama IL-8-tuotanto tapahtuu todennäköisesti TAK-1/JNK/AP-1-reittien kautta. http://dx.

**Tulos**

Sian lisääntymis- ja hengitystieoireyhtymävirus (PRRSV) säätelee IL-8:n ilmentymistä TAK-1/JNK/AP-1-reittien välityksellä

**Esimerkki 1.2696**

Yli 30 vuoden ajan röntgenkristallografia on ollut ylivoimaisesti tehokkain menetelmä virusten ja virusproteiinien rakenteiden määrittämiseksi atomin tarkkuudella. Näiden rakenteiden tarjoama tieto, joka kattaa monia viruksen elinkaaren tärkeitä osa-alueita, kuten solun ja reseptorin tunnistamisen, viruksen pääsyn, nukleiinihapon siirron ja genomin monistumisen, on rikastuttanut näkemystämme virusten maailmasta huomattavasti. Monet saatavilla olevista rakenteista vastaavat potentiaalisia kohteita tärkeiden ihmispatogeenien viruslääkkeille. Tässä artikkelissa luodaan katsaus nykytietämykseen edellä mainittujen prosessien eri rakenteellisista näkökohdista.

**Tulos**

BIOLOGIAjLÄÄKETIEDE Virukset ja virusproteiinit

**Esimerkki 1.2697**

Taustaa: Kohtaukset ovat yleisiä pienillä lapsilla. Vuotuiset esiintyvyyshuiput heijastavat hengitystievirusten lisääntynyttä aktiivisuutta talvella. Kuumeisia kohtauksia sairastavista lapsista on saatavilla vain vähän virologisia tietoja, joissa käytetään nykyaikaisia diagnostisia menetelmiä. Tarkoituksenamme oli määrittää, kuinka usein tiettyjä viruspatogeeneja havaitaan lapsilla, joilla on kuumeisia kohtauksia, ja kuvata riskitekijöitä, kuten äskettäinen rokottaminen, sekä kliinisiä piirteitä, jotka liittyvät tiettyihin etiologisiin tekijöihin. Menetelmät: Tarkkailututkimus. Länsi-Australiassa sijaitsevan tertiäärisen lastensairaalan päivystysosastolle kuumeisten kohtausten vuoksi tulleet 6 kuukauden ja 5 vuoden ikäiset lapset otettiin mukaan maaliskuun 2012 ja lokakuun 2013 välisenä aikana. Demografiset ja kliiniset tiedot sekä rokotushistoria kerättiin, ja virologiset testit tehtiin nenä- ja peräsuolinäytteistä. Tulokset: Mukaan otettiin sata viisikymmentäyksi potilasta (72 naista; keski-ikä 1,7 vuotta; vaihteluväli 6 m-4y9m). Virologinen testaus saatiin valmiiksi 143/151:lle (95 %). Vähintään yksi virus havaittiin 102/143 potilaalla (71 %). Yleisimmin tunnistettiin rinoviruksia (31/143, 22 %), adenoviruksia (30/151, 21 %), enteroviruksia (28/143, 20 %), influenssaviruksia (19/143, 13 %) ja HHV6-viruksia (17/143, 12 %). Useampi kuin yksi virus löytyi 48/143:sta (34 %). Merkittäviä kliinisiä eroja ei havaittu, kun verrattiin lapsia, joilla oli todettu jokin taudinaiheuttaja, niihin, joilla ei ollut todettu taudinaiheuttajaa. Kuumekouristuksia esiintyi 14 päivän kuluessa rokotteen antamisesta 16/151:llä (11 %). Päätelmät: Yli kahdessa kolmasosassa tutkituista tapauksista havaittiin vähintään yksi virus (yleensä pikornaviruksia, adenoviruksia ja influenssaa). Virusten samanaikaisia infektioita todettiin usein. Kuumekouristuksia esiintyi harvoin rokotuksen jälkeen.

**Tulos**

Kuumeisia kohtauksia koskeva havainnointitutkimus: virusinfektion ja immunisoinnin merkitys.

**Esimerkki 1.2698**

Isännän tarttuvuuden merkitys taudin puhkeamisessa on osoitettu historiallisissa ja viimeaikaisissa pandemioissa, joissa tartunnan levittäjiksi kutsutut yksilöt pystyvät levittämään tartunnan suurelle määrälle alttiita yksilöitä. Tutkiaksemme superlevittäjien vaikutusta epidemian dynamiikkaan muotoilemme deterministisiä ja stokastisia malleja, jotka sisältävät superlevittäjien ja muiden kuin superlevittäjien erot. Erityisesti käytetään jatkuva-aikaisia Markovin ketjumalleja tutkimaan epidemian piirteitä, jotka liittyvät superlevittäjien esiintymiseen populaatiossa. Parametrisoimme mallit kahta tapaustutkimusta, Lähi-idän hengitystieoireyhtymää (MERS) ja Ebolaa, varten. Matemaattisen analyysin ja numeeristen simulaatioiden avulla havaitsemme, että taudinpurkausten todennäköisyys kasvaa ja taudinpurkauksiin kuluva aika lyhenee, kun superlevittäjien esiintyvyys väestössä kasvaa. Erityisesti tautien puhjetessa C. J. Edholm ( )

**Tulos**

Supersmurtautujia etsimässä: Superspreading-tapahtumiin liittyvien epidemiamallien tunnistaminen stokastisissa malleissa.

**Esimerkki 1.2699**

Hajulohkon sijainti nenän epiteelin sensoristen neuronien ja muiden aivojen osien suorien tulojen välissä viittaa siihen, että se on kaikista aivorakenteista kaikkein haavoittuvin eksogeenisten aineiden tunkeutumiselle. Useiden neurotrooppisten virusten on todettu tunkeutuvan aivoihin OB:n kautta. On yhä enemmän näyttöä siitä, että myrkyllisten pölyjen mikroskooppiset hiukkaset voivat levitä nenän epiteelistä OB:hen ja edelleen aivoihin. Nämä haitalliset aineet vahingoittavat aivojen soluelementtejä. Ilmeisesti OB:n solut kärsivät eniten, koska ne kohtaavat virusinfektiot ja myrkylliset hiukkaset ensimmäisenä. On hyvin tiedossa, että neuronien ja glian esiasteet syntyvät jatkuvasti neuronien kantasoluista aikuisten aivojen subventrikulaarisella vyöhykkeellä ja siirtyvät sitten pääasiassa OB:hen. Näin ollen on mahdollista olettaa, että OB:n loukkaantuneiden tai kuolleiden solujen korvautuminen uusilla syntyneillä neuroneilla, jotka erilaistuvat esiasteista, suojaa OB:n neuronaalisia mikropiirejä tuhoutumiselta. Lisäksi jotkin sytokiinit ja kemokiinit, joita vapautuu vastauksena infektioon ja/tai myrkytykseen, voivat muokata neurogeneesin eri vaiheita (proliferaatio, migraatio ja erilaistuminen). Oletamme, että hajujärjestelmän jatkuva neurogeneesi koko aikuisiän ajan on kehittynyt suojamekanismiksi, jolla estetään vanhimman mutta elintärkeän aistijärjestelmän heikkeneminen. Lisäksi huomattavan osan esiasteiden erilaistuminen gliasoluiksi, mukaan lukien makrofagit ja mikroglia, voi luoda lisäesteen eksogeenisille aineille niiden matkalla syvälle aivoihin.

**Tulos**

Neurogliogeneesi kypsässä hajujärjestelmässä: Mahdollinen suojaava rooli infektioita ja myrkyllistä pölyä vastaan

**Esimerkki 1.2700**

Teimme poikkileikkaustutkimuksen riskitekijöistä, jotka liittyvät karjatason poikasten positiivisuuteen Cryptosporidium parvum - ookystien suhteen lypsykarjatiloilla (Deux-Sèvres, Länsi-Ranska). Tammikuun ja maaliskuun 2003 välisenä aikana 60 karjan 879:stä 5-30 päivän ikäisestä vuohivohresta otetusta sopivasta näytteestä otetut ulosteet tutkittiin mikroskooppisesti sen jälkeen, kun ne oli värjätty karbolifuschiinilla. Ookystien irtoaminen pisteytettiin puolikvantitatiivisesti (0-4+), jolloin saatiin kumulatiivinen pistemäärä karjaa kohti. Jokaiselta tilalta kerättiin vakiomuotoiset kyselylomakkeet, jotka sisälsivät tietoja hoitokäytännöistä. Positiivisia poikasia löytyi 32 karjasta 60:stä (53,3 %) ja 142 eläimestä 879:stä (16,2 %). Käytimme logistista regressiota kahden riskitekijän mallia varten: (1) yksinkertainen positiivinen (tapaus: karjan pistemäärä !1+, vähintään yksi positiivinen lapsi karjassa, verrattuna kontrolliin: karjan pistemäärä = 0), (2) vahvasti positiivinen (tapaus: karjan kokonaispistemäärä !3+ verrattuna kontrolliin: karjan pistemäärä <3+). Riskitekijät, jotka liittyivät yksinkertaisesti positiivisiin karjoihin, olivat näytteenottoaika verrattuna syntymähuippuun (jälkeen vs. ennen, OR = 4,2, 95 % CI 1,2, 15,3) ja käytäntö, jossa poikaset ryhmiteltiin iän tai painon mukaan (kyllä vs. ei, OR = 4,4, 95 % CI 1,0, 19,1). Riskitekijät, jotka liittyivät vahvasti positiivisiin karjoihin, olivat tutkimusajanjakso (helmi-maaliskuu verrattuna tammikuuhun, OR = 12,7, 95 % CI 2,1, 76,6), altistuminen rehussa esiintyville heinämäisille kasveille (OR = 11,6, 95 % CI 1,7, 81,0) ja vuohitilojen ilmanvaihtotyyppi (pystysuora vs. tuulenvaikutus, OR = 14,7, 95 % CI 2,1, 106,1). www.elsevier.com/locate/prevetmed Preventive Veterinary Medicine 77 (2006) 109-121 vuohien hoitokäytäntöjen ja karjan positiivisuuden välillä ei havaittu merkittävää yhteyttä. Nämä tulokset viittaavat siihen, että vohlien ympäristöllä on suuri merkitys C. parvum -tartunnan leviämisessä niiden ensimmäisten elinaikojen aikana aikuisten vuohien tiloissa.

**Tulos**

Karjatason riskitekijät Cryptosporidium-tartunnalle lypsykarjan vuohissa Länsi-Ranskassa.

**Esimerkki 1.2701**

Tartuntataudit ovat jatkuva ja kasvava uhka ihmisten terveydelle ja hyvinvoinnille. Uusien tautien, lisääntyvän vastustuskyvyn, kansainvälisen matkustamisen ja bioterrori-iskujen riskin vuoksi tartuntataudit koskevat koko maailmaa, ja niitä voidaan torjua vain kansainvälisesti koordinoiduilla ja monitieteisillä lähestymistavoilla. Kun arvioidaan tartuntatauteja koskevaa maailmanlaajuista julkaisutoimintaa vuosina 1994-2004 ISI Science Citation Index Expanded s -julkaisuindeksin avulla, voidaan havaita 24 prosentin kasvu. Lisäksi on ilmeistä, että HIV/aids, hepatiitti C, tuberkuloosi, hengitystieinfektiot ja sepsis ovat tutkimuksen painopistealueita. Kymmenen maata - mukaan lukien Yhdysvallat, Yhdistynyt kuningaskunta, Ranska, Saksa ja Japani - osallistui yli 80 prosenttiin näistä julkaisuista; voidaan arvioida maakohtaisia tutkimuspainopisteitä, joissa keskitytään kunkin maan nykyisiin ongelmiin. Maat, joissa tautitaakka on suurin, eivät edelleenkään saa mahdollisuutta osallistua riittävästi tieteelliseen tutkimukseen. Tietojemme perusteella suhteellisen kasvava julkaisutoiminta koskee muun muassa hengitystieinfektioita, tuberkuloosia, malariaa, hepatiittia ja sepsistä, kun taas vähenevä julkaisutoiminta koskee aidsia, ripulia, aivokalvontulehdusta, skistosomiaasiaa ja muita sairauksia. Näin ollen monien trooppisissa maissa esiintyvien tartuntatautien yleisyys ei näy selvästi maailmanlaajuisessa julkaisutoiminnassa.

**Tulos**

Tartuntataudit - maailmanlaajuinen haaste

**Esimerkki 1.2702**

Tavoite: Yhteensä 131 lintuperäisen H7N9-infektion tapausta on vahvistettu Manner-Kiinassa helmikuusta 2013 toukokuuhun 2013. Laskimme H7N9-tapausten kokonaiskuormituksen Kiinassa 31. toukokuuta 2013 mennessä, jotta saisimme esimerkin eläimistä peräisin olevan akuutin tarttuvan taudin aiheuttamasta kokonaisvaltaisesta tautitaakasta 2000-luvulla. Suunnittelu: Esitämme tarkan ja käyttökelpoisen menetelmän H7N9-tapausten taakan arvioimiseksi Kiinassa. Taloudellisten menetysten tärkeimmät aiheuttajat tunnistettiin. Kustannukset jaettiin välittömiin (avohoito- ja sairaalahoitotutkimukset ja -hoito) ja välillisiin kustannuksiin (työkyvyttömyyskorjattujen elinvuosien kustannukset ja siipikarjateollisuuden menetykset), jotka arvioitiin kenttätutkimusten ja Kiinan tilastollisen vuosikirjan perusteella. Tutkimusympäristö: Malleja sovellettiin H7N9-tapausten kokonaisrasituksen arvioimiseksi Kiinassa. Siipikarjateollisuuden valtavat tappiot seurasivat elävän siipikarjan markkinoiden sulkemista ja siipikarjan teurastamista joillakin alueilla. Vaikka suorien lääketieteellisten menetysten ja DALY-menetysten osuus H7N9-taakan arvioinnissa oli pieni, lääketieteelliset kustannukset tapausta kohti olivat erittäin suuret (erityisesti nykyaikaisten lääkinnällisten laitteiden käytön huomioon ottamisen vuoksi). Tulevassa tutkimuksessa olisi tehtävä kustannusvaikuttavuuden arviointi.

**Tulos**

Lintuperäisten H7N9-tartuntojen aiheuttaman tautitaakan laskeminen Kiinassa

**Esimerkki 1.2703**

A-vitamiinilla (VA) on pleiotrooppisia vaikutuksia immuunijärjestelmään, ja se on kriittinen limakalvon immuunitoiminnalle ja suoliston lymfosyyttien liikkeelle. Oletimme, että sikojen epidemiaripuliviruksen (PEDV) tartunnan saaneiden tiineiden emakoiden oraalinen VA-lisäys tehostaisi suolisto-nisäkäsrauhanen-erittävän IgA:n akselia, mikä lisäisi laktogeenistä immuniteettia ja imettävien porsaiden passiivista suojaa PEDV-haastetta vastaan. Emakot saivat päivittäin oraalista retinyyliasetaattia (30 000 IU) tiineyspäivästä 76 alkaen koko imetyksen ajan. 3-4 viikkoa ennen synnytystä VA-lisäaineella (PEDV + VA) ja ilman lisäaineita (PEDV) varustetuille emakoille annettiin PEDV-rokotus tai koe-rokotus (koe + VA ja koe). PEDV + VA -poikasten keskimääräiset PEDV RNA:n irtoamistitterit ja ripuliarvot laskivat. Sen määrittämiseksi, korreloiko laktogeeninen immuniteetti suojan kanssa, kaikille porsaille annettiin PEDV-haaste 3-5 päivää synnytyksen jälkeen. PEDV + VA-pentueiden eloonjäämisaste oli 74,2 % verrattuna 55,9 %:iin PEDV-pentueissa. Mock- ja mock + VA-pentueiden eloonjäämisasteet olivat 5,7 % ja 8,3 %. PEDV + VA -poikimilla oli enemmän PEDV IgA -vasta-aineita erittäviä soluja ja PEDV IgA -vasta-aineita seerumissa ennen synnytystä sekä IgA + β7 + (suolistokotiutumis-) soluja maidossa porsashaasteen jälkeen verrattuna PEDV-poikimiin. Tuloksemme viittaavat siihen, että oraalinen VA-lisä voi toimia adjuvanttina tiineyden aikana ja parantaa äidin IgA- ja laktogeenistä immuunisuojaa imettävissä porsaissa.

**Tulos**

Sian epidemiaripuliviruksen tartuttamien emakoiden suun kautta annettava A-vitamiinilisä parantaa imettävien porsaiden IgA- ja laktogeenistä immuunisuojaa.

**Esimerkki 1.2704**

Proteiinien aktiivisuuden ja siten solujen signaalireittien säätelyssä keskeinen prosessi on proteiinien muuttaminen translaation jälkeisillä mekanismeilla. Tieto entsyymeistä (kirjoittajat ja pyyhkimiset), jotka kiinnittävät ja poistavat translaation jälkeisiä modifikaatioita, modifioituja kohteita ja tiettyjen modifikaatioiden aiheuttamia toiminnallisia seurauksia on ratkaisevan tärkeää solubiologisten prosessien ymmärtämiseksi. Lisäksi yksityiskohtaiset tiedot näistä mekanismeista ja reiteistä auttavat selvittämään eri sairauksien molekyylisyitä ja määrittelemään mahdollisia hoitokohteita. Solunsisäisellä adenosiinidifosfaatti (ADP)-ribosylaatiolla tarkoitetaan proteiinien nikotiiniamidiadeniinidinukleotidista (NAD + ) riippuvaista muuttamista ADP-riboosilla, ja sitä katalysoivat ARTD-perheen (ADP-ribosyylitransferaasi-difteriatoksiinin kaltainen, tunnetaan myös nimellä PARP) entsyymit sekä jotkin Sirtuin-perheen jäsenet. Poly-ADP-ribosylaatio tunnetaan suhteellisen hyvin, ja sen estäjiä käytetään syöpälääkkeinä. Suurin osa ARTD-entsyymeistä ja ADP-ribosyloivat Sirtuinit ovat kuitenkin rajoittuneet katalysoimaan mono-ADP-ribosylaatiota. Vaikka solunsisäisen mono-ADP-ribosylaation kirjoittajat, lukijat ja pyyhkimiset on tunnistettu vasta äskettäin, on yhä ilmeisempää, että tämä palautuva posttranslationaalinen modifikaatio pystyy moduloimaan keskeisiä solunsisäisiä prosesseja ja signaalireittejä. Näihin kuuluvat signaalinsiirtomekanismit, endoplasmiseen retikulumiin ja stressirakenteisiin liittyvät stressireitit sekä kromatiiniin liittyvät prosessit, kuten transkriptio ja DNA:n korjaus. Oletamme, että mono-ADP-ribosylaatio kontrolloi näiden eri reittien kautta syövän ja tartuntatautien kehittymistä. OPEN ACCESS Cells 2015, 4 570.

**Tulos**

Solunsisäinen mono-ADP-ribosylaatio signaloinnissa ja sairauksissa

**Esimerkki 1.2705**

julkisin varoin rahoitetut arkistot, kuten WHO:n COVID-tietokanta, joissa on oikeus rajoituksettomaan tutkimukselliseen uudelleenkäyttöön ja analyyseihin missä tahansa muodossa ja millä tahansa tavalla, kunhan alkuperäinen lähde mainitaan. Elsevier myöntää nämä oikeudet ilmaiseksi niin kauan kuin COVID-19-resurssikeskus on aktiivinen. A n n P a t h o l 2 0 0 5 ; 2 5 : 3 4 9 -5 6 © M a s s o n , P a r i s , 2 0 0 5 349 Article original Accepté pour publication le 25 août 2005 Tirés à part : P. Hofman, voir adresse en début d'article.

**Tulos**

Diagnostic histologique des infections bactériennes nécrosantes extensives du poumon Étude de 4 observations d'évolution fulminante

**Esimerkki 1.2706**

Vastasyntyneiden vasikoiden ripuli, jonka aiheuttajana on suolistoperäinen alkueläinparasiitti Cryptosporidium, on maailmanlaajuisesti johtava sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy 1 kuukauden ikäisillä tai sitä nuoremmilla vasikoilla. Tartunnan saaneiden nautaeläinten ja erityisesti vasikoiden on myös osoitettu levittävän runsaasti zoonoottisia C. parvum - ookystoja ympäristöön, ja ne on yhdistetty useisiin vesivälitteisiin ihmisten kryptosporidioositapauksiin. Algerian nautapopulaatioihin vaikuttavien Cryptosporidium-infektioiden esiintymisestä, maantieteellisestä levinneisyydestä ja molekulaarisesta monimuotoisuudesta tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa kerättiin satunnaisotannalla ulostenäytteitä 460:ltä kahden päivän ja 18 kuukauden ikäiseltä naudalta 10 tilalta, jotka sijaitsivat Aïn Deflan, Blidan, Sétifin ja Tizi Ouzoun maakunnissa syksyn 2015 ja kevään 2016 välisenä aikana. Ulostenäytteet tutkittiin mikroskooppisesti käyttäen seulontamenetelmänä modifioitua Ziehl-Neelsenin happofast-tekniikkaa. Mikroskooppipositiiviset näytteet vahvistettiin kaupallisella koproantigeenin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä (Bio-X Diagnostics). Cryptosporidium-lajien ja -aligenotyyppien tunnistaminen vahvistetuista näytteistä tehtiin PCR- ja sekvenssianalyyseillä loisen pienen ribosomaalisen RNA:n (ssu rRNA) ja 60 kDa:n glykoproteiinin (gp60) geeneistä. Kaiken kaikkiaan 52,2 prosenttia (240/460) tutkituista nautaeläimistä oli positiivisia Cryptosporidiumille mikroskopian avulla. Tartunta oli yleinen kaikilla 10 tutkituilla tiloilla, mutta se oli huomattavasti yleisempi maan keskiosassa sijaitsevan Blidan tiloilla. Naudan kryptosporidioosi vaikutti nautoihin kaikissa ikäryhmissä, mutta eri tavoin. Ennen vieroitettuja (enintään kuukauden ikäisiä) vasikoita sairastivat tyypillisesti ripulia, kun taas vanhemmilla eläimillä oli useimmiten subkliinisiä infektioita. Käytetty kaupallinen ELISA-testimenetelmä havaitsi vain 15,8 prosenttia (38/240) näytteistä, jotka olivat positiivisia mikroskoopilla, mikä osoittaa, että se toimii huonosti epidemiologisissa kenttätutkimuksissa. Ssu rRNA-lociin perustuva sekvenssianalyysi 29:stä isolaatista vahvisti neljän Cryptosporidium-lajin esiintymisen, mukaan lukien C. parvum (72,4 %), C. bovis (13,8 %), C. andersoni (3,4 %) ja C. ryanae (3,4 %). Kaksi muuta isolaattia (7,0 %) pystyttiin tunnistamaan vain suvun tasolla. Kahdeksan 21:stä C. parvum -bakteeriksi määritetystä isolaatista tunnistettiin gp60-lokuksessa alagenotyypiksi IIaA16G2R1. C. parvum tarttui lähes yksinomaan ennen vieroitettuja vasikoita, kun taas C. ryanae ja C. andersoni havaittiin vain oireettomista eläimistä. Naudan kryptosporidioosi on erittäin endeeminen tutkimusalueella, ja se on kansanterveydellinen ongelma, johon Algerian eläinlääkintäviranomaisten ja poliittisten päättäjien olisi puututtava asianmukaisesti.

**Tulos**

Cryptosporidiumin aiheuttama ripuli vastasyntyneillä vasikoilla Algeriassa.

**Esimerkki 1.2707**

yhteenveto tartuttavuuden kehittymisestä ajan mittaan. Kun havaitaan, kuka tartuttaa kenet, Nelson-Aalenin estimaattori tuottaa puolueettoman estimaatin kontaktivälijakauman kumulatiiviselle vaarafunktiolle. Kun kuka-tarttuu-kuka ei ole havaittu, käytämme EM-algoritmia Nelson-Aalenin estimaattien keskiarvoistamiseen kaikista mahdollisista kuka-tarttuu-kuka-yhdistelmistä, jotka ovat yhdenmukaisia havaittujen tietojen kanssa. Tämä konvergoi kumulatiivisen vaarafunktion ei-parametriseen suurimman todennäköisyyden estimaattiin, jota kutsumme marginaaliseksi Nelson-Aalenin estimaatiksi. Tutkimme näiden menetelmien käyttäytymistä simulaatioissa ja käytämme niitä analysoidaksemme vuoden 2009 influenssa A(H1N1)-pandemiaa koskevia kotitalouksien valvontatietoja.

**Tulos**

Tartuntatautitietojen ei-parametrinen eloonjäämisanalyysi Yhteenveto

**Esimerkki 1.2708**

Tässä työssä esitellään yksinkertainen one-pot-protokolla, jonka avulla saadaan aikaan hopean nanohiukkasia, kurkumiinia ja lämpöpuhallettavaa polymeerikuorta sisältäviä ydin-dopedoituja kuorellisia nanohybridejä, joissa hyödynnetään fenolisen kurkumiiniaineen pelkistäviä ominaisuuksia ja sen kykyä koristella metallipintoja. Hopean nanohiukkasia syntetisoitiin lisäämällä natriumsitraattia ja hopeanitraattia kiehuvaan kurkumiinin, monomeerien ja pinta-aktiivisen aineen vesiliuokseen. kurkumiini ja natriumsitraatti edistivät hopean ydintymistä ja toimivat pelkistävinä ja stabiloivina aineina. nämä kurkumiinilla päällystetyt Agnp:t mahdollistivat radikaalipolymerisaation initiaattorin lisäämisen jälkeen kasvavien polymeeriketjujen kokoamisen hydrofobisen Agnp:n pinnan ympärille. tuloksena syntyneillä ytimellä seostetuilla kuorella varustetuilla nanohybrideillä on plasmonisia, luminesoivia ja tilavuutta lämpöherkistäviä ominaisuuksia, ja niillä on paremmat mahdollisuudet menestyksekkäiksi terapeuttisiksi alustoiksi käyttämiseen. Itse asiassa mahdollisuus nanokonfiguroida hopean ja kurkumiinin synergistiset antioksidanttiset, antiviraaliset ja antibakteeriset ominaisuudet yhdeksi biosaatavaksi hybridiksi avaa tietä lupaaville sovelluksille biolääketieteen alalla. Metalli-NP:iden jännittäviä elektronisia, optisia, katalyyttisiä ja antimikrobisia ominaisuuksia voi haitata niiden taipumus aggregoitua. Tämän ongelman voittamiseksi ja metallien nanohiukkasten lisäominaisuuksien aikaansaamiseksi hybridisointi polymeerimateriaalien kanssa on onnistunut strategia. Tältä osin polymeerimikro-/nanogeeleillä on korkea kolloidinen stabiilisuus, niiden kemiallisen ja topologisen koostumuksen, lääkeaineen latauksen ja funktionalisointimahdollisuuksien suuri muunneltavuus 1 , mikä tekee niistä ainutlaatuisia välineitä ja säiliöitä metallinanohiukkasille 2,3 . Lisäksi geelijärjestelmän päällysteen läpäisevyys mahdollistaa bioaktiivisten molekyylien ja lääkkeiden hallitun lataamisen ja vapautumisen. Lisäksi polymeerimikrogeelejä käytetään usein nanoreaktoreina metallisten NP:iden in situ -synteesissä 4 , ja mikrogeeliä koristavia pieniä hiukkasia muodostuu onnistuneesti 5 . Metallisten NP:iden rakenteen ja jakautumisen hallinta on kuitenkin melko vaikeaa. Ydinkuori-hybridin nanogeelit kohtaavat yleensä metalli-polymeerin nanohybridisynteesin eri näkökulmasta, ja useimmat raportoidut protokollat perustuvat siihen, että polymeeri kootaan itsestään valmiiksi muodostetun metalli-NP:n ympärille. Ligandinvaihto käyttämällä polymeerejä, joissa on funktionaalisia ryhmiä, jotka pystyvät kiinnittämään metalli-NP:n, on onnistunut lähestymistapa ohuiden polymeerikuorien aikaansaamiseksi 6 . Paksuudeltaan säädettävän polymeerikuoren aikaansaamiseksi polymerointi heterogeenisissä väliaineissa, kuten vapaa radikaali saostuspolymerisaatio (FRPP), on kuitenkin laajimmin valittu menetelmä 7,8 . Koska tämä tekniikka perustuu veteen liukenemattoman kasvavan polymeeriketjun saostamiseen, tarvitaan metalli-NP:n edeltävä pintakäsittely. On huomattava, että orgaaninen polymeeri ei ole yhteensopiva anionisen sitraattiligandin kanssa, jota käytetään yleisesti metalli-NP:iden syntetisointiin vesiliuoksessa 9,10 . Tämän vuoksi kirjallisuudesta löytyy erilaisia strategioita lähinnä kultaa varten 7, 8, [11] [12] [13] [14] [15] , kun taas hopea@polymeeri-ydinkuori-nanogeelien aikaansaamiseen keskittyviä teoksia on vähän; huolimatta hopea-NP:iden luotettavista ominaisuuksista sovelluksissa, kuten molekyylien ultraherkkä analyysi pintatehostetun ramanspektroskopian (SERS) avulla 2,16 , katalyysi 17 , syöpäsolujen kuvantaminen 16,18 ja muut sovellukset, jotka liittyvät niiden antimikrobisiin ominaisuuksiin 19 . Kehitimme hiljattain yhden vaiheen protokollan, joka tukee ytimen kuorellisen hybridi-nanogeelin synteesiä monomeerin poolisuudesta riippumatta. Strategia perustui hydrofobisen tioloidun metakrylaattimonomeerin käyttöön yhteensopivana siltana syntetisoidun Au@sitraattipinnan ja kasvavien polymeeriketjujen välillä 14 . Metallipinnan muokkaaminen hydrofobisella yhdisteellä johti tehokkaaseen polymeerin itsekokoonpanoon epäorgaanisen ytimen ympärille. Näin ollen tässä työssä ajateltiin, että hydrofobiset molekyylit, kuten kurkumiini (kuva 1A), jolla on kaksi tehtävää: se toimii pelkistävänä aineena hopea-NP-synteesissä ja vähentää rajapintaenergiaa kasvavan polymeeriketjun ja metallipinnan välillä, voisivat käynnistää ytimen ja kuoren välisen hybridi-NP:n kokoonpanon. Aiemmat taustatutkimukset osoittivat kurkumiinin kyvyn pelkistää Ag+- ja Au 3+ -ioneja hopea- 20-22- ja kulta 23 -nanohiukkasiksi ilman muuta ylimääräistä pelkistävää ainetta tai sitraatin ja CTBA:n läsnä ollessa NP:n muodon muokkaamiseksi 24 . Niinpä Kundu ja Nithiyanantham 20 pystyivät uraauurtavassa työssään syntetisoimaan AgNP:n eri muotoja (palloja, nanopuikkoja ja anisotrooppisia nanohiutaleita) virittämällä kurkumiinin ja AgNO 3 :n moolisuhdetta. Vaikka kurkumiinin pelkistävästä kyvystä on jo raportoitu, on kuitenkin huomattava, että tietojemme mukaan kukaan ei ole esittänyt, että hydrofobinen kurkumiini metallipinnan läheisyydessä voisi helpottaa polymeerin itsekokoonpanoa jälkikytkentäpolymerisaation aikana. Lisäksi, kun otetaan huomioon tämän luonnollisen fenolisen yhdisteen antioksidanttiset ominaisuudet, kurkumiinilla edistetty Ag@nanogeel-hybridijärjestelmämme ilmoittaa kaksinkertaisen hyödyn, joka johtuu kurkumiinin biolääketieteellisistä ominaisuuksista itse antibakteerisena, itsestään parantavana 25,26 , antiviraalisena 27 ja tulehdusta ehkäisevänä 28 ; ja antibakteerisesta 19 synergistisestä vaikutuksesta ja huomattavasta antiviraalisesta 29 aktiivisuudesta, joka on peräisin hopean nanohiukkasista koostuvien hiukkasten ja kurkumiinin yhdestä hybridiosasta. Lisäksi kurkumiinin kapselointi hydrofobiseen polymeerikuoreen lisää kurkumiinin biologista hyötyosuutta ja suojaa kurkumiinia hydrolyyttiseltä hajoamiselta 30 , sillä se on sen terapeuttisten sovellusten pääasiallinen rajoitus. kokeelliset materiaalit. Monomeeri 2-(2-metoksietoksi)etyylimetakrylaatti (MEO 2 MA) (Aldrich 95 %) puhdistettiin neutraalin alumiinioksidikolonnin läpi. Tetraetyleeniglykolidimetakrylaatti (TEGDMA) (≥90 %), trinatriumsitraattidihydraatti (≥98 %) ja hopeanitraatti (AgNO 3 ) (99,99 %) ostettiin Aldrichista. Natriumdodekyylisulfaatti (SDS) (≥97 %) ja ammoniumpersulfaatti (APS) (>98 %) ostettiin Flukasta. Kurkumiini (≥98 %) hankittiin Acros Organicsilta. Kaikkia kemiallisia reagensseja käytettiin sellaisena kuin ne saatiin. Käytetyt liuottimet, etanoli ja vesi, olivat analyyttistä ja Milli-Q-laatua.

**Tulos**

kurkumiini edistää hopean nps:n synteesiä ja niiden itsekokoonpanoa termoresponsiivisen polymeerin kanssa core-shell-nanohybridien muodossa

**Esimerkki 1.2709**

Syntetisoitiin uusi sarja dietyyli{4-[(5-substituoitu-1,3-diokso-1H-bentso[de]isokinoliini-2(3H)-yyli)metyyli]-1H-1,2,3-triatsoli-1-yyli}alkyylifosfonaatteja, jotka on suunniteltu amonafidin analogeiksi. Kaikkien fosfonaattien antiviraalista aktiivisuutta arvioitiin monenlaisia DNA- ja RNA-viruksia vastaan, ja useat niistä osoittivat tehoa varicella-zoster-virusta (VZV) vastaan [EC 50 (50 %:n tehokas pitoisuus) = 27,6-91,5 µM]. Yhdiste 16b:llä oli suurin aktiivisuus tymidiinikinaasipuutteista (TK - ) VZV-kantaa vastaan (EC 50 = 27,59 µM), kun taas yhdiste 16d oli tehokkain TK + VZV:tä vastaan (EC 50 = 29,91 µM). Yhdisteiden 14a-i-17a-i sytostaattisia ominaisuuksia tutkittiin L1210-, CEM-, HeLa- ja HMEC-1-solulinjoilla, ja useimmat niistä olivat lievästi sytostaattisia HeLa- [IC 50 (50 %:n estokonsentraatio) = 29-130 µM] ja L1210-soluille [IC 50 (50 %:n estokonsentraatio) = 14-142 µM].

**Tulos**

Fosfonyyloitujen 1,2,3-triatsolenaftalimidikonjugaattien synteesi ja biologinen aktiivisuus

**Esimerkki 1.2710**

Transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) on enteropatogeeninen coronavirus, joka aiheuttaa ripulia sioille ja johon liittyy korkea sairastuvuus ja kuolleisuus imevillä porsailla. TGEV:n membraaniproteiini (M-proteiini) on ratkaiseva proteiini virusproteiinien lisääntymiselle, ja se liittyy viruksen kokoonpanoon ja buddingiin. TGEV:n M-proteiinin kanssa vuorovaikutuksessa olevien soluproteiinien tunnistamiseksi käytettiin hiiva-kaksoishybridiseulontaa, ja seitsemän soluproteiinia tunnistettiin M:ää sitoviksi kumppaneiksi. Käyttämällä GST-pull-down-menetelmää ja CO-IP-testiä M-proteiinin havaittiin olevan vuorovaikutuksessa sian suolistosolujen kanssa eukaryoottisen translaation aloitustekijä 4-alfa:n (EIF4A2) välityksellä, joka on solun translaatiokoneiston olennainen osa. Lisäksi konfokaalimikroskopia osoitti, että EIF4A2 ja M olivat kolokalisoituneet sytoplasmassa. Lisäksi tutkittiin EIF4A2:n toimintaa suolistosoluissa TGEV-infektion aikana. EIF4A2:n knockdown siRNA:lla vähensi selvästi M-proteiinin lisääntymistä ja TGEV:n replikaatiota kohdesoluissa. Näin osoitettiin, että EIF4A2:lla on merkittävä rooli TGEV:n replikaatiossa. Tämä tutkimus tarjoaa mekanistisen näkemyksen TGEV:n M-proteiinin ja suolistosolujen välisestä vuorovaikutuksesta, mikä edistää koronaviruksen replikaation ymmärtämistä ja voi olla hyödyllistä kehitettäessä uusia terapeuttisia strategioita TGEV-infektiota varten.

**Tulos**

EIF4A2 on vuorovaikutuksessa tarttuvan gastroenteriittikoronaviruksen kalvoproteiinin kanssa ja sillä on merkitystä viruksen replikaatiossa.

**Esimerkki 1.2711**

Taustaa: Yksi kvantitatiivisen käänteisen transkriptio PCR:n (qRT-PCR) vaatimuksista on normalisoida tiedot sisäisellä vertailugeenillä, joka on muuttumaton hoidosta, kuten virusinfektiosta, riippumatta. Useissa tutkimuksissa on havaittu vaihtelua yleisesti käytettyjen talousgeenien, kuten beeta-aktiinin (ACTB) ja glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasin (GAPDH), ilmentymisessä eri koeasetuksissa. ACTB:tä ja GAPDH:ta käytetään kuitenkin edelleen laajalti tutkimuksissa, joissa selvitetään isäntägeenien vastetta virusinfektioihin, mukaan lukien influenssavirukset. Toistaiseksi ei ole kuvattu yksityiskohtaista tutkimusta, jossa verrattaisiin yleisesti käytettyjen taloudenpitogeenien soveltuvuutta influenssavirusinfektioissa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin useita yleisesti käytettyjä taloudenpitogeenejä [ACTB, GAPDH, 18S ribosomaalinen RNA (18S rRNA), ATP-syntaasi, H+ -kuljetus, mitokondriaalinen F1-kompleksi, beetapolypeptidi (ATP5B) ja ATP-syntaasi, H+:aa kuljettava, mitokondriaalinen Fo-kompleksi, alayksikkö C1 (alayksikkö 9) (ATP5G1)], jotta voitaisiin tunnistaa vakiintuneimmin ilmentyvä geeni ihmisen, sian, kanan ja ankan soluissa, jotka ovat saaneet infektion useilla influenssa A -viruksen alatyypeillä. Tulokset: Yleisesti käytettyjen taltiointigeenien suhteellinen ilmentymisstabiilisuus määritettiin ihmisen primaarisissa keuhkoputkien epiteelisoluissa (HBEC), sian henkitorven epiteelisoluissa (PTEC) sekä kanan ja ankan primaarisissa keuhkoista peräisin olevissa soluissa, jotka oli infektoitu viidellä influenssa A -viruksen alatyypillä. Virus- ja mock-infektoitujen solujen qRT-PCR-tietojen analysoinnissa NormFinder- ja BestKeeper-ohjelmilla havaittiin, että 18S rRNA oli stabiilein geeni HBEC-, PTEC- ja lintujen keuhkosoluissa. Päätelmät: Erilaisilla influenssaviruksilla infektoiduista soluviljelymalleista (HBEC, PTEC, kanan ja ankan keuhkosolut) saatujen tietojen perusteella havaitsimme, että 18S rRNA on stabiilein referenssigeeni qRT-PCR-datan normalisoinnissa. Influenssavirusinfektio vaikutti suuresti muiden tässä tutkimuksessa arvioitujen housekeeping-geenien (mukaan lukien ACTB ja GPADH) ilmentymistasoihin, eivätkä ne näin ollen ole luotettavia referenssigeenejä RNA:n normalisoinnissa.

**Tulos**

8S rRNA on luotettava normalisointigeeni reaaliaikaisessa PCR:ssä, joka perustuu influenssavirusinfektoituneisiin soluihin.